

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

*chlorhydrate de dorzolamide***TRUSOPT 20 mg/ml, collyre en solution**

B/1, flacon de 5 ml (CIP : 34009 338 513 0 9)

Laboratoire SANTEN

| | |
|------------------------|--|
| Code ATC | S01EC03 (collyre antiglaucomateux) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | « TRUSOPT est indiqué : <ul style="list-style-type: none">• 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 : <ul style="list-style-type: none">• Une hypertonie oculaire,• Un glaucome à angle ouvert,• Un glaucome pseudo-exfoliatif. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 21/02/1995 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Classification ATC | 2018 S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01E Antiglaucomateux et myotiques S01EC Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique S01EC03 dorzolamide |

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 7 septembre 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 septembre 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de TRUSOPT restait important dans les indications de l'AMM.

Depuis le précédent avis rendu, les laboratoires Santen sont désormais les nouveaux exploitants et titulaires de l'AMM de la spécialité TRUSOPT.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2} qui sont issues de deux méta-analyses.

Etude de Li et al., 2016¹ : l'objectif a été de comparer l'efficacité de 14 traitements de première intention, dont le dorzolamide, entre eux et versus placebo sur la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Cette méta-analyse a inclus 114 études cliniques randomisées ayant inclus 20 275 patients au total. L'analyse des données par la méthode bayésienne a suggéré :

- une supériorité des 14 traitements de première intention par rapport au placebo en termes de réduction de la PIO à 3 mois
- une supériorité des prostaglandines (bimatoprost, latanoprost et travoprost) par rapport aux autres classes de médicaments avec des réductions moyennes respectives de la PIO à 3 mois de 5,61 (IC_{95%} [4,94 ; 6,29]) mmHg; 4,85 (IC_{95%} [4,24 ; 5,46]) mmHg et 4,83 (IC_{95%} [4,12 ; 5,54]) mmHg
- une réduction moyenne de la PIO à 3 mois du dorzolamide de 2,49 (IC_{95%} [1,85 ; 3,13]) mmHg.

Etude de Cheng et al. 2012² : l'objectif a été de comparer l'efficacité de la brominidine par rapport au dorzolamide et au brinzolamide, utilisés en traitement adjuvant de bêta-bloquants ou d'analogues de la prostaglandine, dans la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Cette méta-analyse a inclus 11 études cliniques randomisées ayant inclus 1 493 patients au total parmi lesquelles 8 études ayant évalué le dorzolamide. Cette méta-analyse ne sera pas retenue compte-tenu des schémas posologiques du dorzolamide différents de l'AMM (n=2/8 études), de l'administration du dorzolamide en association à des prostaglandines alors que l'AMM ne préconise qu'une association à des bêta-bloquants (n=2/8 études) et des délais différents d'évaluation du critère de jugement principal³ entre les études.

Par conséquent, les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 11 mai 2010 au 18 juillet 2016).

► Depuis la précédente évaluation par la Commission, seuls des rectificatifs d'AMM avec des corrections typographiques de forme ont eu lieu en date du 8 août 2016.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

¹ Li T, Lindsley K, Rouse B et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016 ;123 :129-40.

² Cheng JW, Cheng SW, Yu DY et al. Meta-analysis of α 2-adrenergic agonists versus carbonic anhydrase inhibitors as adjunctive therapy. *Curr Med Res Opin*. 2012 ; 28 : 543-50.

³ Le critère de jugement principal évalué était la diminution de la pression intra-oculaire mesurée au pic, au creux et pendant la journée, à la fin du traitement par rapport à l'inclusion.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité TRUSOPT est estimé à 53 287.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le glaucome et l'hypertonie oculaire et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁴⁵).

Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Ce traitement est, dans la plupart des cas, médical, 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 alpha-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénergiques,
 - myotiques et parasympathomimétiques,
 - 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 générale 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 insuffisamment efficace ou inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres classes de collyres hypotonisants sont prescrites :

- 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 le traitement topique, ce dernier, peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. Toutefois, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

⁴ European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4ème édition. Juin 2014

⁵ Société Française du Glaucome. Recommandations SFG/SGO : Prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert. Consulté le 20/04/2018 : <http://www.leglaucome.fr/2014/recommandations-sfgsfo-prise-en-charge-du-glaucome-primitif-a-angle-ouvert/>

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais la chirurgie s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médicamenteux. 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.

Il convient de souligner que les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire⁶. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014⁴), l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur, en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 septembre 2012, la place de TRUSOPT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁶ Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M. et al. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. Journal français d'ophtalmologie 2010 ; 33 : 505-24

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 septembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le glaucome et l'hypertonie oculaire sont des pathologies sévères pouvant entraîner la cécité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de la maladie.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un traitement :
 - soit de première intention en monothérapie chez les patients pour qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués,
 - soit de deuxième intention en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêtabloquants ou en association avec les bêta-bloquants lorsque ceux-ci n'ont pas une efficacité suffisante.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRUSOPT reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnement**

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