

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

13 avril 2005

**Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du
7 septembre 1999 (JO du 12 mai 2000)**

TRUSOPT 2 %, collyre en solution
Flacon de 5 ml

Laboratoires MERCK SHARP ET DOHME-CHIBRET

Chlorhydrate de dorzolamide

Liste I

Date de l'AMM : 21 février 1995

Rectificatifs :

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments
remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de dorzolamide

1.2. Indication(s)

TRUSOPT est indiqué :

- en association à un traitement antiglaucomateux par collyre bêta-bloquant,
- en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients pour lesquels les bêta-bloquants sont contre-indiqués,

dans le traitement de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant :

- une hypertonie oculaire,
- un glaucome à angle ouvert,
- un glaucome pseudo-exfoliatif.

1.3. Posologie

En monothérapie, la dose est d'une goutte de dorzolamide dans le cul de sac conjonctival de l'œil (les yeux) atteint(s), trois fois par jour.

En association à un bêta-bloquant à usage ophtalmique, la dose est d'une goutte de dorzolamide dans le cul de sac conjonctival de l'œil (les yeux) atteint(s), deux fois par jour.

En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomateux par le dorzolamide, interrompre l'autre médicament après la dernière prise de la journée à la dose appropriée puis commencer le dorzolamide le jour suivant.

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs collyres, les médicaments doivent être administrés à au moins 10 minutes d'intervalle.

Utilisation chez l'enfant :

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 10 janvier 1996

En bithérapie, l'amélioration du service médical rendu de TRUSOPT est importante (de type II) par rapport à la pilocarpine en termes de tolérance.

En monothérapie, en absence d'étude comparative à la pilocarpine, et compte tenu de l'indication en 2^{ème} intention, la Commission ne retient qu'une ASMR modeste (de type III) en termes de tolérance.

Avis de la Commission du 7 juillet 1999

Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques de TRUSOPT, de son rapport bénéfice / risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par TRUSOPT justifie le maintien de sa prise en charge.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2004)

S01EC03

S : Organes sensoriels
01 : Médicaments ophtalmologiques
E : Antiglaucomateux et myotiques
C : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
03 : dorzolamide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Les collyres antiglaucomateux de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

brinzolamide : AZOPT 10 mg/ml

Le dorzolamide est également disponible en association avec le timolol dans la spécialité COSOPT.

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :
AZOPT 10 mg/ml

Le plus économique en coût de traitement :
TRUSOPT 2 %

Le dernier inscrit :
AZOPT 10 mg/ml

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des collyres antiglaucomateux (bêta-bloquants, sympathomimétiques, parasympathomimétiques, prostanoïdes et associations fixes).

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Une revue de la littérature a été demandée au laboratoire concernant les études postérieures au précédent avis de la commission de la Transparence comparant le dorzolamide aux autres antiglaucomateux, notamment le brinzolamide.

Le laboratoire a effectué une recherche bibliographique sur Medline avec comme sujet : TRUSOPT comparé aux autres anti-glaucomateux (notamment brinzolamide, latanoprost, brimonidine), sauf les bêta-bloquants, depuis 1999, chez l'homme, en anglais ou en français. Date de la recherche : 18 mai 2004.

Vingt-cinq articles ont été sélectionnés.

Pour l'analyse, n'ont pas été retenues les publications correspondant à des études :

- réalisées chez le sujet sain
- étudiant l'association fixe dorzolamide + timolol
- réalisées en chirurgie de la cataracte
- de pharmacologie clinique
- économiques ou pharmaco-économiques.

Ont été retenus pour l'analyse, 11 articles correspondant à :

- 1 étude versus pilocarpine en bithérapie avec le timolol.
- 4 études versus brinzolamide dont 1 en bithérapie avec le timolol
- 3 études versus brimonidine dont 1 comparant l'efficacité d'1 instillation qui n'est pas décrite ci-après
- 2 études versus brimonidine et latanoprost en bithérapie dont 1 est une étude rétrospective
- 1 étude versus latanoprost

Référence / Financement	Objectifs	Méthodologie / durée du traitement / patients inclus	Produits	Résultats
<u>Hartenbaum D</u> : Clin Ther, 1999 Merck	Efficacité et tolérance en association avec un bêta-bloquant versus pilocarpine	Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique 12 sem N=194 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	dorzolamide 3 x/j pilocarpine 1x/j + timolol	<u>Efficacité</u> : Pas de différence significative entre les traitements sur la baisse de la PIO au creux et au pic de l'efficacité : dorzolamide + timolol : -3,17 mmHg au creux et - 2,25 mmHg au pic pilocarpine + timolol : -3,45 mmHg au creux et -2,51 mmHg au pic <u>Tolérance</u> : Moins d'effets indésirables sous dorzolamide (35% vs 63% ont eu >1 effet indésirable) et moins d'arrêt de traitement sous dorzolamide (12% vs 21%)
<u>Sall K</u> : Surv Ophtalmol, 2000 Alcon	Evaluer confort tolérance et diminution PIO	Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique 3 mois N=463 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	brinzolamide 1%, 2x/j brinzolamide 3x/j dorzolamide 3x/j placebo 3x/j	<u>Efficacité</u> : baisse de PIO diurne - Brinzolamide 1% 3 fois/jour équivalent à dorzolamide 2% 3 fois/ jour - Brinzolamide 1% 2 fois/jour équivalent à dorzolamide 2% 3 fois/jour - Brinzolamide 1% 2 fois/jour équivalent à brinzolamide 1% 3 fois/jour <u>Tolérance</u> : Le dorzolamide produit plus d'inconfort oculaire à l'instillation que le brinzolamide. (12,2% vs 3%)
<u>Michaud JE</u> : Am J Ophtalmol. 2001 Alcon	Efficacité sur la diminution de la PIO en association au timolol	Etude randomisée, en double-aveugle 3 mois N=241 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	brinzolamide 1%, 2x/j dorzolamide 2%, 2x/j <u>+ timolol 0.5%, 2x/j</u>	<u>Efficacité</u> : Equivalence sur la baisse de la PIO au creux de l'efficacité (bornes d'équivalence : ± 1,5 mmHg) <u>Tolérance</u> : Meilleure tolérance association brinzolamide + timolol notamment pour l'inconfort oculaire : 1,7% des patients vs 13,1%
<u>Silver LH</u> : Surv Ophtalmol, 2000 Alcon	Tolérance des suspensions	2 études indépendantes, randomisées, en double-aveugle, multicentriques 1 semaine N=213 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	dorzolamide 2%, 3x/j brinzolamide 1%, 3x/j	Mesure de l'inconfort oculaire sur score de 0 à 4. Score d'inconfort significativement supérieur dans le groupe dorzolamide. Etude 1 : 1,7 vs 0,4 Etude 2 : 1,5 vs 0,2
<u>Stewart WC</u> : Eye, 2004 Merck	Tolérance à court-terme	Etude randomisée, en double-aveugle, croisée, tri-centrique 3 périodes de 3 jours N=25 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	brinzolamide 1%, 3x/j dorzolamide 2%, 3x/j placebo, 3x/j	Douleur oculaire évaluée sur une échelle visuelle analogique. La variation de l'intensité de la douleur par rapport à la valeur de départ pour le dorzolamide 2% en comparaison avec le brinzolamide et le placebo a été statistiquement plus importante à 10 sec après l'instillation. Pas de différence significative à 3 min et 10 min après instillation.
<u>Whitson JT</u> : J Glaucoma, 2004 Merck	Efficacité sur la diminution de la PIO	Etude randomisée, en double-aveugle, croisée, multicentrique 2 périodes de 6 sem. N=43 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	brimonidine 0,2%, 3x/j dorzolamide 2%, 3x/j	<u>Efficacité</u> : Pas de différence significative sur la PIO au creux de l'efficacité (critère principal) et au pic <u>Tolérance</u> : augmentation des picotements et brûlures avec le dorzolamide, sécheresse oculaire avec la brimonidine

Référence / Financement	Objectifs	Méthodologie / durée du traitement / patients inclus	Produits	Résultats
<u>Stewart WC</u> : Am J Ophthalmol, 2000 Merck	Efficacité sur la baisse de la PIO et tolérance	Etude randomisée, en double-aveugle, croisée, multicentrique 2 périodes 6 sem. N=42 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	dorzolamide 2%, 3x/j brimonidine 0,2%, 3x/j	<u>Efficacité</u> : Pas de différence significative sur la PIO au creux de l'efficacité (critère principal) et au pic. <u>Tolérance</u> : Picotements oculaires avec dorzolamide
<u>Sodhi PK</u> : Int J Clin Pract, 2003	Efficacité et tolérance en traitement adjuvant	Etude randomisée, en double-aveugle 1 an N=272 Glaucome à angle ouvert non contrôlé par un traitement médicamenteux et/ou par un traitement chirurgical ou par laser	brimonidine 0,2%, 2x/j dorzolamide 2%, 2x/j latanoprost 0,005%, 1x/j <u>+ traitement antiglaucomateux initial</u>	<u>Efficacité</u> : Réduction de la PIO moyenne diurne Brimonidine : -6,4 mmHg (p=0,018 vs dorzolamide) Latanoprost : -7,2 mmHg (p=0,002 vs dorzolamide) Dorzolamide : -5,7 mmHg Différence non significative entre brimonidine et latanoprost. <u>Tolérance</u> : Bonne tolérance. Quelques EI systémiques avec brimonidine. Effets locaux avec latanoprost
<u>Stewart WC</u> : J Ocul Pharmacol Ther, 2000 Pharmacia Upjohn	Etude rétrospective Efficacité hypotensive et tolérance en association avec un bêta-bloquant	Examen des dossiers de patients 3 mois N=141 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	latanoprost dorzolamide brimonidine <u>+ bêta-bloquant</u>	<u>Efficacité</u> : variation de la PIO à 3 mois par rapport à l'état initial: -6,3 mmHg sous latanoprost vs -4,2 mmHg sous brimonidine et vs -3,1 mmHg sous dorzolamide. Différence significative pour les 3 groupes par rapport à l'état initial et différence significative intergroupe : Latanoprost > dorzolamide Brimonidine > dorzolamide <u>Tolérance</u> : Pas de différence significative entre les traitements.
<u>O'Donoghue EP</u> : Br J Ophthalmol, 2000 Pharmacia Upjohn	Efficacité sur la PIO et tolérance	Etude randomisée, simple-aveugle, multicentrique 3 mois N= 224 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	dorzolamide 2%, 3 x/j latanoprost 0,005%, 1x/j	<u>Efficacité</u> : Réduction de la PIO supérieure au pic et au creux de l'efficacité sous latanoprost (-8,5 mmHg vs 5,6 mmHg sous dorzolamide) : différence de 2,9 mmHg cliniquement significative. <u>Tolérance</u> : Même profil de tolérance dans les 2 groupes. L'inconfort oculaire est le principal effet indésirable dans les 2 groupes.
<u>Hartenbaum D</u> : Clin Ther, 1999 Merck	Efficacité et tolérance en association avec un bêta-bloquant versus pilocarpine	Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique 12 sem N=194 Glaucome à angle ouvert ou hypotonie oculaire	dorzolamide 3 x/j pilocarpine 1x/j + timolol	<u>Efficacité</u> : Pas de différence significative entre les traitements sur la baisse de la PIO au creux et au pic de l'efficacité : dorzolamide + timolol : -3,17 mmHg au creux et - 2,25 mmHg au pic pilocarpine + timolol : -3,45 mmHg au creux et -2,51 mmHg au pic <u>Tolérance</u> : Moins d'effets indésirables sous dorzolamide (35% vs 63% ont eu >1 effet indésirable) et moins d'arrêt de traitement sous dorzolamide (12% vs 21%)

Conclusion :

Une étude versus pilocarpine en bithérapie avec le timolol a confirmé les résultats précédents, c'est-à-dire aucune différence significative entre pilococarpine et dorzolamide en termes de baisse de la PIO mais une amélioration importante de la tolérance avec le dorzolamide.

En monothérapie et en bithérapie avec le timolol, l'efficacité du dorzoloamide sur la baisse de la PIO diurne a été équivalente à celle du brinzolamide, autre antiglaucomateux inhibiteur de l'anhydrase carbonique, notamment au creux de l'efficacité avant la prise suivante.

En monothérapie versus brimonidine, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les traitements sur la baisse de la PIO au creux (critère de jugement principal) et au pic de l'efficacité.

Dans les études comparant le dorzolamide à la brimonidine et au latanoprost en bithérapie avec un traitement bêta-bloquant initial (étude rétrospective) ou le timolol, l'efficacité du dorzolamide a été significativement moindre sur la baisse de la PIO que celles de la brimonidine et du latanoprost alors qu'aucune différence significative n'a été observée entre la brimonidine et le latanoprost.

La supériorité du latanoprost sur le dorzolamide sur la baisse de la PIO au creux et au pic de l'efficacité a également été observée en monothérapie dans une étude.

Dans ces études, le dorzolamide a été bien toléré. Des sensations de brûlure et de picotements transitoires à l'instillation ont été principalement observées. Ces effets indésirables ont été plus importants sous dorzolamide que sous brinzolamide et brimonidine et semblable à ceux observés sous latanoprost.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2004)

Nombre de prescriptions : 101 000

Posologie journalière moyenne : 4,1 gouttes

Durée moyenne de traitement : 129,4 jours

Répartition des pathologies ayant fait l'objet d'une prescription :

Glaucome : 80,5 %

Examens spéciaux et investigations : 5,4 %

Autres affections de l'œil et de ses annexes : 4,1 %

Cataractes non séniles : 3,9 %

Autres : 6,1 %

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.

Le rapport efficacité/effets indésirables du dorzolamide est élevé.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.3.1. Stratégie thérapeutique du glaucome chronique à angle ouvert

Le traitement 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 médicale.

Dans la majorité des cas, le traitement chirurgical tire ses indications de l'échec du traitement médical. Cependant, la chirurgie est préférée lorsque le glaucome est évolué ou lorsque le sujet est jeune.

Le traitement médical est généralement prescrit « à vie » et ne doit pas être interrompu inopinément. Le choix se fait essentiellement en fonction des contre-indications et des effets indésirables de chacune des classes thérapeutiques même si les collyres bêta-bloquants sont généralement prescrits en première intention.

De nombreux médicaments sont disponibles, sous forme locale ou générale, agissant selon des mécanismes différents :

- diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse :
 - bêta-bloquants,
 - agonistes alpha-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénaliniques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - prostaglandines.

Les collyres bêta-bloquants sont habituellement prescrits en première intention. Les prostaglandines (bimatoprost, latanoprost et travoprost), initialement réservés à un usage en deuxième intention en raison notamment de la survenue fréquente d'une pigmentation irienne, peuvent également être prescrits en première intention. Cependant, il persiste des incertitudes sur la tolérance à long terme de ces produits. Les autres collyres hypotonisants sont prescrits :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêta-bloquants.
 - soit en deuxième intention en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants lorsque ceux-ci n'ont pas une efficacité suffisante,
- Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle une tri-thérapie.

Dans certains cas (le plus souvent en attente d'un traitement chirurgical), le traitement local peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. En effet, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limite son utilisation.

6.3.2. Place du dorzolamide dans la stratégie thérapeutique

Le dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, il doit être réservé au traitement du glaucome :

- en première intention chez les patients chez qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués
- en deuxième intention, en monothérapie chez les patients ayant une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou en association avec les bêta-bloquants.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et délivrance.

Taux de remboursement : 65 %.