

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SIMBRINZA (brinzolamide, brimonidine), anti-glaucomeux

Pas d'avantage clinique démontré dans le glaucome par rapport à l'administration conjointe de ses composants présentés individuellement

L'essentiel

- ▶ SIMBRINZA a l'AMM dans la 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.
- ▶ Le brinzolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) et la brimonidine (agoniste alpha-2 adrénergique) sont des traitements de seconde intention. Ce médicament doit donc être réservé aux patients ayant une réduction insuffisante de la PIO avec du brinzolamide ou du brimonidine en monothérapie.
- ▶ Il peut être utilisé en substitution de l'administration conjointe de brinzolamide et de brimonidine.

Stratégie thérapeutique

- De nombreux collyres antiglaucomeux 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.

Le choix se fait essentiellement en fonction des contre-indications et des effets indésirables de chacune des classes thérapeutiques.
- 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 par collyre, 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.
- 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 un autre geste chirurgical.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Le brinzolamide et la brimonidine sont des traitements de seconde intention. SIMBRINZA est donc 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.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance de l'association fixe brinzolamide 10 mg/ml / brimonidine 2 mg/ml ont été évaluées dans deux études randomisées en double aveugle, l'une de supériorité versus les composants de l'association en monothérapie et l'autre de non-infériorité versus l'administration conjointe des composants de l'association, chez des adultes ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension intraoculaire insuffisamment contrôlés avec une monothérapie ou déjà traités par plusieurs traitements pour baisser leur PIO.

L'association fixe brinzolamide/brimonidine a été supérieure 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 respectivement 1,4 et 1,5 mmHg ($p < 0,0001$). 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 / brimonidine 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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SIMBRINZA est important
- SIMBRINZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à l'administration conjointe de ses composants présentés individuellement.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 décembre 2014 (CT-13834) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »