



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 9 OCTOBRE 2019

*latanoprost, timolol*  
**FIXAPOST 50 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose**

Mise à disposition d'un médicament hybride de XALACOM

#### ► L'essentiel

**Avis favorable au remboursement dans la « réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement. »**

#### ► Quel progrès ?

**Pas de progrès par rapport à XALACOM**

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

**FIXAPOST, association de latanoprost et de timolol, est un traitement de seconde intention en cas de réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines en collyre. Etant sans conservateur, son utilisation est à privilégier par rapport aux collyres avec conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.**

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication(s) concernée(s)</b>	« Réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement. »
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la non-infériorité de FIXAPOST, sans conservateur, par rapport à XALACOM, autre collyre à base de latanoprost et de timolol présenté en flacon multidose avec conservateur, en termes de variation de la pression intraoculaire à 12 semaines ;</li> <li>- de l'absence de démonstration de la supériorité de FIXAPOST par rapport à XALACOM en termes de tolérance,</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère que FIXAPOST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à XALACOM dans les indications de l'AMM.</p>
<b>ISP</b>	FIXAPOST n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux collyres antiglaucomateux de seconde intention.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Cette spécialité est un traitement de deuxième intention en cas de réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux prostaglandines en collyre.
<b>Population cible</b>	La population cible de FIXAPOST peut être estimée à environ 600 000 personnes.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités de la spécialité FIXAPOST 50 µg/ml + 5 µg/ml, collyre en solution en réceptif unidose, médicament hybride de XALACOM 50 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en flacon multidose. Contrairement à XALACOM, FIXAPOST a une formulation sans conservateur.

Pour rappel, dans son avis du 20/02/2019<sup>1</sup> (renouvellement d'inscription), la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) de XALACOM était important dans l'indication de l'AMM.

FIXAPOST correspond à l'association de deux principes actifs :

- latanoprost (50 µg/ml) : analogue de la prostaglandine F2α qui abaisse la pression intraoculaire (PIO) en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse ;
- timolol (5 mg/ml) : inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta1- et bêta2-adrénergiques qui abaisse la PIO en réduisant la production d'humeur aqueuse.

FIXAPOST 50 µg/ml + 5 µg/ml a obtenu une AMM par procédure décentralisée le 29/05/2018 dans l'indication « Réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement. »

## 02 BESOIN MEDICAL

---

Le glaucome est une neuropathie optique d'évolution chronique ou aiguë, associée ou non à une hypertonie oculaire et caractérisée par l'altération du nerf optique. Cette neuropathie aboutit à la perte du champ visuel pouvant, à terme, aller jusqu'à la cécité. Le glaucome est une pathologie d'une grande hétérogénéité clinique et étiologique, se caractérisant par l'association d'une atrophie du nerf optique (l'excavation du nerf optique étant le premier signe visible), d'une altération du champ visuel, et d'une pression intra-oculaire (PIO) élevée ou normale. Initialement asymptomatique pendant 10 à 20 ans, les premiers signes cliniques liés au glaucome sont une perte de la vision périphérique et, à un stade avancé, une cécité irréversible<sup>2</sup>.

En France, le glaucome serait responsable de 10 à 15 % des cas de cécité et/ou basse vision soit environ 15 000 cas. En 2003, 2 % des Français âgés de plus de 40 ans étaient traités pour un glaucome et 400 000 personnes ayant un glaucome n'auraient pas été diagnostiquées comme telles.

Les glaucomes primaires à angle ouvert (GAO) représentent la majorité des cas de glaucomes (65 à 90 %).

L'hypertonie oculaire (HTO) correspond à une PIO supérieure à 21 mmHg. La majorité des patients ayant une HTO n'est pas à risque de glaucome, mais ces patients doivent être identifiés car la réduction de la PIO diminue le risque global de développer un glaucome, et une forte HTO (> 28-30 mmHg) pourrait être associée au risque d'oblitération veineuse rétinienne<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de Transparence sur XALACOM 50µg/ml + 5mg/ml. 20/02/2019 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16047\\_XALACOM\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT16047.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16047_XALACOM_PIS_RI_Avis2_CT16047.pdf)

<sup>2</sup> HAS. Rapport d'orientation sur le « Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France ». Novembre 2006.

<sup>3</sup> Sociétés françaises d'ophtalmologie et du glaucome. Recommandations « Prise en charge d'une hypertonie oculaire isolée ». 28/10/2014.

L'objectif de la prise en charge d'un GAO est d'abaisser la PIO en-dessous d'une « PIO cible<sup>4</sup>». Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Hormis les cas les plus graves où la chirurgie s'impose dès le diagnostic fait, la thérapeutique est d'abord médicamenteuse.

Le choix se fait essentiellement en fonction des contre-indications et des effets indésirables de chacune des classes thérapeutiques.

Le traitement médicamenteux de première ligne est un collyre à base de bétabloquant (timolol, cartéolol, bétaxolol) ou à base d'analogue de prostaglandine (bimatoprost, latanoprost, travoprost). Si la PIO cible n'est pas atteinte et/ou en cas de mauvaise tolérance avec la monothérapie initiale, un collyre à base d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique (brinzolamide ou dorzolamide) ou à base de mydriatique  $\alpha$ 2-adrénergique (apraclonidine ou brimonidine) peut être utilisé.

Après échec de ces monothérapies, une bithérapie doit être envisagée<sup>5</sup>.

Il est à noter que l'observance est à prendre en considération lors du choix d'une molécule de première intention à courte durée d'action nécessitant deux instillations par jour, ainsi que lors du choix du passage à une bithérapie dissociée versus une association fixe à longue durée d'action.

Les associations fixes de médicaments anti-glaucomeux trouvent donc leur place en deuxième intention après échec des monothérapies.

Les collyres utilisés dans le glaucome représentent des traitements chroniques. La tolérance de l'utilisation de collyres au long cours est donc à prendre en compte.

La Commission rappelle que les conservateurs présents dans les collyres peuvent induire, en cas d'administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire et que, de ce fait, les collyres sans conservateur doivent être privilégiés dans la mesure où ils ont démontré leur non-infériorité par rapport au produit de référence avec conservateur.

Actuellement, de plus en plus de collyres antiglaucomeux sans conservateur sont disponibles.

Chez les patients en échec de première ligne de traitement (monothérapie à base de bétabloquant ou d'analogue de prostaglandine), le besoin médical est actuellement couvert par différents collyres en monothérapies pouvant être associés et par plusieurs collyres anti-glaucomeux en association fixe, dont certains ont des formulations sans conservateur : associations d'analogue de prostaglandine/bétabloquant, d' $\alpha$ 2-adrénergique/bétabloquant, d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique/bétabloquant, ou d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique/  $\alpha$ 2-adrénergique.

---

<sup>4</sup> La valeur moyenne de la PIO dans la population est de 15 mm Hg. Elle est plus faible chez les jeunes, souvent autour de 10 mm Hg et à tendance à augmenter chez les personnes âgées. On considère qu'une PIO > 20 mm Hg est anormale. Cependant le seul chiffre de PIO ne permet pas de dire s'il y a un glaucome. De nombreuses personnes dont la pression est légèrement supérieure à 20 mmHg ne présentent aucune maladie et ne nécessitent souvent qu'une simple surveillance sans traitement.

A l'opposé, il existe des patients dont la pression n'a jamais dépassé 20 mm Hg et qui présentent un glaucome, dans le cadre du glaucome dit « à pression normale » ou à pression basse. Lorsqu'un glaucome à pression normale (avec atteinte du nerf optique ou du champ visuel) est constaté, il est conseillé de faire baisser la pression oculaire plutôt en dessous de la moyenne. Société Française du Glaucome, Comité de lutte contre le glaucome <http://www.leglaucome.fr/sinformer/les-causes/>.

<sup>5</sup> European glaucoma society (EGS). Guide et terminologie pour les glaucomes. 4<sup>ème</sup> édition. 2014

## 03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de FIXAPOST sont les associations fixes ou libres de collyres antiglaucomeux ayant une AMM en seconde intention dans le traitement chez l'adulte du glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire ayant une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines.

### 03.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Associations fixes contenant un analogue des prostaglandines et un bêtabloquant</b>					
<b>Avec conservateur</b>					
<b>GANFORT</b> bimatoprost/timolol <i>Flacon multidose Allergan</i>	Réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante	20/02/19 (RI)	Important	05/07/2006 : ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.	Oui
<b>XALACOM</b> latanoprost/timolol <i>Pfizer</i>	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement	20/02/19 (RI)	Important	20/03/2002 : XALACOM (1 goutte par jour) apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV en termes de commodité d'emploi versus un traitement concomitant des deux composants pris séparément (2 gouttes par jour de timolol et une goutte par jour de latanoprost) XALACOM apporte une amélioration du service médical rendu (niveau III) par rapport à COSOPT en termes de taux de répondeurs.	Oui
<b>DUOTRAV</b> travoprost/timolol <i>Alcon France</i>	Chez l'adulte pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.	06/07/16 (RI)	Important	21/06/2006 : Niveau V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement	Oui
<b>Sans conservateur</b>					
<b>GANFORT</b> bimatoprost/timolol <i>Réceptif unidose Allergan</i>	Réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante	20/02/19 (RI)	Important	29/10/2014 : ASMR V par rapport aux autres présentations déjà inscrites (flacon multidose)	Oui
<b>VIZIMACO</b> bimatoprost/timolol <i>Chauvin</i>	Réduction de la PIO chez les patients adultes atteints de GAO ou d'HTO chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.	17/10/18 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites (VIZIMACO étant un médicament essentiellement similaire à GANFORT)	Oui

<b>KIVIZIDIALE</b> travoprost/timolol <i>Chauvin</i>	Réduction de la PIO chez l'adulte atteint de GAO ou d'hypertension oculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.	05/12/18 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport à DUOTRAV 40 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution (KIVIZIDIALE étant un médicament similaire à DUOTRAV)	Oui
<b>TRAVOPROST / TIMOLOL</b> <i>Horus Pharma</i>	Chez les adultes pour obtenir une réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertension intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines	15/05/19 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport à DUOTRAV, collyre en solution (TRAVOPROST/TIMOLOL HORUS PHARMA étant un hybride de DUOTRAV)	Non inscrit à ce jour
<b>Associations fixes contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant (ou un agoniste <math>\alpha</math>2-adrénergique)</b>					
<b>Avec conservateur</b>					
<b>AZARGA</b> brinzolamide/timolol <i>Novartis Pharma</i>	Réduction de la PIO chez les patients adultes atteints de GAO ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante.	06/01/16 (RI)	Important	18/02/2009 : ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.	Oui
<b>SIMBRINZA</b> brinzolamide / brimonidine <i>Novartis Pharma</i>	Réduction de la PIO élevée chez les patients adultes atteints de GAO ou d'HTO pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante.	03/12/14 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport à l'administration conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui
<b>COSOPT</b> dorzolamide/timolol <i>Santen</i>	Traitement de la PIO élevée chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant administrée par voie oculaire est insuffisante	20/03/19 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite (unidose, sans conservateur <sup>6</sup> )	Oui
<b>Sans conservateur</b>					
<b>DUALKOPT</b> dorzolamide/timolol <i>Théa Pharma</i>	Traitement de la PIO élevée chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante	15/04/15 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport à COSOPT, collyre en solution en récipient unidose <sup>6</sup>	Oui
<b>COSIDIME</b> dorzolamide/timolol <i>Santen</i>	Traitement de l'augmentation de la PIO chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie topique par bêtabloquant est insuffisante.	13/06/18 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport à COSOPT, collure en solution en récipient unidose <sup>6</sup>	Oui
<b>Association fixe contenant un <math>\alpha</math>2-adrénergique et un bêtabloquant</b>					
<b>Avec conservateur</b>					
<b>COMBIGAN</b> brimonidine/timolol <i>Allergan</i>	Réduction de la PIO chez les patients présentant un GAO ou une hypertension oculaire, associé à une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques	03/12/15 (RI)	Important	01/03/2006 : ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui

<sup>6</sup> Cette présentation en unidose, sans conservateur, a été radiée le 21/02/2019

**Monothérapie pouvant être associée au timolol**

**Avec conservateur**

<b>LUMIGAN</b> et génériques <i>Bimatoprost Allergan</i>	Réduction de la PIO élevée chez les patients adultes atteints de GAO ou d'HTO (en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants	20/03/19 (RI)	Important	01/09/2004 : ASMR III non modifiée suite au passage en 1 <sup>ère</sup> intention 31/03/2010 : ASMR V de LUMIGAN 0,1mg/ml par rapport à LUMIGAN 0,3 mg/ml 29/05/2013 : ASMR V pour la présentation unidose (non-inscrite), ASMR par rapport à la forme flacon	Oui
<b>ALPHAGAN</b> et génériques <i>Brimonidine Allergan</i>	Réduction de la PIO chez les patients ayant un GAO ou une HTO En monothérapie chez les patients présentant une contre-indication aux bêtabloquants à usage local. En association à d'autres traitements diminuant la PIO dans le cas où une monothérapie ne permet pas d'atteindre la PIO cible.	20/04/16 (RI)	Important	03/06/1998 : « ALPHAGAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments utilisés en deuxième intention dans le traitement du glaucome notamment TRUSOPT ».	Oui
<b>AZOPT</b> et génériques <i>Brinzolamide Alcon</i>	Pour diminuer la PIO élevée en cas : d'HTO, de GAO, en monothérapie chez les patients adultes ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients adultes pour qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués, ou bien en association avec les bêta-bloquants ou les analogues des prostaglandines.	23/09/15 (RI)	Important	23/09/2009 : ASMR V par rapport au timolol associé au travoprost	Oui
<b>TRUSOPT</b> et génériques <i>Dorzolamide Théa Pharma</i>	En association à un traitement antiglaucomeux par collyre bêtabloquant, en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêtabloquants ou chez les patients pour lesquels les bêta-bloquants sont contre-indiqués. Dans le traitement de la PIO élevée chez les patients présentant une HTO, un GAO, un glaucome pseudo-exfoliatif.	12/06/19 (nouvelle présentation suite changement exploitant)	Important	ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite	Oui
<b>XALATAN</b> et génériques <i>Latanoprost Pfizer</i>	Réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO et d'HTO chez l'adulte (y compris le sujet âgé). Réduction de la PIO élevée chez les patients pédiatriques ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.	11/05/16 (RI)	Important	08/10/1997 : ASMR II par rapport aux collyres indiqués en 2 <sup>ème</sup> intention 11/05/2016 (extension indication en pédiatrie) : ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge	Oui
<b>LATANOPROST NORIDEM</b> <i>Latanoprost Noridem</i>	Réduction de la PIO élevée chez les patients atteints de GAO et d'une HTO. Réduction de la PIO élevée chez les patients pédiatriques présentant une PIO élevée et un glaucome pédiatrique. Chez les enfants âgés de 0 à 2 ans, le traitement médical par le latanoprost doit être utilisé en deuxième intention après la chirurgie.	16/05/18 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport à XALATAN	Non
<b>TRAVATAN</b> et génériques <i>travoprost Novartis Pharma</i>	Réduction de la PIO élevée chez les patients atteints d'HTO ou de GAO. Réduction de la PIO élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'HTO ou de glaucome pédiatrique	24/01/18 (RI)	Important	23/01/2002 : ASMR III par rapport à XALATAN en termes de taux de répondeurs, de baisse de PIO additionnelle obtenue chez des patients insuffisamment contrôlés par timolol et de commodité d'emploi (pas d'observation de la chaîne du froid avant ouverture du flacon	Oui

				05/10/2016 (extension d'indication en pédiatrie) : ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients pédiatriques	
Sans conservateur					
<b>MONOPROST</b> Latanoprost <i>Théa Pharma</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire	06/02/19 (RI)	Important	29/05/13 : Récipient unidose ASMR V par rapport au XALATAN 17/05/17 : Flacon multidose, ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite.	Oui
<b>VIZILATAN</b> Latanoprost <i>Chauvin</i>	Réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO et d'HTO chez l'adulte (y compris le sujet âgé). Réduction de la PIO élevée chez les patients pédiatriques ayant une PIO élevée et souffrant de glaucome pédiatrique.	06/02/19 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport à XALATAN (VIZILATAN étant un hybride de XALATAN)	Oui
<b>VIZITRAV</b> travoprost <i>Chauvin</i>	Réduction de la PIO élevée chez les patients atteints d'HTO ou de GAO. Réduction de la PIO élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'HTO ou de glaucome pédiatrique	05/12/18 (Ins.)	Important	ASMR V par rapport à TRAVATAN (VIZITRAV étant un médicament similaire à TRAVATAN)	Oui

## 03.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.**



## 04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indication évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
<b>Autriche</b>	25/06/2018	Même indication que celle évaluée dans le présent avis		
<b>Belgique</b>	07/08/2018		<b>Non</b>	NA
<b>Bulgarie</b>	27/07/2018			
<b>Croatie</b>	Non communiqué		Évaluation en cours	
<b>Chypre</b>	En cours suite approbation DCP (26/04/2018)			
<b>République Tchèque</b>	31/10/2018			
<b>Allemagne</b>	17/07/2018		Oui (15/12/18)	Celle de l'AMM
<b>Danemark</b>	18/05/2018		Oui (18/12/18)	Celle de l'AMM
<b>Estonie</b>	04/06/2018			
<b>Grèce</b>	21/01/2019			
<b>Espagne</b>	31/10/2018		Évaluation en cours	
<b>Finlande</b>	19/11/2018		Évaluation en cours	
<b>France</b>	29/05/2018			
<b>Croatie</b>	13/06/2018			
<b>Irlande</b>	22/06/2018			
<b>Islande</b>	15/05/2018			
<b>Italie</b>	27/11/2018		Évaluation en cours	
<b>Lituanie</b>	25/06/2018		<b>Non</b>	NA
<b>Luxembourg</b>	En cours suite approbation DCP (26/04/2018)			
<b>Lettonie</b>	05/06/2018			
<b>Pays-Bas</b>	11/02/2019		Évaluation en cours	
<b>Norvège</b>	En cours suite approbation DCP (26/04/2018)			
<b>Pologne</b>	03/01/2019			
<b>Portugal</b>	24/07/2018		Évaluation en cours	
<b>Roumanie</b>	10/10/2018			
<b>Suède</b>	24/09/2018		Évaluation en cours	
<b>Slovénie</b>	07/12/2018		Évaluation en cours	
<b>Slovaquie</b>	12/02/2019		Évaluation en cours	
<b>Royaume-Uni</b>	24/05/2018		Oui (26/11/18)	Celle de l'AMM

## 05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande d'inscription de FIXAPOST repose sur une étude clinique de phase III de non-infériorité versus XALACOM, randomisée en simple aveugle, réalisée chez 242 patients atteints d'une hypertension oculaire ou d'un glaucome.

Le laboratoire a également fourni deux études observationnelles afin d'évaluer l'impact des conservateurs présents dans certains collyres sur l'évolution de la maladie.

- une étude de cohorte longitudinale rétrospective<sup>7</sup> basée sur les données présentes dans l'Echantillon généraliste de bénéficiaires (EGB). L'objectif principal était d'évaluer l'effet des conservateurs sur le recours à la chirurgie chez 12 454 patients traités par collyre hypotonisant, avec ou sans conservateur, en France entre 2008 et 2016.
- une étude observationnelle<sup>8</sup> française réalisée pendant 2 ans (2015 à 2016) dont l'objectif principal a été de comparer les signes et symptômes oculaires, chez 82 patients atteints de GAO ou d'HTO traités en monothérapie par des analogues des prostaglandines avec ou sans conservateur.

Ces études ne seront pas décrites dans la mesure où elles ne concernent pas FIXAPOST.

FIXAPOST étant un médicament hybride de XALACOM, les données évaluées pour ce produit sont rappelées.

### 05.1 Efficacité

#### 5.1.1 Rappel des données d'efficacité relatives à XALACOM (médicament de référence) évaluées par la Commission

Lors de la demande d'inscription de XALACOM en 2008<sup>9</sup>, les données d'efficacité de XALACOM provenaient d'une étude (OLANDER) randomisée, en double aveugle qui avait comparé l'efficacité et la tolérance de XALACOM (latanoprost/timolol) à celles de XALATAN (latanoprost) chez des patients dont la PIO ( $\geq 21$  mm Hg) était insuffisamment contrôlée par le latanoprost seul.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une réduction de la PIO d'au moins 2 mmHg entre l'état basal et le 21<sup>ème</sup> jour de traitement.

Dans la population ITT constituée de 348 patients en échec au latanoprost (dont 175 dans le groupe latanoprost/timolol et 173 dans le groupe latanoprost), le pourcentage de patients dont la PIO a diminué d'au moins 2 mmHg a été plus élevé chez les patients traités par l'association latanoprost/timolol que chez ceux traités par le latanoprost (79,4 % versus 51,4 %,  $p < 0,001$ ). A noter que la réduction moyenne de la PIO moyenne entre J21 et J0 a été de  $3,8 \pm 2,6$  mmHg avec l'association fixe latanoprost/timolol et de  $1,9 \pm 2,7$  mmHg avec le latanoprost.

---

<sup>7</sup> Daien V. et al. « Comparaison des collyres hypotonisants avec ou sans conservateur sur le recours à la chirurgie du glaucome : une étude basée sur le système national des données de santé en France entre 2008 et 2016 (EGB) ». (En cours de publication).

<sup>8</sup> El Ameen A. et al. Objective ocular surface tolerance in patients with glaucoma treated with topical preserved or unpreserved prostaglandin analogues ; European Journal of Ophthalmology. 2018 ; 1-9.

<sup>9</sup> HAS. Avis de la commission de Transparence sur XALACOM 50µg/ml + 5mg/ml. 17/09/2008. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/xalacom\\_-\\_ct-5766.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/xalacom_-_ct-5766.pdf)

## 5.1.2 Etude de phase III de non infériorité de FIXAPOST à XALACOM

Référence	Etude de non-infériorité versus XALACOM
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02278614
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de FIXAPOST par rapport à XALACOM, sur la base de l'évolution de la PIO moyenne (mesurée à 9h00 ± 1 heure) entre J0 (valeur de référence) et J84.
Type de l'étude	Etude de phase III de <b>non-infériorité</b> , comparative versus XALACOM, en groupes parallèles, multicentrique, randomisée, en simple aveugle pour l'investigateur <sup>10</sup> Etude réalisée dans 47 centres dans 10 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 23 patients)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 10/12/2014
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patient âgé de 18 ans et plus</li> <li>▪ glaucome à angle ouvert (GAO) ou hypertonie oculaire (HTO) des deux yeux</li> <li>▪ traité et bien contrôlé depuis au moins 2 mois avant l'entrée dans l'étude avec une combinaison fixe avec conservateur latanoprost 0,005 % + timolol 0,5 %</li> <li>▪ PIO ≤ 18 mmHg dans les deux yeux</li> <li>▪ antécédent de mauvais contrôle de la PIO avec une première ligne de monothérapie et un antécédent de réduction additionnelle de la PIO après un switch par la combinaison fixe avec conservateur latanoprost 0,005 % + timolol 0,5 %</li> <li>▪ épaisseur de la cornée entre 500 et 600 µm pour les deux yeux</li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ détérioration du champ visuel entre 2 évaluations (espacement des évaluations ≥ 6 mois)</li> <li>▪ stade sévère du glaucome</li> <li>▪ acuité visuelle de loin ≤ 1/10 avec la meilleure correction pour au moins un œil</li> <li>▪ infection oculaire, traumatisme ou inflammation dans les 3 mois</li> <li>▪ présence d'au moins un signe grave (selon le score de McMonnies)</li> <li>▪ sécheresse oculaire sévère diagnostiquée</li> <li>▪ ulcération de la cornée</li> <li>▪ anomalies des paupières</li> <li>▪ toute autre anomalie qui pourrait gêner les évaluations</li> <li>▪ antécédent de chirurgie réfractive de la cornée</li> <li>▪ procédures de laser (dans les 3 mois, pendant l'étude)</li> <li>▪ autres chirurgies oculaires (dans les 6 mois, pendant l'étude)</li> <li>▪ traitement topique oculaire à l'exception des larmes artificielles ou de collyres antiallergiques sans conservateur</li> <li>▪ port de lentille (1 semaine avant ou pendant l'étude)</li> </ul>
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Absence d'évaluation de la PIO en post-randomisation.
Schéma de l'étude	Après randomisation, les patients ont commencé leur traitement à J0. Ils ont ensuite été revus à J42 ± 3 jours pour une visite de suivi et la dispensation de la suite du traitement (J42 à J84). La fin de l'étude a été programmée à J84 ± 7 jours.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (schéma 1:1) pour recevoir : <u>Groupe FIXAPOST</u> : une goutte une fois par jour, à 9 h (± 1 heure) dans le cul de sac conjonctival pendant 3 mois (J0 à J84) <u>Groupe XALACOM</u> : une goutte une fois par jour, à 9 h (± 1 heure) dans le cul de sac conjonctival pendant 3 mois (J0 à J84)

<sup>10</sup> Le double aveugle n'était pas envisageable du fait d'un conditionnement primaire différent des deux spécialités (unidose pour FIXAPOST, flacon multidose pour XALACOM). Un reconditionnement de XALACOM en unidose n'était pas possible en raison du risque de contamination microbienne lors de cette étape, et du risque d'altération du latanoprost (sensibilité des prostaglandines à l'oxydation).

<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Evolution entre J0 et J84 (soit 12 semaines) de la PIO moyenne sur l'œil le plus touché (PIO<sup>11</sup> la plus élevée) ou l'œil droit (en l'absence de différence de PIO entre les deux yeux).</b>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evolution entre J0 et J84 de la PIO moyenne de l'œil controlatéral</li> <li>▪ Evolution entre J0 et J42 de la PIO moyenne pour les deux yeux</li> <li>▪ Nombre de patients avec une PIO &lt; 18 mmHg et ≥ 18 mmHg pour les deux yeux, à J42 et J84</li> <li>▪ Efficacité globale évaluée par l'investigateur sur une échelle à 4 points à J42 et J84</li> </ul> <p><u>Note : dans la mesure où ces critères ne sont pas hiérarchisés, ils sont considérés à titre exploratoire</u></p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>En tenant compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ d'une limite de non-infériorité de -1,5 mmHg pour pouvoir conclure à la non-infériorité de FIXAPOST par rapport à XALACOM en termes de variation de la PIO à J84 par rapport à J0 et</li> <li>▪ d'un écart type de la PIO de 3,2 mmHg (basé sur une représentation graphique de l'évolution de la PIO) après 12 semaines de traitement chez des patients avec une PIO stable à l'inclusion,</li> </ul> <p>il a été estimé qu'un effectif de 97 patients par groupe (en population per protocole) était suffisant pour démontrer la non-infériorité de FIXAPOST par rapport à XALACOM avec une puissance de 90 % (avec l'hypothèse de l'absence de différence entre les 2 groupes en considérant un écart-type de 3,2 mmHg). Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, le nombre de patients à inclure au total a été évalué à 210.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Les différentes populations d'analyse sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La population en ITT constituée de tous les patients inclus et randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement</li> <li>▪ la population en Intention de Traiter modifiée (ITTm) constituée de tous les patients en ITT (randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement) et ont eu au moins une évaluation de la PIO à l'inclusion et après la randomisation</li> <li>▪ la population per protocole (PP) : tous les patients en ITTm n'ayant eu aucune déviation majeure au protocole.</li> </ul> <p>La <b>non-infériorité</b> a été testée en calculant l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % de la différence entre les 2 traitements de l'évolution de la PIO entre J0 et J84<sup>12</sup>. La non-infériorité de FIXAPOST par rapport à XALACOM était démontrée si la limite inférieure de cet IC<sub>95%</sub> était &gt; - 1,5 mmHg (limite de non-infériorité prédéfinie). Le protocole prévoyait de tester la non-infériorité sur la population en ITTm puis de la confirmer sur les populations en ITT et PP.</p> <p><b>A noter, que pour établir la non-infériorité, la limite de non-infériorité définie ne doit pas être dépassée en premier lieu dans la population per protocole puis dans la population en ITT, les résultats seront donc considérés dans cet ordre.</b></p> <p>L'analyse a été faite à l'aide d'un modèle à effet mixte avec mesures répétées comprenant le traitement, la visite (J42 et J84) en tant que facteurs fixes, la PIO basale et le pays en tant que covariables, l'interaction traitement*visite, l'interaction PIO basale*visite, et le patient en tant que facteur aléatoire.</p>

<sup>11</sup> La PIO était mesurée deux fois à l'aide d'un tonomètre d'aplantation de Goldmann par un investigateur en aveugle. Si les deux mesures différaient de plus de 2 mmHg, une troisième mesure était finalement retenue.

<sup>12</sup> modèle à effet mixte avec mesures répétées comprenant le traitement, la visite (J42 et J84) en tant que facteurs fixes, la PIO basale et le pays en tant que covariables, l'interaction traitement\*visite, l'interaction PIO basale\*visite, et le patient en tant que facteur aléatoire

## Résultats :

### ► Effectifs

Au total, 242 patients ont été randomisés dans l'étude (population en ITT 127 dans le groupe FIXAPOST et 115 dans le groupe XALACOM) parmi lesquels 236 (124 et 112) et 214 (112 et 102) ont respectivement constitué la population en ITTm et en PP.

Pour la population PP, 22 patients ont été exclus en raison de la présence d'une déviation majeure. La raison principale concernait la mesure de la PIO (9,3 % des cas sur les deux groupes).

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient âgés de 66,4 ans en moyenne, majoritairement de sexe féminin (61,6 %). Dans 80,2 % des cas, ils avaient un diagnostic de GAO et dans 19,8 % des cas, une HTO. Pour 93,4 % des patients il s'agissait d'une atteinte primaire, 5,8 % avaient un syndrome exfoliatif et 0,8 % un syndrome pigmentaire.

### ► Critère de jugement principal

Dans la population PP, la variation moyenne de la PIO à J84 par rapport à J0 a été de  $-0,45 \pm 1,82$  mmHg dans le groupe FIXAPOST et de  $-0,49 \pm 2,29$  mmHg dans le groupe XALACOM, soit une différence de  $-0,01 \pm 0,26$  mmHg avec un  $IC_{95\%} = [-0,54 ; 0,51]$ . La borne inférieure de cet  $IC_{95\%}$  étant  $> -1,5$  mmHg, il peut être conclu à la non-infériorité de FIXAPOST à XALACOM.

Tableau 1 : Principaux résultats du critère de jugement principal dans la population PP

Variation de la pression intra-oculaire (PIO)	Groupe FIXAPOST (N = 112)	Groupe XALACOM (N = 102)
Valeur de PIO à J0 Moyenne $\pm$ écart-type	15,6 $\pm$ 2,1	15,6 $\pm$ 2,1
Valeur de PIO à J84 Moyenne $\pm$ écart-type	15,2 $\pm$ 2,5	15,2 $\pm$ 2,2
Evolution moyenne (J84 – J0) Moyenne $\pm$ écart-type	<b>-0,45 <math>\pm</math> 1,82</b>	<b>-0,49 <math>\pm</math> 2,29</b>
Différence moyenne ajustée $IC_{95\%}$	<b>- 0,01 <math>\pm</math> 0,26</b> <b>[-0,54 ; 0,51]</b> <b>Non-infériorité acceptée</b>	

La non-infériorité de FIXAPOST par rapport à XALACOM est confirmée par les résultats dans la population ITT et ITTm ( $-0,49 \pm 1,80$  mmHg dans le groupe FIXAPOST versus  $-0,49 \pm 2,25$  mmHg dans le groupe XALACOM soit une différence moyenne ajustée de  $0,01 \pm 0,25$  et un  $IC_{95\%}$  de  $[-0,48 ; 0,50]$ ).

### ► Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha et compte tenu de la multiplicité des tests, les critères secondaires sont à visée exploratoire. Dans la population ITTm :

- Evolution entre J0 et J84 de la PIO moyenne de l'œil controlatéral :  $0,05 \pm 2,41$  mmHg dans le groupe FIXAPOST versus  $0,05 \pm 2,18$  mmHg dans le groupe XALACOM
- Evolution entre J0 et J42 de la PIO moyenne pour les deux yeux : de  $0,08 \pm 2,06$  mmHg dans le groupe FIXAPOST versus  $0,14 \pm 2,25$  mmHg dans le groupe XALACOM
- Nombre de patients avec une PIO  $< 18$  mmHg à J42 et J84 : 90,2 %, 86,1 % dans le groupe FIXAPOST et 86,6 % et 90,9 % dans le groupe XALACOM.

## 05.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude de phase III de non-infériorité versus XALACOM.

## 05.3 Tolérance

### 5.3.1 Données issues de l'étude de phase III de non-infériorité

Les effets indésirables ont été décrits dans la population en ITT (n = 242 patients), avec une durée médiane de traitement de 84 jours dans les deux groupes.

#### ► Événements indésirables systémiques

L'incidence globale des événements indésirables (EI) systémiques a été similaire dans les deux groupes de traitement :

- Groupe FIXAPOST : 13,4 % (17/127 patients), pour un total de 24 EI
- Groupe XALACOM : 13,9 % (16/115 patients), pour un total de 18 EI

Les EI les plus souvent retrouvés dans le groupe FIXAPOST ont été la migraine (3 patients, 2,4 %) et les rhinorrhées (2 patients, 1,6 %).

#### ► Événements indésirables oculaires liés au traitement

L'incidence globale des EI oculaires a été similaire dans les deux groupes de traitement : 12,6 % (n = 16) dans le groupe FIXAPOST et 10,4 % (n = 12) dans le groupe XALACOM.

**Tableau 2 : Incidence des événements indésirables oculaires liés au traitement**

	Groupe FIXAPOST (N = 127)	Groupe XALACOM (N = 115)	Total (N = 242)
<b>Trouble oculaire, n (%)</b>	12 (9,4)	7 (6,1)	18
Hyperhémie conjonctivale	3 (2,4)	1 (0,9)	4 (1,7)
Irritation oculaire	2 (1,6)	5 (4,3)	7 (2,9)
Douleur oculaire	2 (1,6)*	0	2 (0,8)
Blépharite	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Prurit oculaire	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Hyperhémie oculaire	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Hémorragie du disque optique	1 (0,8)*	0	1 (0,4)
Réduction de l'acuité visuelle	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Allergie oculaire	0	1 (0,9)	1 (0,4)
Ecoulement oculaire	0	1 (0,9)	1 (0,4)
Sensation corps étranger dans l'œil	0	1 (0,9)	1 (0,4)
Kératite	0	1 (0,9)	1 (0,4)
Augmentation du larmoiement	0	1 (0,9)	1 (0,4)

\* Relation analysée comme « improbable ». Un des deux événements de douleur oculaire a été analysé comme n'étant pas lié à l'administration de FIXAPOST.

L'EI oculaire le plus souvent retrouvé a été l'irritation oculaire (n = 7) dans les deux groupes (2,9 %).

Un patient du groupe FIXAPOST a connu un EI sévère (hémorragie conjonctivale), non considéré comme lié au traitement, et un patient du groupe XALACOM a connu deux EI sévères (irritation oculaire et sensation de corps étranger) reconnus par l'investigateur comme liés au traitement.

Deux patients du groupe FIXAPOST (1,6 %) ont arrêté prématurément l'étude, l'un pour douleur oculaire et l'autre pour réduction de l'acuité visuelle, considérés comme liés au traitement. Un

patient du groupe XALACOM (0,9 %) a aussi arrêté prématurément l'étude à cause d'une irritation oculaire.

### ► Symptômes oculaires à l'instillation

Les sensations d'irritation oculaire/brûlure/picotement ont été ressenties comme « gênantes » voire « très gênantes » dans respectivement 17,3 %, 4,9 % et 2,5 % des cas à J0, J42 et J84 dans le groupe FIXAPOST, et dans 13 %, 13,4 % et 7,3 % dans le groupe XALACOM. Ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire.

### 5.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion des risques prévoit le suivi des risques et des données manquantes suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- réactions d'hypersensibilité aux substances de l'association fixe</li> <li>- hyperémie conjonctivale</li> <li>- bronchospasme</li> <li>- aggravation de l'asthme</li> <li>- bradycardie</li> <li>- augmentation de la pigmentation de l'iris</li> <li>- pigmentation de la peau au niveau de la région périorbitaire</li> <li>- augmentation de la taille des cils et des cheveux</li> <li>- œdème maculaire cystoïde</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mélanome de l'œil et de la peau.</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- données dans la population pédiatrique</li> <li>- données chez la femme enceinte et allaitante</li> </ul>

### 5.3.3 Données issues des PSUR

Les données de PSUR présentées ci-après proviennent des deux composants individuels (latanoprost [MONOPROST] et timolol [OPHTIM]). Aucun rapport périodique de tolérance de FIXAPOST n'est disponible.

Dans le rapport périodique de MONOPROST couvrant la période du 10/08/2014 au 30/04/2016, et dans celui d'OPHTIM couvrant la période du 01/08/2011 au 31/07/2016, il n'a pas été mis en évidence de nouveaux éléments concernant la tolérance de ces médicaments.

### 5.3.4 Données issues du RCP

Les effets indésirables liés au traitement et observés dans les essais cliniques avec le produit de référence à base de latanoprost/timolol avec conservateur listés dans le RCP sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Effets indésirables observés au cours d'essais**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100
Affections du système nerveux			Céphalées
Affections oculaires	Hyperpigmentation de l'iris	Douleur oculaire, irritation oculaire (notamment picotements, sensation de brûlure, démangeaison, sensation de corps étrangers)	Atteinte cornéenne, conjonctivite, blépharite, hyperhémie oculaire, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eruption cutanée, prurit

Par ailleurs, les effets indésirables habituellement observés avec le latanoprost et le timolol pris en monothérapie sont détaillés dans le RCP.

## 05.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de FIXAPOST (latanoprost/imolol), médicament hybride de XALACOM (latanoprost/timolol) s'appuie sur une étude de phase III de non-infériorité par rapport au XALACOM, étude qui a inclus 242 patients ayant un glaucome à angle ouvert (GAO) ou une hypertension intraoculaire (HTO) déjà traitée par XALACOM et bien contrôlée (PIO  $\leq$  18 mmHg dans les deux yeux) depuis au moins 2 mois avant l'entrée dans l'étude. La non-infériorité de FIXAPOST par rapport à XALACOM a été démontrée en population *per protocole*, en termes de variation de la PIO après 12 semaines (critère de jugement principal) :  $-0,45 \pm 1,82$  mmHg avec FIXAPOST versus  $-0,49 \pm 2,29$  mmHg avec XALACOM) soit une différence entre les traitements de  $-0,01 \pm 0,26$  mmHg avec un  $IC_{95\%} = [-0,54 ; 0,51]$ , dont la borne inférieure est supérieure à  $-1,5$  mmHg qui est le seuil de non-infériorité retenu. Ces résultats ont été confirmés dans la population en intention de traiter.

Le profil de tolérance est principalement marqué par des événements indésirables oculaires comme l'irritation oculaire et l'hyperpigmentation de l'iris.

Les deux études observationnelles fournies par le laboratoire ne permettent pas d'obtenir plus de précisions sur le profil de tolérance de FIXAPOST.

Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de FIXAPOST sur la morbidité et/ou la qualité de vie.

En conséquence, FIXAPOST n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical déjà couvert.

## 05.5 Programme d'études

Une étude de phase IV, multicentrique, randomisée et contrôlée est actuellement en cours de développement ; elle a pour objectif de comparer FIXAPOST, XALACOM et GANFORT. Les critères étudiés seront l'efficacité, la tolérance, et la qualité de vie des patients.

## 06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'objectif de la prise en charge d'un glaucome à angle ouvert est d'abaisser la PIO (pression intraoculaire) en-dessous d'une « PIO cible ». Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertension oculaire qui lui est généralement associée. Hormis les cas les plus graves où la chirurgie s'impose dès le diagnostic fait, la thérapeutique est d'abord médicamenteuse.

Le choix se fait essentiellement en fonction des contre-indications et des effets indésirables de chacune des classes thérapeutiques.

Le traitement médicamenteux de première ligne est un collyre à base de bétabloquant (timolol, cartéolol, bétaxolol) ou à base d'analogue de prostaglandine (bimatoprost, latanoprost, travoprost). Si la PIO cible n'est pas atteinte et/ou en cas de mauvaise tolérance avec la monothérapie initiale, un collyre à base d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique (brinzolamide ou dorzolamide) ou à base de mydriatique  $\alpha$ 2-adrénergique (apraclonidine ou brimonidine) peut être utilisé.

Après échec de ces monothérapies, une bithérapie doit être envisagée<sup>5</sup>.

Il est à noter que l'observance est à prendre en considération lors du choix d'une molécule de première intention à courte durée d'action nécessitant deux instillations par jour, ainsi que lors du choix du passage à une bithérapie dissociée versus une association fixe à longue durée d'action.



Les associations fixes de médicaments anti-glaucomeux trouvent donc leur place en deuxième intention après échec des monothérapies.

Les collyres sans conservateur doivent être privilégiés dans la mesure où ils ont démontré leur non-infériorité par rapport au produit de référence avec conservateur et que les conservateurs présents dans les collyres peuvent induire, en cas d'administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire.

#### **Place de FIXAPOST dans la stratégie thérapeutique :**

FIXAPOST 50 µg/ml + 5 mg/ml est une association fixe de collyres antiglaucomeux composée d'un analogue de prostaglandine et d'un bêtabloquant. Il s'agit d'un traitement de seconde intention en cas de réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines en collyre. Etant sans conservateur, son utilisation est à privilégier par rapport aux collyres avec conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

## **07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **07.1 Service Médical Rendu**

► Le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire sont des affections sévères pouvant entraîner la cécité.

► FIXAPOST entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de ces maladies.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Cette spécialité est un traitement de deuxième intention.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité potentielle à long terme du glaucome à angle ouvert et de l'hypertonie oculaire avec risque de cécité,
- de la prévalence importante de ces affections oculaires,
- du besoin médical déjà couvert par l'existence d'alternatives (associations fixes et libres avec ou sans conservateur)
- de l'absence de réponse supplémentaire aux traitements disponibles (non-infériorité démontrée à XALACOM)
- de l'absence de données de qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

FIXAPOST n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux collyres antiglaucomeux de seconde intention déjà disponibles.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIXAPOST 50 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

Taux de remboursement proposé : 65 %

## 07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de non-infériorité de FIXAPOST, sans conservateur, par rapport à XALACOM, autre collyre à base latanoprost et timolol présenté en flacon multidose avec conservateur, en termes de variation de la pression intraoculaire à 12 semaines ;
- de l'absence de démonstration de la supériorité de FIXAPOST par rapport à XALACOM en termes de tolérance,

la Commission de la transparence considère que FIXAPOST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à XALACOM dans les indications de l'AMM.

## 07.3 Population cible

La population cible est définie par les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrées localement.

Selon le rapport de la HAS de 2006<sup>13</sup>, on estime à 2 %, le pourcentage des français âgés de plus de 40 ans traités pour glaucome (soit environ 680 000 personnes<sup>14</sup>), et environ 400 000 le nombre de patients atteints de glaucome méconnu du fait de l'absence de signe fonctionnel évocateur avant un stade très tardif. Entre 65 et 90 % des glaucomes seraient des glaucomes primaires à angle ouvert. La fréquence observée des hypertonies intra-oculaires serait de 3 à 4 % chez les sujets âgés de plus de 40 ans et de 1 à 3 % avant 40 ans en France. Par conséquent, on peut estimer la population des patients relevant d'un traitement pour glaucome à environ 1 million de personnes.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer le nombre de patients relevant des indications de FIXAPOST telles que définies dans l'AMM.

A noter qu'en 2019, d'après les données de l'Assurance Maladie, le nombre mensuel de boîtes d'un flacon remboursées pour un médicament contenant du timolol en association (code ATC S01ED51) est en moyenne de 625 000<sup>15</sup>. Considérant que la durée d'un flacon est d'un mois, environ 625 000 patients seraient traités par une association fixe contenant du timolol.

Ces chiffres sous-estiment la population de FIXAPOST dans la mesure où ils ne tiennent pas compte ni des monothérapies de seconde intention, ni des autres associations pouvant être utilisées en seconde intention et ne contenant pas de bêta-bloquant.

En conclusion, la population cible de FIXAPOST peut être estimée à au moins 625 000 personnes.

## 08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>13</sup> HAS. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Rapport d'orientation. Novembre 2006.

<sup>14</sup> Données INSEE, population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France métropolitaine.

<sup>15</sup> Données issues de l'Assurance Maladie. Medic'AM. Janvier à juin 2019.

## 09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption: 18 septembre 2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 9 octobre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<a href="#"><u>FIXAPOST 50 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose</u></a> Boîte de 30 unidoses (CIP : 34009 301 484 8 8)
Demandeur	Laboratoire THEA PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	29/05/2018 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	<b>S</b> <b>Organes sensoriels</b> <b>S01</b> <b>Médicaments ophtalmiques</b> <b>S01E</b> <b>Antiglaucomateux et myotiques</b> <b>S01ED</b> <b>Béta-bloquants</b> <b>S01ED51</b> <b>Timolol en association</b>