

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

23 septembre 2009

**AZOPT 10 mg/ml, collyre en suspension**  
**1 flacon de 5 ml (CIP : 354 349-7)**

**Laboratoire ALCON**

brinzolamide

Liste I

Code ATC : S01EC04

Date de l'AMM : 9 mars 2000

Principales modifications : 13 juin 2007 (données cliniques chez l'enfant)  
20 juin 2008 (modification de l'indication)

Motif de la demande :

- Examen de la modification d'indication portant sur l'utilisation d'AZOPT, en deuxième intention, en association aux prostaglandines.
- Modification de la rubrique posologie du RCP portant sur l'utilisation d'AZOPT chez l'enfant.

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

brinzolamide

### 1.2. Indications

« AZOPT est indiqué pour diminuer la pression intra-oculaire élevée en cas :

- d'hypertension intra-oculaire,
- de glaucome à angle ouvert,

en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients pour qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués, ou **bien** en association avec les bêta-bloquants **ou les analogues des prostaglandines**. »

### 1.3. Posologie

« En monothérapie ou en association, la posologie est d'une goutte d'AZOPT dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) deux fois par jour. Certains patients peuvent avoir une meilleure réponse avec une goutte trois fois par jour.

Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'instillation est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des traitements administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets secondaires systémiques.

En cas de remplacement d'un autre traitement anti-glaucomeux ophtalmique par AZOPT, interrompre l'autre médicament et commencer AZOPT le jour suivant.

En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes.

Après ouverture du flacon, la durée de conservation ne doit pas excéder 4 semaines.

#### Utilisation chez les sujets âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les sujets âgés.

#### Utilisation chez les enfants

L'efficacité et la tolérance d'AZOPT chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. **Cependant, l'utilisation d'AZOPT chez l'enfant est rare. L'efficacité et la tolérance d'AZOPT ont été étudiées sur un faible nombre de patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans (voir également 4.4, 4.8 et 5.1<sup>1</sup>).**

#### Utilisation chez les insuffisants hépatiques et rénaux

AZOPT n'a pas été étudié chez les insuffisants hépatiques et par conséquent n'est pas recommandé chez ces patients.

AZOPT n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Etant donné que le brinzolamide et son principal métabolite sont excrétés majoritairement par le rein, AZOPT est contre-indiqué chez ces patients. »

---

<sup>1</sup> Du RCP

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

S : Organes sensoriels  
S01 : Médicaments ophtalmologiques  
S01E : Anti glaucomateux et myotiques  
S01EC : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique  
S01EC04 : brinzolamide

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments strictement comparables

Les collyres dont le principe actif est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique :  
Dorzolamide : TRUSOPT 2 %, collyre en solution.

#### 2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Association d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique à un bêtabloquant :  
Dorzolamide + timolol : COSOPT, collyre en solution.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres collyres anti glaucomateux utilisés en monothérapie ou en association (associations fixes ou non) : bêtabloquants, prostaglandines, parasympathomimétiques (pilocarpine), sympathomimétiques.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ayant évalué l'efficacité et la tolérance du brinzolamide en association aux analogues des prostaglandines ont été fournies :

- 2 études ayant comparé l'association brinzolamide + travoprost à l'association timolol 0,5% + travoprost
- 1 étude non-comparative

Seules les études comparatives seront décrites ci-après.

Une étude pédiatrique (C-00-17) a été fournie. Elle ne sera pas détaillée ci-après dans la mesure où l'utilisation d'AZOPT chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée par l'AMM en raison du faible nombre d'enfants inclus dans les études.

### 3.1. Efficacité

#### Etudes comparatives CM-03-06 et CM-03-06E

Etudes randomisées, en double aveugle, ayant comparé pendant 12 semaines l'association brinzolamide + travoprost à l'association timolol 0,5% + travoprost chez des patients précédemment traités par travoprost pendant 4 semaines.

#### Critères d'inclusion :

- patients adultes ayant une hypertension intraoculaire ou un glaucome avec une pression intraoculaire (PIO) mesurée à 8 heures comprise entre 19 et 32 mmHg dans au moins un œil et  $\leq 32$  mmHg dans les deux yeux;
- patients déjà sous traitement par analogue des prostaglandines (bimatoprost, latanoprost ou travoprost) depuis au moins 2 semaines.

#### Schéma de l'étude et traitements :

Les patients ainsi sélectionnés ont arrêté leur traitement en cours et ont reçu à la place un traitement par travoprost (1 fois par jour à 20 h) pendant 4 semaines avant la randomisation. Seuls les patients considérés comme pouvant bénéficier d'un traitement par association d'anti-glaucomateux ont été randomisés, c'est-à-dire ceux ayant une PIO mesurée à 8 heures comprise entre 19 et 32 mmHg dans au moins un œil et  $\leq 32$  mmHg dans les deux yeux.

Les patients ont été randomisés pour recevoir tous les jours pendant 12 semaines :

- soit l'association brinzolamide (1 goutte à 8 h et 1 goutte à 20 h) + travoprost (1 goutte à 20 h)
- soit l'association timolol 0,5% (1 goutte à 8 h et 1 goutte à 20 h) + travoprost (1 goutte à 20 h).

#### Critère de jugement principal :

Mesure de la PIO diurne moyenne dans l'œil ayant la PIO la plus importante à l'inclusion, après 12 semaines de traitement.

La PIO diurne est la moyenne des PIO mesurées à 8,12 et 16 h.

#### Résultats :

L'analyse des résultats a porté uniquement sur la population per protocole (PP). Celle-ci était définie par la population des patients ayant reçu au moins une dose de médicament sans déviation majeure au protocole.

#### **Etude CM-03-06 :**

La population en intention de traiter (ITT) a comporté 189 patients et la population PP 180, dont 90 dans le groupe brinzolamide + travoprost et 90 dans le groupe timolol 0,5% + travoprost.

A l'inclusion, la PIO diurne moyenne était homogène entre les deux groupes (voir tableau 1). Après 12 semaines de traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux associations brinzolamide + travoprost et timolol 0,5% + travoprost sur la PIO diurne moyenne (voir tableau 1).

**Tableau 1 :** PIO moyenne diurne après 12 semaines de traitement (population PP)

PIO diurne moyenne (mm Hg)	Brinzolamide + travoprost N = 90	Timolol 0,5% + travoprost N = 90	p
Initiale	21,02 $\pm$ 2,17	21,19 $\pm$ 2,23	-
Après 12 semaines	17,86 $\pm$ 2,62	17,01 $\pm$ 3,19	0,0519

#### **Etude CM-03-06E :**

La population en ITT a comporté 201 patients et la population PP 192, dont 97 dans le groupe brinzolamide + travoprost et 95 dans le groupe timolol 0,5% + travoprost.

A l'inclusion, la PIO diurne moyenne était homogène entre les deux groupes (voir tableau 2).

Après 12 semaines de traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux associations brinzolamide + travoprost et timolol 0,5% + travoprost sur la PIO diurne moyenne (voir tableau 2).

**Tableau 2 :** PIO moyenne diurne après 12 semaines de traitement (population PP)

PIO diurne moyenne (mm Hg)	Brinzolamide + travoprost N = 90	Timolol 0,5% + travoprost N = 90	p
Initiale	21,5 ± 2,2	21,3 ± 2,5	-
Après 12 semaines	18,1 ± 2,7	18,1 ± 3,0	1

### 3.2. Tolérance

Au cours des deux études cliniques ayant évalué l'efficacité de l'association du brinzolamide au travoprost et au timolol, il n'a pas été mis en évidence d'effet indésirable supplémentaire ni d'interaction médicamenteuse par rapport à ces principes actifs utilisés en monothérapie.

### 3.3. Conclusion

Dans deux études randomisées, en double aveugle, chez des patients précédemment traités par travoprost pendant 4 semaines, l'association brinzolamide + travoprost n'a pas été différente de l'association timolol 0,5% + travoprost après 12 semaines de traitement sur la mesure de la PIO diurne moyenne.

La tolérance du brinzolamide et du travoprost pris en association n'a pas été différente de celle observée avec ces principes actifs pris en monothérapie.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. 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 élevé.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

### 4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 4.2.1. 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.

Le traitement chirurgical s'adresse généralement aux patients en 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 :
  - bêtabloquants,
  - agonistes alfa-2 adrénergiques,
  - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
  - adrénaline et composés adrénaliniques,
  - myotiques et parasymphomimétiques,
  - analogues de prostaglandines.

Les collyres bêtabloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention.

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

Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêtabloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres collyres hypotonisants sont prescrits :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêtabloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêtabloquants 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 limitent son utilisation.

#### **4.3. Amélioration du service médical rendu**

AZOPT associé au travoprost n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au timolol associé au travoprost.

#### **4.4. Population cible**

On estime à 650.000 le nombre de patients traités pour un glaucome soit 2% des français âgés de plus de 40 ans et environ 400 000 le nombre de patients atteints de glaucome méconnu de fait de l'absence de signe fonctionnel évocateur avant un stade très tardif (source GTNDO – avril 2003).

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

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %