



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15/02/2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 8 février 2001 (JO daté du 16 février 2001).

COSOPT, collyre en solution

1 flacon de 5 ml avec embout compte-gouttes (CIP : 348 063-8)

Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

dorzolamide (chlorhydrate de)
timolol (maléate de)

Liste I

Date de l'AMM : 17/08/1998

Motif de la demande : *Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux*

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Dorzolamide (chlorhydrate de)
Timolol (maléate de)

1.2. Indications

COSOPT est indiqué dans le traitement de la pression intra-oculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.

1.3. Posologie

La dose est d'une goutte de COSOPT dans le cul de sac conjonctival de l'œil atteint, deux fois par jour.

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre, COSOPT et l'autre collyre doivent être administrés à 10 minutes d'intervalle au moins.

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 19 mai et du 7 juillet 1999

L'hypertonie oculaire et le glaucome sont des pathologies chroniques touchant particulièrement les personnes âgées. Le glaucome chronique à angle ouvert est une pathologie grave, d'évolution lente, pouvant conduire à la cécité. COSOPT est efficace dans ses indications.

COSOPT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) versus XALATAN.

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 et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et les posologies de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

S	: ORGANES SENSORIELS
S01	: MEDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES
S01E	: ANTIGLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES
S01ED	: BETABLOQUANTS
S01ED51	: Timolol en association

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Il s'agit des collyres antiglaucomateux indiqués en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante des bêta-bloquants.

Associations libre à un bêta-bloquant :

Brimonidine :	ALPHAGAN
Brinzolamide :	AZOPT
Dorzolamide :	TRUSOPT 2 %

Associations fixes contenant un bêta-bloquant :

Latanoprost, timolol :	XALACOM
Pilocarpine, timolol :	PILOBLOQ
Pilocarpine, cartéolol :	CARPILO

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des collyres antiglaucomateux : bêta-bloquants en monothérapie, parasympathomimétiques (pilocarpine), sympathomimétiques, prostaglandines.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Actualisation des données concernant le rapport efficacité / effets indésirables.

Deux études, publiées en 2004, ont été versées dans le dossier par la firme ¹. La première était une étude randomisée qui a comparé chez 131 patients la combinaison fixe à l'administration concomitante des 2 principes actifs. La seconde était une étude observationnelle prospective menée auprès de 404 patients traités par les 2 principes actifs séparément. Elle a analysé l'efficacité d'un remplacement de leur traitement par l'association fixe.

Les résultats de l'étude randomisée ont confirmé l'absence de différence entre les 2 stratégies sur le critère de la diminution de la pression oculaire.

4.2. Actualisation des données comparatives permettant d'évaluer l'ASMR.

La firme a effectué une revue de la littérature et a versé 39 articles scientifiques dans le dossier, dont 14 ont été développés. Toutes ces études étaient comparatives :

- 7 études comparant COSOPT à XALATAN (latanoprost)^{2, 3, 4, 5, 6, 7} : 3 de ces études

¹ Francis BA, Du LT, Berke S, Ehrenhaus M, Minckler DS. Cosopt Study Group. Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) to concomitant administration of 2 % dorzolamide (Trusopt) and 0.5 % timolol—a randomized controlled trial and a replacement study. J Clin Pharm Ther 2004 ;29 (4) : 375-80.

² Januleviciene I, Harris A, Kagemann L, Siesky B, McCranor L. A comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma patients. Acta Ophthalmol Scand 2004;82(6):730-7.

³ Susanna R Jr, Sheu WP; Latin American Glaucoma Society. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. Clin Ther 2004;26(5):755-68.

⁴ Fechtner RD, Airaksinen PJ, Getson AJ, Lines CR, Adamsons IA; COSOPT versus XALATAN Study Groups. Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2%/timolol 0.5% combination (COSOPT) versus 0.005% (XALATAN) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomized clinical trials. Acta Ophthalmol Scand 2004;82(1):42-8.

ont été réalisées en cross-over et 4 en groupes parallèles.

Ces études ont permis de montrer que sur le critère de réduction de la pression intraoculaire, COSOPT et XALATAN présentent une efficacité comparable.

- 1 étude comparant COSOPT à l'association fixe latanoprost/timolol (XALACOM)⁸. Cette étude avait déjà été évaluée par la Commission de transparence le 20 mars 2002. Elle avait alors conclu que l'efficacité de XALACOM sur la pression intra-oculaire, bien que légèrement supérieure à celle de COSOPT, était cliniquement peu pertinente.
- 2 études randomisées, en double aveugle, en groupe parallèle, ont comparé COSOPT à l'association latanoprost/brimonidine⁹. Le critère principal d'évaluation était la réduction moyenne de la pression intra-oculaire. L'association brimonidine/latanoprost a entraîné un contrôle de la pression intra-oculaire statistiquement supérieur à celui de l'association fixe dorzolamide/timolol.
- 2 études randomisées en double aveugle, l'une en cross-over, l'autre en groupes parallèles, ont comparé COSOPT à LUMIGAN (bimatoprost)¹⁰. La première étude a conclu à l'absence de différence entre les 2 traitements sur la réduction de la pression intra-oculaire. La seconde étude avait été évaluée par la Commission de Transparence le 24 avril 2002 (avis concernant la spécialité LUMIGAN) qui avait conclu que LUMIGAN était plus efficace que COSOPT.
- 2 essais d'équivalence évaluant l'efficacité de COSOPT par rapport à celle de l'association concomitante de brimonidine/timolol ont montré que les 2 traitements étaient équivalents^{11, 12} sur la réduction de la pression intra-oculaire.
- Un essai randomisé, en double aveugle a comparé COSOPT à l'association fixe pilocarpine/timolol (PILOBLOQ)¹³. PILOBLOQ a entraîné une réduction de la pression intra-oculaire plus importante que celle induite par COSOPT.

La firme a versé des études de tolérance concernant COSOPT :

- Dans une étude comparative entre COSOPT et l'association latanoprost/brimonidine, 3 sorties d'essai ont été observées dans le groupe COSOPT contre 2 dans l'autre

⁵ Konstas AG, Papapanos P, Tersis I, Houliara D, Stewart WC. Twenty-four-hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005% versus the timolol and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology* 2003;110(7):1357-60.

⁶ Honrubia FM, Larsson LI, Spiegel D; European latanoprost study group. A comparison of the effects on intraocular pressure of latanoprost 0.005% and the fixed combination of dorzolamide 2% and timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(6):635-41.

⁷ Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, Fumagalli E, Fogagnolo P. The effect of latanoprost, brimonidine, and a fixed combination of timolol and dorzolamide on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2003;121(4):453-7.

⁸ Shin DH, Feldman RM, Sheu WP; Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study Group. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2004;111(2):276-82.

⁹ Zabriskie N, Netland PA; Brimonidine with Latanoprost Study Groups 1 and 2. Comparison of brimonidine/latanoprost and timolol/dorzolamide: two randomized, double-masked, parallel clinical trials. *Adv Ther* 2003;20(2):92-100.

¹⁰ Day DG, Sharpe ED, Beischel CJ, Jenkins JN, Stewart JA, Stewart WC. Safety and efficacy of bimatoprost 0.03% versus timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% fixed combination. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(3):336-42.

¹¹ Solish AM, DeLucca PT, Cassel DA, Kolodny AH, Hustad CM, Skobieranda F. Dorzolamide/Timolol fixed combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure: a 3-month comparison of efficacy, tolerability, and patient-reported measures. *J Glaucoma* 2004;13(2):149-57.

¹² Sall KN, Greff LJ, Johnson-Pratt LR, DeLucca PT, Polis AB, Kolodny AH, Fletcher CA, Cassel DA, Boyle DR, Skobieranda F. Dorzolamide/timolol combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol: six month comparison of efficacy and tolerability. *Ophthalmology* 2003;110(3):615-24.

¹³ Kaluzny JJ, Szaflik J, Czechowicz-Janicka K, Kaluzny J, Orzalkiewicz A, Zaleska A, Krajewska M, Stewart JA, Leech JN, Stewart WC. Timolol 0.5%/dorzolamide 2% fixed combination versus timolol 0.5%/pilocarpine 2% fixed combination in primary open-angle glaucoma or ocular hypertensive patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(4):349-54.

groupe⁹.

- Une étude comparative entre COSOPT et l'association brimonidine/timolol¹¹ a évalué la survenue des événements indésirables : 28 % des patients traités par COSOPT ont présenté un événement indésirable lié au traitement contre 21 % des patients traités par brimonidine/timolol.
- Une autre étude comparative entre COSOPT et brimonidine¹² a également évalué les événements indésirables : 64 % des effets secondaires ont été considéré comme étant lié au traitement par COSOPT contre 60 % pour les patients traités par brimonidine.

Le profil de tolérance de COSOPT observé dans ces essais cliniques est conforme à celui attendu.

4.3. Conclusions

Les études versées par la firme dans le dossier ne modifient pas la place de COSOPT dans la stratégie thérapeutique du glaucome à angle ouvert.

En ce qui concerne la tolérance, l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission de Transparence.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM de l'automne 2005, COSOPT a fait l'objet de 159.000 prescriptions (cumul mobile annuel). Cette spécialité est principalement prescrite dans le glaucome.

La posologie moyenne est de 1,9 gouttes/œil/jour.

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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques. Ce médicament est un médicament de seconde intention.

Le service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique du glaucome chronique à angle ouvert :

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 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. La trabéculoplastie au laser peut être utilisée après échec du traitement médicamenteux et avant d'envisager la chirurgie.

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.

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 et les analogues de prostaglandines peuvent être prescrits en première intention. Les bêta bloquants présentent l'avantage d'exister sous forme de collyres sans conservateurs, ce qui n'est pas le cas des analogues de prostaglandines.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle une trithérapie.

Dans le cadre d'une bithérapie, les analogues de prostaglandines et les bêta-bloquants peuvent être associés ensemble si l'un ou l'autre se sont révélés inefficaces en monothérapie de première intention.

Les autres collyres hypotonisants sont prescrits :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêta-bloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines lorsque ceux-ci n'ont pas une efficacité suffisante,

Dans certains cas non jugulables par un traitement topique, ce dernier 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. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et les posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnement

Le conditionnement de COSOPT est adapté aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 65 %.