

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

3 décembre 2014

**SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml, collyre en suspension**

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 279 296 2 5)

Laboratoires ALCON

DCI	Brinzolamide, brimonidine
Code ATC (2014)	Brinzolamide : S01EC04 (antiglaucomeux) Brimonidine : S01EA05 (antiglaucomeux)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante. »

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<b>SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml (association fixe de brinzolamide et de brimonidine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à l'administration conjointe de ses composants présentés individuellement.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Le brinzolamide et la brimonidine sont des traitements de seconde intention. Par conséquent, SIMBRINZA, association fixe de brinzolamide et de brimonidine, est un médicament de seconde intention en cas de réduction insuffisante de la PIO par brinzolamide ou par brimonidine en monothérapie ou en substitution de l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	18/07/2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	<p>2014 L'association brinzolamide/brimonidine n'a pas encore de classification ATC. La classification de chacun des principes actifs est la suivante :</p> <p><u>Brinzolamide</u> :</p> <p>S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01E Antiglaucmateux et myotiques S01EC Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique S01EC04 Brinzolamide</p> <p><u>Brimonidine</u> :</p> <p>S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01E Antiglaucmateux et myotiques S01EA sympathomimétiques S01EA05 Brimonidine</p>
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

---

SIMBRINZA représente la première association fixe d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et d'un agoniste alpha-2 adrénergique et est la seule association fixe d'anti-glaucmateux ne contenant pas de bêta-bloquant.

Les deux principes actifs de SIMBRINZA sont commercialisés séparément sous forme de collyre depuis plusieurs années.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Posologie

### *Utilisation chez les adultes et les sujets âgés*

La dose recommandée est d'une goutte de SIMBRINZA dans l'œil ou les yeux atteint(s) deux fois par jour.

### *Insuffisance hépatique et/ou rénale*

SIMBRINZA n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique ; il doit donc être utilisé avec précaution dans cette population (voir section 4.4).

SIMBRINZA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ni chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Étant donné que le brinzolamide contenu dans SIMBRINZA et son métabolite sont excrétés majoritairement par le rein, SIMBRINZA est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères (voir section 4.3).

### *Population pédiatrique*

L'efficacité et la tolérance de SIMBRINZA chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. SIMBRINZA n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (voir section 4.4).

SIMBRINZA ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 2 ans en raison de problèmes de tolérance (voir section 4.3). »

## **05 BESOIN THERAPEUTIQUE**

---

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 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 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.

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 oculaire<sup>1</sup>. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014)<sup>2</sup>, l'EMA conclue 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.

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.

---

<sup>1</sup> EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

<sup>2</sup> European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014).

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

SIMBRINZA est la seule spécialité associant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un agoniste alpha-2 adrénergique. Les comparateurs les plus proches de SIMBRINZA sont les spécialités ayant une indication en monothérapie ou en association en seconde intention dans le traitement du glaucome.

DCI	Spécialité Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
<b>Alpha-2 adrénergiques seul ou en association à un bêta-bloquant</b>						
Brimonidine	<b>ALPHAGAN 0,2 %</b> <i>Collyre en solution</i>  <i>Allergan</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire : - en monothérapie chez les patients présentant une contre-indication aux bêtabloquants à usage local. - en association à d'autres traitements diminuant la pression intraoculaire dans le cas où une monothérapie ne permet pas d'atteindre la PIO.	Réinscription : 11/05/2011  Inscription : 03/06/1998	important	Pas d'ASMR par rapport aux médicaments utilisés en 2 <sup>ème</sup> intention dans le traitement du glaucome notamment TRUSOPT.	oui
Brimonidine, timolol	<b>COMBIGAN</b> <i>Collyre en solution</i>  <i>Allergan</i>	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert ou une hypertension oculaire, associée à une réponse insuffisante aux bêta-bloquants topiques.	Réinscription : 15/10/2010  Inscription : 01/03/2006	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.	oui
<b>Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique seuls ou en association à un bêta-bloquant</b>						
Brinzolamide	<b>AZOPT 10 mg/ml</b> <i>Collyre en suspension</i>  <i>Alcon</i>	AZOPT est indiqué pour diminuer la pression intraoculaire élevée en cas : - d'hypertension intraoculaire, - 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 bêtabloquants ou les analogues des prostaglandines.	Réinscription 28/04/2010  Inscription : 26/04/2000	Important	ASMR III (modeste) par rapport à TRUSOPT en termes de tolérance et de réduction du nombre d'instillations.	oui

Brinzolamide, timolol	<b>AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml</b> Collyre en suspension  Alcon	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante.	Inscription : 18/02/2009	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.	oui
Dorzolamide	<b>TRUSOPT 20 mg/ml</b> Collyre en solution  <i>MSD-Chibret</i>	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.	Réinscription : 05/09/2012  Inscription : 10/01/1996	Important	ASMR II (importante) en bithérapie ASMR III (modeste) en monothérapie	oui
Dorzolamide, timolol	<b>COSOPT 20 mg/ 5mg/ml</b> Collyre en solution Collyre en solution en récipient unidose  <i>MSD-Chibret</i>	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.	Réinscription unidose et multidose : 22/09/2010  Inscription multidose : 19/05/1999  Inscription unidose : 28/05/2008	important	COSOPT multidose : ASMR V versus XALATAN  COSOPT unidose : ASMR V par rapport à COSOPT multidose	oui
<b>Parasympathomimétiques en association à un bêta-bloquant</b>						
Pilocarpine, cartéolol	<b>CARPILO</b> Collyre  <i>Chauvin</i>	Ce collyre est indiqué pour réduire la pression intraoculaire élevée en cas : - d'hypertonie oculaire, - de glaucome chronique à angle ouvert, - chez des patients dont le tonus oculaire est mal équilibré sous monothérapie par bêtabloquant ou pilocarpine ou bien justiciables du traitement associé.	Réinscription : 13/12/2006  Inscription : 04/10/1995	Important	Pas d'ASMR par rapport à TIMPILO	oui
Pilocarpine, timolol	<b>PILOBLOQ</b> Collyre  <i>Théa</i>	- Hypertonie intra-oculaire - Glaucome chronique à angle ouvert - Chez les patients dont le tonus oculaire est mal équilibré sous monothérapie par bêta-bloquant ou pilocarpine, ou bien justiciables du traitement associé.	Réinscription : 10/03/2010  Inscription : 23/10/1996	Important	ASMR mineure en termes de commodité d'emploi par rapport à TIMPILO	oui
<b>Analogues de prostaglandine seuls ou en association</b>						

Bimatoprost	<b>LUMIGAN 0,1 mg/ml</b> <b>LUMIGAN 0,3 mg/ml</b> Collyre en solution  <i>Allergan</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire	Réinscription : 06/06/2012  Inscription ; 24/04/2002 (LUMIGAN 0,3 mg/ml) 31/03/2010 (LUMIGAN 0,1 mg/ml)	Important	LUMIGAN 0,3 mg/ml partage : - l'ASMR III de TRAVATAN versus XALATAN - l'ASMR III de XALACOM versus COSOPT	oui
Bimatoprost, timolol	<b>DUOTRAV 40 µg/ml et 5 mg/ml</b> Collyre en solution  Alcon	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.	Réinscription : 11/05/2011  Inscription : 21/06/2006	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de ses composants présentés individuellement	
Latanoprost	<b>MONOPROST 50 µg/ml</b> Collyre en récipient unidose  <i>Théa</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.	Inscription : 29/05/2013	Important	ASMR V par rapport à XALATAN	oui
Latanoprost	<b>XALATAN 0,005 %</b> Collyre en solution (et générique)  <i>Pfizer</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.	Réinscription : 06/04/2011  Inscription deuxième intention : 08/10/1997  Inscription en première intention : 19/02/2003	Important	ASMR II par rapport aux collyres indiqués en 2 <sup>ème</sup> intention dans le glaucome (CARPILO, PILOBLOQ, TIMPILO 2 et 4, TRUSOPT).  Première intention : pas de modification de l'ASMR II.	oui
Latanoprost, timolol	<b>XALACOM</b> Collyre en solution  Pfizer	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants administrés localement ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.	Réinscription : 25/06/2014  Extension d'indication : 17/09/2008  Inscription : 20/03/2002	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.	oui
Tafluprost	<b>SAFLUTAN 15 µg/ml</b> Collyre en récipient unidose  <i>MSD - Chibret</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée dans le glaucome à angle ouvert et dans l'hypertonie oculaire. En monothérapie chez les patients : - pour qui la formulation sans conservateur apporterait un bénéfice - insuffisamment contrôlés par un traitement de première intention	Examen : 14/09/2011	Insuffisant	Sans objet	non



		- intolérants ou présentant une contre-indication au traitement de première intention En association aux bêtabloquants				
Travoprost	<b>TRAVATAN 40 µg/mL</b> Collyre en solution  <i>Alcon</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert.	Réinscription : 09/05/2012 Modification dans le cadre d'un passage en première intention : 26/11/2003 Inscription : 27/11/2001	Important	ASMR III par rapport à TRAVATAN en termes de taux de répondeurs, de baisse de PIO additionnelle obtenue chez des patients insuffisamment contrôlés par timolol et de commodité d'emploi (pas d'observation de la chaîne du froid avant ouverture du flacon).	oui
Travoprost, timolol	<b>GANFORT 300 µg/ml + 5 mg/ml</b> Collyre  <i>Allergan</i>	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.	Réinscription : 29/02/2012  Inscription : 05/07/2006	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.	

## 06.2 Autres technologies de santé

La chirurgie s'adresse en général aux patients en échec du traitement médicamenteux.

### ► Conclusion

**Le comparateur le plus pertinent est l'administration conjointe des spécialités à base de brinzolamide (AZOPT) et brimonidine (ALPHAGAN).**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	oui	SIMBRINZA™ (brinzolamide/brimonidine tartrate ophthalmic suspension) 1%/0.2% is a fixed combination of a carbonic anhydrase inhibitor and an alpha 2 adrenergic receptor agonist indicated for the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études cliniques d'efficacité à l'appui de sa demande :

- une étude ayant comparé l'association fixe brinzolamide/brimonidine à chacun des composants de l'association (étude C-10-040)
- une étude ayant comparé l'association fixe brinzolamide/brimonidine à l'association concomitante de brinzolamide et de brimonidine (étude C-10-041).

	<b>Etude C-10-040 Versus brinzolamide et brimonidine en monothérapie</b>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparaison de la combinaison fixe brinzolamide 10 mg/ml/brimonidine 2 mg/ml versus brinzolamide 10 mg/ml seul et brimonidine 2 mg/ml seul chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire.
<b>Méthode</b>	Etude comparative de supériorité versus comparateurs actifs, randomisée en double aveugle d'une durée de 6 mois.
<b>Population étudiée</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ âge <math>\geq</math> 18 ans</li><li>▪ glaucome à angle ouvert ou hypertonie oculaire, insuffisamment contrôlés avec une monothérapie ou déjà traités par plusieurs traitements pour diminuer la PIO.</li><li>▪ Dans au moins 1 œil, <math>24 \text{ mmHg} \leq \text{PIO moyenne} \leq 36 \text{ mmHg}</math> à 9h et <math>21 \text{ mmHg} \leq \text{PIO moyenne} \leq 36 \text{ mmHg}</math> à 11h aux 2 visites d'éligibilité qui suivent le washout.</li><li>▪ Les patients ne doivent pas avoir de PIO supérieure à 36 mmHg quel que soit l'œil.</li></ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Brinzolamide 10 mg/ml /brimonidine 2 mg/ml</b></li><li>▪ <b>Brinzolamide 10 mg/ml</b></li><li>▪ <b>Brimonidine 2 mg/ml</b></li></ul> Administration des traitements : 1 goutte dans les 2 yeux 2 fois/jour (à 9h et 21h)
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation de la PIO moyenne diurne à 3 mois (à 9h, 11h et 16h) par rapport à la mesure initiale.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Variation de la PIO moyenne diurne à 6 mois (à 9h, 11h et 16h) par rapport à la mesure initiale.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Il a été estimé nécessaire un effectif de 143 patients évaluables par groupe pour démontrer une différence de 1,5 mmHg entre deux groupes avec une puissance de 90 % et un risque $\alpha$ de 5 %. Il a été prévu d'inclure 175 patients par groupe pour avoir un nombre suffisant de patients évaluables

#### Résultats :

##### Caractéristiques des patients :

Un total de 560 patients a été randomisé dont 193 dans le groupe brizolamide/brimonidine, 192 dans le groupe brinzolamide et 175 dans le groupe brimonidine.

Parmi les 560 patients randomisés, 559 ont été inclus dans la population en ITT.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Les patients étaient âgés de 64,3 ans en moyenne, les femmes représentaient 55,3 % de l'effectif.

La majorité des patients avaient des yeux marron (60,3 %) et un glaucome à angle ouvert a été diagnostiqué dans 75,3 % des cas.

La PIO moyenne à l'inclusion était de 26 mmHg.

Variation de la PIO moyenne diurne (à 9h, 11h et 16h) mesurée à 3 mois par rapport à la mesure initiale :

A 3 mois, la variation de la PIO moyenne a été plus importante ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe brinzolamide/brimonidine ( $-7,9 \pm 0,22$  mmHg) que dans les groupes brinzolamide ( $-6,5 \pm 0,23$  mmHg) et brimonidine ( $-6,4 \pm 0,24$  mmHg) soit des différences de 1,4 et 1,5 mmHg en valeur absolue respectivement. Seule la différence versus brimonidine a atteint le seuil de pertinence clinique ( $\geq 1,5$  mmHg).

Variation de la PIO moyenne diurne à 6 mois (à 9h, 11h et 16h) par rapport à la mesure initiale :

A 6 mois, la variation de la PIO moyenne est restée plus importante ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe brinzolamide/brimonidine ( $-7, \pm 0,23$  mmHg) que dans les groupes brinzolamide ( $-6,7 \pm 0,23$  mmHg) et brimonidine ( $-6,4 \pm 0,24$  mmHg) soit des différences de 1,1 et 1,4 mmHg en valeur absolue respectivement. Ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes.

<b>Etude C-10-041</b>	
<b>Versus brinzolamide et brimonidine pris conjointement</b>	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparaison de la combinaison fixe brinzolamide 10 mg/ml/brimonidine 2 mg/ml (SIMBRINZA) versus brinzolamide 10 mg/ml et brimonidine 2 mg/ml administrés conjointement chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire.
<b>Méthode</b>	Etude comparative de non-infériorité versus comparateurs actifs, randomisée en double aveugle d'une durée de 6 mois.
<b>Population étudiée</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ âge <math>\geq 18</math> ans</li><li>▪ glaucome à angle ouvert ou hypertonie oculaire, insuffisamment contrôlés avec une monothérapie ou déjà traités par plusieurs traitements pour diminuer la PIO.</li><li>▪ Dans au moins 1 œil, <math>24 \text{ mmHg} \leq \text{PIO moyenne} \leq 36 \text{ mmHg}</math> à 9h et <math>21 \text{ mmHg} \leq \text{PIO moyenne} \leq 36 \text{ mmHg}</math> à 11h aux 2 visites d'éligibilité qui suivent le washout.</li></ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Association fixe brinzolamide 10 mg/ml /brimonidine 2 mg/ml</b> 1 goutte dans les 2 yeux 2 fois/jour (à 9h et 21h)</li><li>▪ <b>Prise conjointe de brinzolamide 10 mg/ml et de brimonidine 2 mg/ml</b> : 1 goutte de chaque dans les 2 yeux 2 fois/jour (à 9h et 21h) en laissant un intervalle de 10 min entre 2 gouttes</li></ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation de la PIO moyenne diurne à 3 mois (à 9h, +2h) par rapport à la mesure initiale.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Variation de la PIO moyenne diurne à 6 mois (à 9h, +2h) par rapport à la mesure initiale.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Il a été estimé qu'avec un effectif de 340 patients évaluables par groupe dans l'analyse principale, l'étude aurait une puissance de 90 % pour que l'intervalle de confiance à 95 % (IC <sub>95%</sub> ) de la différence entre les deux groupes à 3 mois soit compris dans l'intervalle $\pm 1,5$ mmHg. Cette estimation est basée sur l'hypothèse d'un écart type de la PIO moyenne de 3,5 mmHg et un risque $\alpha$ de 5 %. Il a été prévu d'inclure 410 patients par groupe pour avoir un nombre suffisant de patients évaluables.
<b>Analyse statistique</b>	Analyse de non-infériorité sur le critère de jugement principal : L'association fixe brinzolamide/brimonidine pouvait être considérée comme non-inférieure à la prise conjointe de brinzolamide et de brimonidine si la limite supérieure de l'IC <sub>95%</sub> de la différence entre les traitements était inférieure au seuil de non-infériorité de +1,5 mmHg.

## **Résultats :**

### **Caractéristiques des patients :**

Un total de 890 patients a été randomisé dont 451 dans le groupe brinzolamide/brimonidine, 439 dans le groupe brinzolamide + brimonidine.

Parmi les 890 patients randomisés, 874 ont été inclus dans la population en ITT et 831 dans la population PP.

Dans la population PP, comme dans la population en ITT, les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Dans la population PP, les patients étaient âgés de 63,3 ans en moyenne, les femmes représentaient 56,1 % de l'effectif. La majorité des patients avaient des yeux marron (64,6 %) et un glaucome à angle ouvert a été diagnostiqué dans 75,9 % des cas.

A l'inclusion, 71,1 % des patients avaient une PIO comprise dans l'intervalle [24-27] mmHg et 28,9 % avaient une PIO dans l'intervalle [28-36] mmHg.

### **Variation de la PIO moyenne diurne (à 9h, +2h) mesurée à 3 mois par rapport à la mesure initiale (critère de jugement principal) :**

A 3 mois, la variation de la PIO moyenne a été de  $-8,5 \pm 0,16$  mmHg dans le groupe brinzolamide/brimonidine et de  $-8,3 \pm 0,16$  dans le groupe brinzolamide + brimonidine soit une différence de  $-0,1$  mmHg avec un  $IC_{95\%} = [-0,5 ; 0,2]$ . La borne supérieure de l' $IC_{95\%}$  de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non-infériorité ( $+1,5$  mmHg) prédéfini, il peut être conclu à la non-infériorité de l'association fixe brinzolamide/brimonidine par rapport à l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine.

### **Variation de la PIO moyenne diurne à 6 mois (à 9h, +2h) par rapport à la mesure initiale :**

A 6 mois, la variation de la PIO moyenne a été de  $-8,1 \pm 0,16$  mmHg dans le groupe brinzolamide/brimonidine et de  $-8,2 \pm 0,16$  dans le groupe brinzolamide + brimonidine.

## **08.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **Données du RCP :**

Lors des essais cliniques dans lesquels SIMBRINZA a été administré deux fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents ont été une hyperémie oculaire, des réactions oculaires de type allergique survenant chez environ 6 à 7 % des patients, et une dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation) chez environ 3 % des patients. Le profil de tolérance de SIMBRINZA était similaire à celui de chacun de ses composants pris individuellement (brinzolamide 10 mg/ml et brimonidine 2 mg/ml).

### **Effets indésirables liés au brinzolamide :**

Les mêmes types d'effets indésirables attribuables aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent être observés avec la voie locale. Les effets gastrointestinaux, affectant le système nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique systémiques. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être interrompu.

Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pris par voie orale. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez des patients ayant un risque d'insuffisance rénale, il est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

### **Effets indésirables liés à la brimonidine :**

Les effets indésirables fréquemment associés à la brimonidine présente dans SIMBRINZA sont : développement de réactions oculaires de type allergique, fatigue et/ou somnolence et bouche sèche.

L'utilisation de la brimonidine a été associée à des diminutions minimales de la pression artérielle. Certains patients recevant SIMBRINZA ont présenté des baisses de la pression artérielle similaires à celles observées avec l'administration de la brimonidine en monothérapie. La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de médicaments, comme les antihypertenseurs et/ou les glucosides cardiotoniques et de SIMBRINZA ou chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère ou instable et non contrôlée.

SIMBRINZA doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de dépression, d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, du phénomène de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de thromboangéite oblitérante.

#### Insuffisance hépatique :

SIMBRINZA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; il doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'association fixe brinzolamide 10 mg/ml / brimonidine 2 mg/ml ont été évaluées chez des patients adultes ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertonie intraoculaire insuffisamment contrôlés avec une monothérapie ou déjà traités par plusieurs traitements pour baisser leur PIO, dans deux études randomisées en double aveugle l'une de supériorité versus chacun des composants de l'association utilisés en monothérapie (n=560), l'autre de non-infériorité versus l'administration conjointe des deux composants de l'association (n=890). Les traitements ont été administrés à la posologie d'une goutte dans les 2 yeux 2 fois/jour. Dans les deux études, le critère de jugement principal était la variation de la PIO diurne moyenne à 3 mois par rapport à l'inclusion.

L'association fixe brinzolamide/brimonidine a été supérieure ( $p < 0,0001$ ) au brinzolamide et à la brimonidine en monothérapie sur la variation de la PIO diurne moyenne à 3 mois par rapport à l'inclusion avec une réduction de la PIO de -7,9 mmHg avec l'association brinzolamide/brimonidine versus -6,5 mmHg avec le brinzolamide et -6,4 mmHg avec la brimonidine, soit des différences en valeur absolue de 1,4 et 1,5 mmHg. respectivement. Seule la différence versus brimonidine atteint le seuil de pertinence clinique ( $\geq 1,5$  mmHg).

L'association fixe brinzolamide/brimonidine a été non-inférieure à l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine. A 3 mois, la variation de la PIO diurne moyenne a été de -8,5 mmHg dans le groupe brinzolamide/brimonidine et de -8,3 dans le groupe brinzolamide + brimonidine soit une différence de -0,1 mmHg avec un  $IC_{95\%} = [-0,5 ; 0,2]$ , dont la borne supérieure était inférieure au seuil de non-infériorité (+1,5 mmHg) prédéfini.

Dans les études cliniques, le profil de tolérance de l'association fixe brinzolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) / brimonidine (alpha-2 adrénergique) a été similaire à celui de chacun de ses composants pris individuellement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été une hyperémie oculaire, des réactions oculaires de type allergique survenant chez environ 6 à 7 % des patients, et une dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation) chez environ 3 % des patients.

Un risque d'effets indésirables systémiques doit être pris en compte lors de l'administration oculaire de l'association brinzolamide/brimonidine. Les effets indésirables systémiques liés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont gastrointestinaux, affectant le SNC, hématologiques, rénaux et métaboliques (déséquilibre acido-basique). Les effets indésirables systémiques liés à la brimonidine sont une fatigue et/ou une somnolence, une sécheresse buccale et des troubles cardiaques (baisse de pression artérielle).

## 08.4 Programme d'études

Sans objet

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le brinzolamide et la brimonidine sont des traitements de seconde intention. Par conséquent, SIMBRINZA, association fixe de brinzolamide et de brimonidine, est un médicament de seconde intention en cas de réduction insuffisante de la PIO par brinzolamide ou par brimonidine en monothérapie ou en substitution de l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le glaucome est une maladie sévère pouvant entraîner la cécité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de la maladie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▶ SIMBRINZA, association fixe de brinzolamide et de brimonidine, est un médicament de seconde intention en cas de réduction insuffisante de la PIO par brinzolamide ou par brimonidine en monothérapie ou en substitution de l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

Il n'est pas attendu pour la spécialité SIMBRINZA d'impact sur la santé publique, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins..) par rapport à la prise en charge actuelle du glaucome.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml, collyre en suspension est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un 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 dans l'indication « réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante » et aux posologies de l'AMM.**

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

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml (association fixe de brinzolamide et de brimonidine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à l'administration conjointe de ses composants présentés individuellement.**

## 010.3 Population cible

La population cible de SIMBRINZA est définie les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension intra-oculaire, répondant insuffisamment à une monothérapie par brinzolamide ou par brimonidine ou déjà traités par l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine.

Il existe peu de données épidémiologiques sur le glaucome et l'hypertension intraoculaire et les données disponibles sont anciennes.

Dans une étude réalisée dans une population de 2 074 adultes ( $\geq 18$  ans)<sup>3</sup> assurés sociaux d'Ile de France venant réaliser un bilan de santé, la prévalence des patients ayant une PIO  $> 21$  mmHg (hypertension intraoculaire ou glaucome à pression élevée) était de 10 % chez les hommes et de 6,4 % chez les femmes, soit, en rapportant ces données à la population française (données INSEE 2014), une population totale de 4 millions de personnes. La prévalence du glaucome confirmé était de 2,2 % chez les hommes et de 3,0 % chez les femmes. Toutefois, l'auteur considère que ces prévalences sont surestimées en raison de biais méthodologiques, en particulier la non-représentativité de l'échantillon par rapport à la population générale. Par ailleurs, ces résultats, basés sur le diagnostic systématique, ne peuvent refléter la réalité de la population qui sera effectivement traitée.

Une deuxième étude<sup>4</sup> a estimé, à partir d'une enquête téléphonique nationale réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 5 726 personnes, la prévalence des patients traités par collyres antiglaucomeux à 4,1 % dans la population des plus de 40 ans, soit **1,3 million de personnes**.

Selon les données de prescriptions IMS (base de données EPPM), le brinzolamide et la brimonidine ont représenté 15 % des prescriptions d'antiglaucomeux sous forme locale au cumul mobile annuel de l'été 2014. En appliquant ce pourcentage au nombre de patients traités par collyre antiglaucomeux, on estime le nombre de patients recevant brinzolamide et/ou brimonidine en monothérapie ou en association à d'autres antiglaucomeux à environ 190 000 personnes.

**La population cible de SIMBRINZA est estimée à environ 190 000 personnes.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

<sup>3</sup> Bron A., Baudouin C., Nordmann J-P et al. Prévalence de l'hypertension oculaire et du glaucome dans une population française non sélectionnée. J Fr Ophtalmol 2006;29(6):635-641

<sup>4</sup> Vilain M, Nordman JP, Renard JP et al. Enquête Française Glaucome et Hypertension 1 Jour (EFGH1J). J Fr Ophtalmol 2006;29:520-5