

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

A P E R Ç U T E C H N O L O G I Q U E

ETS

numéro 30
juin 2007

Efficacité clinique et rentabilité des
analogues de la prostaglandine à
usage ophtalmique



À l'appui des décisions éclairées

En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : 613-226-2553
Télééc. : 613-226-5392
Courriel : pubs@cadth.ca

ou télécharger les publications voulues du site
Web de l'ACMTS à
<http://www.acmts.ca>

Citer comme suit : Hodge WG, Lachaine J, Steffensen I, Murray C, Barnes D, Foerster V, Ducruet T, Mensinkai S. *Efficacité clinique et rentabilité des analogues de la prostaglandine à usage ophtalmique* [Aperçu technologique n° 30]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2007

Bibliothèque nationale du Canada

ISSN : 1203-9365 (version imprimée)

ISSN : 1481-451X (version électronique)

O0004 – juin 2007

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386

PORT DE RETOUR GARANTI À

AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ

600-865, AVENUE CARLING

OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

**Efficacité clinique et rentabilité des analogues de la
prostaglandine à usage ophtalmique**

juin 2007

Nous remercions Lisa Hum de sa participation à la rédaction du présent aperçu qui reprend les grandes lignes du rapport de Hodge et ses collaborateurs.

Le présent aperçu reprend l'essentiel d'un rapport technologique commandé par l'ACMTS : Hodge WG, Lachaine J, Steffensen I, Murray C, Barnes D, Foerster V, Ducruet T, Mensinkai S. *Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness*. Rapport technologique n° 89. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, 2007.

Efficacité clinique et rentabilité des analogues de la prostaglandine à usage ophtalmique

Technologie et affection

Les analogues de la prostaglandine (AP) dans le traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO) : le bimatoprost, le latanoprost et le travoprost.

Sujet

Les AP sont plus coûteux que les autres médicaments utilisés pour abaisser la PIO. Les décideurs doivent déterminer si le remboursement sans restrictions de ces médicaments en traitement de première intention représente l'utilisation optimale de ressources limitées.

Méthode et résultats

C'est dans le cadre d'une étude méthodique de la documentation clinique qu'on été examinés 22 ECR comparant des AP à une autre option thérapeutique chez des personnes âgées de plus de 18 ans présentant une PIO élevée, jamais traitées ou dont le traitement a été interrompu le temps nécessaire avant l'essai. L'analyse coût-efficacité s'inscrit dans la perspective des ministères de la santé canadiens. La modélisation analytique décisionnelle adoptant un horizon temporel de trois mois a permis de calculer les coûts et les conséquences du latanoprost comparativement au timolol, au dorzolamide et à la brimonidine, et du travoprost par rapport au timolol.

Incidence sur la prise de décision

- **Les AP ne sont pas tous équivalents.** Des données probantes démontrent que le latanoprost et le travoprost sont plus efficaces que le timolol à réduire la PIO. Rien ne démontre que c'est le cas du bimatoprost.
- **Le timolol en option de première intention constituerait l'utilisation optimale de ressources rares.** Sous l'angle de la rentabilité, il serait préférable de prescrire d'abord le timolol dans les cas appropriés et de réserver les AP comme solutions de rechange ou traitements d'appoint quand la réponse thérapeutique au timolol est insuffisante.
- **Les AP peuvent être économiques, selon le comparateur.** Comparativement au dorzolamide, le latanoprost est plus efficace et moins coûteux. Comparativement à la brimonidine, le latanoprost entraîne des coûts additionnels, à un coût moindre par mm Hg de moins.
- **Les avantages à long terme des AP sont incertains.** Rien ne démontre avec certitude que la réduction de la PIO s'accompagne d'une réduction équivalente des consultations médicales ou des interventions chirurgicales, ou d'une amélioration de la qualité de vie liée à la santé.

Le présent résumé reprend l'essentiel d'un rapport exhaustif d'évaluation d'une technologie de la santé disponible dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca) : Hodge WG, Lachaine J, Steffensen I, Murray C, Barnes D, Foerster V, Ducruet T, Mensinkai S. *Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness.*

1 Introduction

Le glaucome, trouble oculaire chronique caractérisé par la dégénérescence lente et progressive du nerf optique, peut entraîner la cécité irréversible. C'est en fait l'une des principales causes de cécité dans les pays industrialisés. Au moins 300 000 Canadiens sont atteints de glaucome, dont 50 % qui ne le savent pas¹. Selon les estimations, 60,5 millions de personnes dans le monde souffriront de glaucome en 2010, et ce nombre sera de 79,6 millions en 2020². Une fois la maladie diagnostiquée, le patient doit être surveillé et traité pendant le reste de sa vie.

Sous ses deux formes, à angle ouvert (GAO) et à angle fermé (GAF), le glaucome peut être primitif, quand la cause est inconnue, ou secondaire, quand on peut en circonscrire l'étiologie. Le glaucome à angle ouvert primitif (GAOP) est le glaucome le plus fréquent au Canada et dans d'autres pays industrialisés, représentant 60 % des cas de glaucome³. Le glaucome capsulaire par pseudo-exfoliation et le glaucome pigmentaire sont les formes courantes de GAO secondaire. Le glaucome par pseudo-exfoliation se caractérise par la production de dépôts dans le tissu oculaire. Le glaucome pigmentaire est une complication du syndrome de dispersion pigmentaire, où des pigments s'accumulent dans les chambres antérieure et postérieure de l'œil.

Quoique sa présence ne soit pas nécessaire, ni suffisante, pour causer le glaucome, la pression intraoculaire (PIO) élevée est de l'avis de tous le facteur de risque le plus important de la l'apparition et de la progression de la maladie⁴. La PIO élevée observée dans la présentation classique du GAOP découlerait d'une baisse de l'efflux de l'humeur aqueuse, liquide qui remplit les chambres antérieure et postérieure de l'œil. Le glaucome par pseudo-exfoliation et le glaucome pigmentaire entraînent une obstruction de l'écoulement de l'humeur aqueuse, qui provoque l'élévation de la PIO.

Le principal objectif du traitement du glaucome demeure actuellement d'abaisser la PIO, le seul facteur de risque modifiable de la progression de la maladie. Les mesures adoptées pour se faire sont soit le traitement médicamenteux, soit l'intervention chirurgicale, le médicament étant habituellement le traitement de première intention. Les médicaments employés dans la prise en charge du glaucome et de la PIO élevée sont de cinq classes^{4,5} : les bêta-bloquants, les sympathomimétiques, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les cholinergiques et les analogues de la prostaglandine (AP).

Les AP sont les antiglaucomeux les plus récemment commercialisés au Canada. Ils abaissent la PIO en augmentant l'efflux de l'humeur aqueuse. Leur mécanisme d'action n'est pas encore élucidé, mais les chercheurs supposent que les AP exercent leur effet en se liant aux récepteurs prostanoïdes FP des corps ciliaires et en stimulant ainsi la production des métalloprotéinases qui participent à la régulation de la perméabilité extracellulaire^{5,6}. Les AP ont démontré leur effet de relaxation du muscle ciliaire, ce qui facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale⁷.

Trois AP sont d'usage autorisé au Canada dans le traitement de la PIO élevée ou du glaucome (voir le tableau 1). Les AP à usage ophtalmique sont inscrits sur la liste générale, sans restrictions, de tous les régimes d'assurance médicaments provinciaux, à l'exception de deux. Pour abaisser la PIO, les AP sont plus coûteux que les autres médicaments disponibles. Du point de vue politique, il s'avère nécessaire de déterminer si l'on continue de les couvrir sans restrictions ou si on les réserve à certains cas.

Tableau 1 : AP simples disponibles au Canada dans le traitement du glaucome

Appellation générique, appellation commerciale (fabricant)	Date de l'autorisation au Canada	Présentation	Coût unitaire* en \$CA	Fréquence d'administration
latanoprost, Xalatan [®] (Pfizer Canada Inc.)	17 janvier 2000	Solution ophtalmique 0,005 % – flacon 2,5 mL	26	Une fois par jour
travoprost, Travatan [®] (Alcon Canada Inc.)	7 juillet 2002	Solution ophtalmique 0,004 % – flacon 2,5 mL	26,50	Une fois par jour
bimatoprost, Lumigan [®] (Allergan Inc.)	6 avril 2004	Solution ophtalmique 0,03 % – flacon 2,5 mL	26	Une fois par jour

*L'information sur le coût et la posologie est tirée de la liste des médicaments assurés, qui paraît en ligne, du Programme des médicaments gratuits de l'Ontario à la date 4 avril 2006⁸.

2 Objectif

L'objectif du projet *Prostaglandin analogues for ophthalmic use: analysis of clinical and cost-effectiveness* consistait à présenter une étude méthodique et une évaluation économique des AP dans le traitement de la PIO élevée, d'après les données probantes issues d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), publiés ou inédits. Le projet devait répondre à trois questions :

- Quelle est l'efficacité clinique des AP bimatoprost, latanoprost et travoprost en tant que traitements de première intention pour abaisser la PIO en présence d'hypertension oculaire dans le GAO ou d'hypertension oculaire seule?
- Quelle est l'efficacité clinique des AP dans la réduction de la PIO en présence d'hypertension oculaire dans le GAO, ou d'hypertension oculaire seule, en cas de contre-indications ou d'échec d'autres médicaments?
- Quelle est la rentabilité des AP à usage ophtalmique
 - en tant que traitements de première intention ;
 - en cas d'hypertension oculaire et de glaucome, ou d'hypertension oculaire seule, en présence de contre-indications ou d'échec d'autres médicaments?

3 Examen clinique

Méthode

La documentation publiée a été répertoriée par une recherche documentaire dans MEDLINE[®], BIOSIS Previews[®], ToxFile et EMBASE[®]. La recherche s'est étendue à PubMed, la base de données Cochrane et à des registres d'essais cliniques. La littérature grise a été recensée en consultant des bases de données spécialisées et le site Web d'associations professionnelles, d'organismes de réglementation, d'organisations d'évaluation des technologies de la santé et d'organisations connexes. Les auteurs ont communiqué avec les fabricants des médicaments concernés. Pour les besoins de l'étude, les données probantes d'intérêt sont celles provenant d'ECR pour autant qu'ils portent sur des personnes de plus de 18 ans, présentant une élévation de la PIO, jamais traitées ou dont le traitement a été interrompu le temps nécessaire avant l'essai, et sur au moins un AP. L'ECR était écarté si le comparateur n'était pas un médicament qui abaisse la PIO ou le placebo, ou si les

participants souffraient de GAF. Deux examinateurs ont, chacun de leur côté, examiné le titre et le résumé en fonction des critères de sélection. Les désaccords ont été réglés par consensus.

Deux examinateurs ont évalué la validité selon l'échelle Jadad⁹, qui examine la répartition aléatoire, le mécanisme de double insu ainsi que les abandons et les retraits. Les données en continu sont exprimées par la différence moyenne pondérée (DMP) et l'intervalle de confiance (IC) de 95 %. L'hétérogénéité statistique entre les études a été déterminée par le test X² et le test I². Les analyses de sensibilité étudient l'influence des scores d'évaluation de la validité et de l'analyse selon le principe de l'intention de traiter sur la baisse de la PIO.

4 Résultats

La recherche documentaire a produit 1 150 mentions; 195 d'entre elles ont été sélectionnées aux fins de l'évaluation approfondie. Au bout du compte, 26 de ces 195 comptes rendus, portant sur 22 ECR distincts, comptant 5 304 participants, ont été retenus. Le score kappa est de 0,90, illustrant la bonne concordance entre les examinateurs. Des 22 ECR, 14 (64 %) obtiennent un score Jadad élevé (≥ 3)¹⁰⁻²³, tandis que huit études (36 %) se voient attribuer un bas score Jadad (≤ 2)²⁴⁻³¹. Tous les essais cliniques ont une structure en parallèle, à l'exception d'un¹⁴ (chassé-croisé).

Dans l'ensemble, 18 essais examinent le latanoprost^{11-14,17-23,25-31}, quatre le travoprost^{10,15,16,18} et un le bimatoprost²⁴. Le latanoprost est comparé au timolol^{12,14,18-23}, au bétaxolol²⁵, à la brimonidine^{11,17,27,29}, au dorzolamide^{26,30,31}, au dorzolamide+timolol¹³ et au cartéolol+pilocarpine²⁸. Le travoprost est comparé au latanoprost et au timolol^{10,15,16,18}, tandis que le bimatoprost est comparé au timolol²⁴. La posologie des médicaments à l'étude et des comparateurs est la même dans les essais retenus. Les méta-analyses examinent le changement de PIO par rapport au moment de référence, les abandons pour cause d'effets indésirables (EI), l'hyperémie oculaire et tous les autres EI oculaires, les EI respiratoires et cardiaques potentiellement attribuables au timolol et les EI graves.

Baisse de la PIO

Comparativement au timolol, le latanoprost produit une baisse statistiquement significative de la PIO moyenne par rapport au moment de référence après trois mois de traitement [n=984; DMP -1,26 (IC 95 % : -1,63 à -0,89)]^{12,14,18-20,23}, après six mois de traitement [n=1 178; DMP -1,06 (IC 95 % : -1,64 à -0,48)]^{18,19,21-23} et après douze mois de traitement [n=424; DMP -1,04 (IC 95 % : -1,63 à -0,46)]^{18,19}. Par rapport au dorzolamide, le latanoprost amène une réduction remarquable de la PIO moyenne, par comparaison avec la PIO de référence, après trois mois de traitement [n=328; DMP -2,64 (IC 95 % : -3,25 à -2,04)]^{26,30,31}. Par rapport à la brimonidine, le latanoprost ne produit pas de réduction notable de la PIO moyenne par rapport au moment de référence après trois mois de traitement [n=471; DMP -1,04 (IC 95 % : -3,01 à 0,93)]^{11,17,27}. Dans les essais cliniques de petite envergure obtenant un bas score Jadad, le latanoprost est supérieur au bétaxolol²⁵ et de même efficacité que l'association cartéolol+pilocarpine²⁸. Un vaste ECR de grande rigueur indique que le latanoprost est d'efficacité équivalente à celle de la combinaison dorzolamide+timolol¹³.

Dans la comparaison entre le travoprost et le timolol, le premier amène une réduction statistiquement significative de la PIO moyenne par rapport à celle de référence après trois mois de traitement [n=951; DMP -1,21 (IC 95 % : -1,58 à -0,85)]^{10,15,18} et après six mois de traitement [n=1 178; DMP -0,92 (IC 95 % : -1,25 à -0,60)]^{15,16,18}. Opposé au timolol, le bimatoprost produit une baisse

statistiquement significative de la PIO après six mois de suivi (10,6 contre 7,5 mm Hg; $p=0,003$), quoique les données probantes ne proviennent que d'un essai clinique de petite envergure ($n=60$) de piètre qualité²⁴.

Abandons pour cause d'EI et d'EI graves

Les abandons pour cause d'EI sont beaucoup plus nombreux dans les groupes sous travoprost que dans les groupes sous timolol, bien que la différence soit mince [différence de risque (DR) 0,02 (IC 95 % : 0,01 à 0,04)]^{15,16,18}. Il n'y a pas d'autres différences remarquables entre les AP et les comparateurs.

Du point de vue des abandons pour cause d'EI, il n'y a pas de différences notables entre les AP et les comparateurs^{11,13-19,21-23,26,28-30}.

Hyperémie oculaire et autres EI oculaires

Dans la comparaison entre le latanoprost et le timolol, des DR importantes favorisent le timolol quant à l'hyperémie oculaire [$n=1\ 274$; DR 0,09 (IC 95 % : 0,06 à 0,12)]^{12,18-20,22,23} et aux autres EI oculaires, à l'exclusion de l'hyperémie [$n=1\ 526$; DR 0,06 (IC 95 % : 0,00 à 0,12)]^{12,18,20-23}. Entre le travoprost et le timolol, des DR importantes favorisent le timolol en ce qui a trait à l'hyperémie oculaire [$n=1\ 364$; DR 0,29 (IC 95 % : 0,25 à 0,33)]^{10,15,16,18} et aux autres EI oculaires [$n=1\ 364$; DR 0,15 (IC 95 % : 0,07 à 0,23)]^{10,15,16,18}. Quand le latanoprost est opposé à la brimonidine, une DR notable favorise le latanoprost quant aux EI oculaires, à l'exception de l'hyperémie [$n=803$; DR 0,11 (IC 95 % : 0,05 à 0,16)]^{11,17,29}.

El respiratoires et cardiaques potentiellement attribuables au timolol

Une méta-analyse couvrant quatre essais cliniques comptant 971 participants indique que, comparativement au latanoprost, le timolol accroît beaucoup le risque d'EI respiratoires et cardiaques [DR 0,02 (IC 95 % : 0,00 à 0,03)]^{12,18,20,22}.

5 Analyse économique

Recherche documentaire

La documentation publiée a été répertoriée en effectuant des recherches dans MEDLINE[®], BIOSIS Previews[®], ToxFile et EMBASE[®], à l'aide d'un filtre pour circonscrire la recherche aux mentions économiques pertinentes. La recherche s'est étendue à PubMed et à la base de données Cochrane. Un système d'alerte périodique a été établi pour repérer les nouvelles études et les mises à jour. Les auteurs ont également consulté la Health Economic Evaluations Database (HEED) en vertu d'une stratégie de recherche parallèle.

Parmi les 65 comptes rendus évalués, cinq³²⁻³⁶ ont été retenus pour les besoins de l'analyse économique. Les données probantes d'intérêt sont celles provenant d'évaluations économiques comparant des AP à d'autres médicaments abaissant la PIO en tant que traitement de première intention. Deux comptes rendus examinant les résultats d'études publiées estiment la proportion des participants atteignant l'objectif en matière de PIO^{35,36}. L'un d'eux³⁵ constate que le latanoprost est moins efficace et plus coûteux que le bimatoprost. L'autre³⁶ conclut que la stratégie la plus rentable consiste à utiliser le timolol en première intention et à lui adjoindre le bimatoprost si l'objectif de

PIO n'est pas atteint. Deux essais cliniques comparent le latanoprost et des bêta-bloquants³³, et le bimatoprost³² en vertu d'une revue de dossiers rétrospective. L'un d'eux révèle que les personnes traitées par le latanoprost sont plus fidèles au traitement et jouissent d'une plus grande réduction de la PIO que les personnes traitées par le bimatoprost ou un bêta-bloquant, mais que les bêta-bloquants sont en général moins coûteux³². Les auteurs d'un essai³⁴ ont procédé à des analyses coût-efficacité et coût-utilité dans cinq pays européens pour comparer le travoprost, le latanoprost et le timolol dans le glaucome avancé. Le travoprost domine le latanoprost dans tous les pays, à l'exception de la France, dans ces analyses.

Évaluation économique canadienne

La rentabilité des AP a été évaluée en fonction d'un modèle analytique décisionnel. Le latanoprost a été comparé au timolol, au dorzolamide et à la brimonidine; le travoprost a été comparé au timolol. La population cible est formée de personnes de plus de 18 ans présentant une élévation de la PIO, traitées par un AP ou un autre antiglaucomateux disponible au Canada. L'efficacité clinique a été déterminée par la baisse de la PIO par rapport au moment de référence au suivi de trois mois et par l'incidence des abandons pour cause d'EI, sans précision du moment de ces abandons. L'analyse s'inscrit dans la perspective d'un tiers public payeur (ministère de la santé) et seuls les coûts assumés par un ministère de la santé sont pris en considération – plus précisément, le coût des médicaments qui abaissent la PIO et le coût des consultations médicales d'instauration du traitement et de prise en charge des EI. Des analyses de sensibilité probabilistes et unidimensionnelles évaluent l'incertitude et la robustesse des résultats de l'étude, notamment l'impact de l'inobservance sur la rentabilité. Les analyses de sensibilité portent sur les résultats après six mois et douze mois de traitement, le cas échéant.

Scénario de référence

Comparativement au timolol, le latanoprost et le travoprost se traduisent par des coûts et une efficacité clinique accrus (c.-à-d., RCES de 34,48 \$CA le mm Hg de moins et de 39,06 \$CA le mm Hg de moins respectivement). Par rapport à la brimonidine, le latanoprost a un RCES de 16,17 \$CA le mm Hg de moins. Le latanoprost est plus efficace et moins coûteux que le dorzolamide.

Les résultats du scénario de référence ne bronchent pas dans les analyses de sensibilité probabilistes en fonction de la baisse de la PIO. Comparativement au dorzolamide, le latanoprost demeure la stratégie dominante dans tous les cas, et toutes les autres comparaisons aboutissent à un RCES positif.

Analyses de sensibilité des résultats à six mois et à douze mois

Les données sur la baisse de la PIO à six mois et à douze mois sont disponibles. Le calcul des RCES se fonde sur la comparaison entre le timolol et le latanoprost et entre le timolol et travoprost. Comparativement au timolol, le latanoprost se traduit par un RCES de 81,80 \$CA à six mois et de 168,06 \$CA à douze mois. Après six mois, le travoprost produit un RCES de 110,61 \$CA, comparativement au timolol.

Fidélité thérapeutique

Les analyses de la rentabilité reposent sur des estimations de la fidélité thérapeutique à l'AP provenant d'une étude qui évalue le nombre de patients fidèles à leur traitement après deux ans³⁷. Tous les autres paramètres sont les mêmes que ceux des analyses du scénario de référence. À l'instar des résultats des analyses du scénario de référence, le latanoprost reste la stratégie dominante, comparativement au dorzolamide (voir le tableau 2). Tous les autres RCES demeurent positifs, bien qu'ils soient inférieurs à ceux estimés dans le scénario de référence.

6 Limites

Les données sur l'efficacité clinique proviennent d'études portant principalement sur des personnes de race blanche; elles ne s'appliquent pas forcément à la population canadienne atteinte de glaucome. La réponse au traitement médicamenteux de diminution de la PIO peut varier selon la race. En outre, la rentabilité fluctue selon le diagnostic et les traitements antérieurs. Les analyses de sous-groupes ont été impossibles en raison de l'insuffisance des données. Ces facteurs limitent le caractère applicable de nos constatations.

La PIO est caractérisée par une fluctuation circadienne; néanmoins, quatre essais cliniques s'en remettent à une seule mesure de la PIO. Quatre ECR évaluent la réponse d'importance clinique, définie comme étant l'atteinte de l'objectif en matière de PIO ou la baisse de la PIO d'au moins 20 % par rapport au moment de référence. La brève durée du suivi ainsi que l'étude du comportement de la PIO en tant qu'indication de la lésion oculaire compliquent l'extrapolation des résultats à l'évolution de l'état de santé à long terme. Du point de vue de l'analyse de la rentabilité, il aurait été préférable d'évaluer les médicaments qui abaissent la PIO sur une plus longue période, étant donné que les personnes qui souffrent de glaucome sont habituellement traitées pendant le reste de leur vie. Parce que le seul résultat clinique examiné dans les études retenues est la baisse de la PIO, et que la corrélation entre la diminution de la PIO et la qualité de vie liée à la santé est incertaine, il est impossible de déterminer des coefficients d'utilité valables en vue d'une analyse coût-utilité.

Tableau 2 : RCES – scénario de référence et fidélité thérapeutique						
Comparaison	Scénario de référence			Fidélité thérapeutique		
	Écart de coût (\$CA)	Écart de baisse de mm Hg	RCES (\$CA/mm Hg de moins)	Écart de coût (\$CA)	Écart de baisse de mm Hg	RCES (\$CA/mm Hg de moins)
timolol latanoprost	43,33	1,26	34,48	40,27	1,80	22,42
brimonidine latanoprost	22,84	1,41	16,17	21,72	1,54	14,07
dorzolamide latanoprost	-22,97	2,63	latanoprost domine	-14,10	2,77	latanoprost domine
timolol travoprost	40,02	1,02	39,06	37,60	1,75	21,53
timolol latanoprost (6 mois)	87,85	1,07	81,80	81,66	1,71	47,46
timolol latanoprost (12 mois)	176,39	1,05	168,06	163,98	1,59	103,36
timolol travoprost (6 mois)	79,26	0,72	110,61	74,37	1,49	49,77

Les résultats des essais cliniques peuvent ne pas refléter les résultats en situation réelle. Dans la réalité, la fidélité thérapeutique peut être moindre, ainsi que l'incidence des EI, étant donné que le recrutement des participants est régi par des critères de sélection déterminés dans le protocole de recherche (malgré

que le signalement des EI soit plus systématique étant donné les exigences des essais cliniques). L'incidence des EI pourrait influencer la rentabilité relative des traitements médicamenteux.

Il n'y a pas d'études qui comparent directement entre eux les médicaments qui abaissent la PIO, ceux-ci sont pour la plupart comparés au timolol. L'insuffisance des données cliniques limite la portée de l'évaluation économique à certains médicaments qui abaissent la PIO, disponibles au Canada, et à leur usage en monothérapie, en traitement de première intention, ce qui n'est pas souvent le cas en pratique clinique.

7 Incidence sur le système de santé

Selon les estimations, le nombre de Canadiens qui accusent une perte de vision passera de 67 900 personnes aveugles et de 319 000 personnes ayant une déficience visuelle en 2001 à respectivement 120 000 et 600 000 en 2026 – une hausse de 86 % du nombre de Canadiens affligés d'une grande perte de vision³⁸. Parce que le glaucome est la deuxième cause en importance d'incapacité visuelle au Canada, des options thérapeutiques rentables et des décisions politiques justes dans la thérapeutique ophtalmique sont cruciales.

L'optimisation de la maîtrise du glaucome repose sur l'équilibre entre les effets bénéfiques et les effets indésirables potentiels du traitement et la tolérance et la qualité de vie. La principale stratégie de prise en charge du glaucome consiste en un traitement médicamenteux optimal destiné à produire la plus grande baisse de PIO possible. L'apparition de nouveaux médicaments pourrait reporter ou éliminer la nécessité d'une intervention effractive, comme la chirurgie. Les avantages à long terme de l'évitement ou du report de la chirurgie sont incertains.

Le coût accru des nouveaux médicaments peut être compensé par des avantages accrus, comme la diminution des consultations médicales ou des interventions chirurgicales. Ces avantages ont un retentissement sur le patient, le prestataire de soins et le payeur. Il importe de déterminer la valeur de ces avantages avant de favoriser l'adoption des médicaments par les prestataires de soins et le remboursement sans restrictions par le bailleur de fonds.

8 Conclusion

En traitement de première intention, le latanoprost, le travoprost et le bimatoprost produisent chacun une baisse statistiquement significative de la PIO comparativement au timolol, bien que, concernant le bimatoprost, les données probantes se limitent à une seule étude de petite envergure et dont la validité est probablement limitée. Par rapport au timolol, les AP diminuent la PIO en moyenne de 0,92 mm Hg à 1,48 mm Hg. Le latanoprost est remarquablement supérieur au dorzolamide, au bétaxolol ou à la combinaison de cartéolol+pilocarpine. Un vaste ECR rigoureux indique que le latanoprost est d'efficacité équivalente à la bithérapie par le dorzolamide et le timolol.

Comparativement à la brimonidine, le latanoprost ne diminue pas plus la PIO. Ni le travoprost, ni le bimatoprost ne sont comparés à un autre médicament qui abaisse la PIO. Une étude, qui compare le latanoprost et la brimonidine, examine un AP en tant que traitement de deuxième recours. Malgré l'absence d'études à long terme, les AP seraient bien tolérés selon les études actuelles.

Dans le traitement du glaucome et de la PIO élevée, le latanoprost est la stratégie dominante, par rapport au dorzolamide, et il est rentable comparativement à la brimonidine si l'on suppose que la baisse de la PIO correspond à un avantage sanitaire de même importance et qu'il n'y a pas de seuil minimal de la réduction de la PIO. Le latanoprost et le travoprost sont plus efficaces que le timolol, mais plus coûteux que celui-ci. Du point de vue de la rentabilité, quand le timolol n'est pas contre-indiqué, il serait préférable de commencer le traitement par celui-ci et de réserver les AP au traitement de deuxième recours ou au traitement d'appoint quand la réponse clinique au timolol est insuffisante. La rentabilité de l'AP est directement proportionnelle à la fidélité du patient à l'égard de son traitement.

9 Références

1. *Data & statistics*. Toronto: The National Coalition for Vision Health; 2005. Accessible au : <http://www.visionhealth.ca/data.htm> (consulté le 1^{er} avril 2005).
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-7.
3. Distelhorst JS, Hughes GM. Open-angle glaucoma. *Am Fam Physician* 2003;67(9):1937-44+1950.
4. Adatia FA, Damji KF. Chronic open-angle glaucoma . Review for primary care physicians. *Can Fam Physician* 2005;51(Sept.):1229-37.
5. Marquis RE, Whitson JT. Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy. *Drugs Aging* 2005;22(1):1-21.
6. Hylton C, Robin AL. Update on prostaglandin analogs. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(2):65-9.
7. Crawford K, Kaufman PL. Pilocarpine antagonizes prostaglandin F2 alpha-induced ocular hypotension in monkeys. Evidence for enhancement of Uveoscleral outflow by prostaglandin F2 alpha. *Arch Ophthalmol* 1987;105(8):1112-6.
8. *Ontario drug benefit formulary /comparative drug index* [database online]. Toronto: Ministry of Health and Long Term Care; 2006. Accessible au : http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/odbf_iformulary.html (accessed 2006 Apr 18).
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
10. Barnebey HS, Orengo-Nania S, Flowers BE, Samples J, Mallick S, Landry TA, et al. The safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. *Am J Ophthalmol* 2005;140(1):1-7.
11. Camras CB, Sheu WP. Latanoprost or brimonidine as treatment for elevated intraocular pressure: multicenter trial in the United States. *J Glaucoma* 2005;14(2):161-7.
12. Konstas AG, Mylopoulos N, Karabatsas CH, Kozobolis VP, Diafas S, Papapanos P, et al. Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0.005% compared to timolol maleate 0.5% as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma. *Eye* 2004;18(9):893-9.
13. Fechtner RD, Airaksinen PJ, Getson AJ, Lines CR, Adamsons IA. 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.
14. Sihota R, Saxena R, Agarwal HC, Pandey RM, Gulati V. Peak pressures: crossover study of timolol and latanoprost. *Eur J Ophthalmol* 2003;13(6):546-52.

15. Goldberg I. Comparison of tropical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J. Glaucoma* 2001;10:414-22. *J Glaucoma* 2002;11(3):275.
16. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner FD, et al. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology* 2002;109(5):998-1008.
17. DuBiner HB, Mroz M, Shapiro AM, Dirks MS. A comparison of the efficacy and tolerability of brimonidine and latanoprost in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a three-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group trial. *Clin Ther* 2001;23(12):1969-83.
18. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132(4):472-84.
19. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Gallenga PE. A 12-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology* 1999;106(3):550-5.
20. Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, Azuma I, Araie M. A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 12-week study. *Arch Ophthalmol* 1996;114(8):929-32.
21. Camras CB, The United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. *Ophthalmology* 1996;103(1):138-47.
22. Watson P, Stjernschantz J, The Latanoprost Study Group. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1996;103(1):126-37.
23. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Group. *Ophthalmology* 1995;102(12):1743-52.
24. Martin E, Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Troyano J, Larrosa JM, Garcia-Sanchez J. A 6-month assessment of bimatoprost 0.03% vs timolol maleate 0.5%: hypotensive efficacy, macular thickness and flare in ocular-hypertensive and glaucoma patients. *Eye* 2005;1-5.
25. Erkin EF, Tarhan S, Kayikcioglu OR, Deveci H, Guler C, Goktan C. Effects of betaxolol and latanoprost on ocular blood flow and visual fields in patients with primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2004;14(3):211-9.
26. Niazi MK, Raja N. Comparison of latanoprost and dorzolamide in the treatment of patients with open angle glaucoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004;16(1):50-3.
27. Inan ÜÜ, Ermis SS, Yücel A, Öztürk F. The effects of latanoprost and brimonidine on blood flow velocity of the retrobulbar vessels: a 3-month clinical trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(2):155-60.
28. Ozdemir M, Ozdemir G. Comparison of the intraocular pressure lowering effect of latanoprost and carteolol-pilocarpine combination in newly diagnosed glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47(1):72-6.
29. Kampik A, Arias-Puente A, O'Brart DP, Vuori ML. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and brimonidine therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized observer-masked multicenter study. *J Glaucoma* 2002;11(2):90-6.
30. O'Donoghue EP. A comparison of latanoprost and dorzolamide in patients with glaucoma and ocular hypertension: a 3 month, randomised study. Ireland Latanoprost Study Group. *Br J Ophthalmol* 2000;84(6):579-82.
31. Ahmad L, I, Rizvi A, Sajjad AS, Ahmad UR. Comparison of latanoprost and dorzolamide in patients with open angle glaucoma. *JK Science* 2003;5(1):26-8.
32. Day DG, Schacknow PN, Sharpe ED, Ellyn JC, Kulze JC, III, Threlkeld AB, et al. A persistency and economic analysis of latanoprost, bimatoprost, or beta-blockers in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20(5):383-92.

33. Bernard LM, Althin R, Dhawan R, Grima DT, Lam A, Aballea S. Clinical and economic impacts of latanoprost 0.005% in first-line treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension in France. *Eur J Ophthalmol* 2003;13 Suppl 4:S30-S43.
34. Le Pen C, Ligier M, Berdeaux G. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of travoprost versus latanoprost and timolol in the treatment of advanced glaucoma in five European countries: Austria, France, Germany, The Netherlands and the United Kingdom. *J Med Econ* 2005;8(67-84):67-84.
35. Goldberg LD, Walt J. Cost considerations in the medical management of glaucoma in the US: Estimated yearly costs and cost effectiveness of bimatoprost compared with other medications. *Pharmacoeconomics* 2006;24(3):251-64.
36. Adatia FA, Damji KF. Chronic open-angle glaucoma . Review for primary care physicians. *Can Fam Physician* 2005;51(Sept.):1229-37.
37. Dasgupta S, Oates V, Bookhart BK, Vaziri B, Schwartz GF, Mozaffari E. Population-based persistency rates for topical glaucoma medications measured with pharmacy claims data. *Am J Manag Care* 2002;8(10 Suppl):S255-S261.
38. *Projections démographiques pour le Canada, les provinces et les territoires*. Ottawa: Statistique Canada; 2006. Accessible au : http://www.statcan.ca/cgi-bin/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&SDDS=3602&lang=en&db=IMDB&dbg=f&adm=8&dis=2 (consulté le 4 juillet 2006).