



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} mars 2006

COMBIGAN, collyre en solution
Flacon de 5 ml (CIP : 371 722-4)

Laboratoire ALLERGAN France S.A.S.

Brimonidine, timolol (maléate)

Liste I

Date de l'AMM : 17/01/06

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Brimonidine, timolol (maléate)

1.2. Originalité

Association fixe de 2 antiglaucomateux disponibles séparément.

1.3. Indications

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.

1.4. Posologie

Posologie recommandée chez les adultes (y compris chez les patients âgés)

La dose recommandée est d'une goutte de Combigan dans l'œil ou les yeux affectés deux fois par jour, les instillations devant être effectuées à 12 heures d'intervalle environ. En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes.

Comme c'est le cas avec tous les collyres, afin de réduire une absorption systémique possible, il est recommandé de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus interne (point d'occlusion) pendant une minute. Ceci doit être fait immédiatement après l'instillation de chaque goutte.

Utilisation chez les insuffisants rénaux ou hépatiques

Combigan n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.

En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Combigan ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés (voir rubriques 4.3 et 4.9 du RCP).

La sécurité et l'efficacité de Combigan n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents, son utilisation est donc déconseillée chez ces patients.

Afin d'éviter une contamination de l'œil ou du collyre, ne pas mettre l'extrémité du compte goutte au contact d'aucune surface.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

S	Organes sensoriels
S01	Médicaments ophtalmologiques
S01E	Antiglaucomateux et myotiques
S01ED	Agents bêta-bloquants
S01ED51	Timolol, association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il s'agit des collyres antiglaucomateux indiqués en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante des bêta-bloquants.

Associations libre à un bêta-bloquant :

Brimonidine :	ALPHAGAN
Brinzolamide :	AZOPT
Dorzolamide :	TRUSOPT 2 %

Associations fixes contenant un bêta-bloquant :

Dorzolamide, timolol :	COSOPT
Latanoprost, timolol :	XALACOM
Pilocarpine, timolol :	PILOBLOQ
Pilocarpine, cartéolol :	CARPILO

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :
COSOPT

Le plus économique en coût de traitement :
PILOBLOQ

Le dernier inscrit :
XALACOM (JO du 31 août 2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des collyres antiglaucomateux : bêta-bloquants en monothérapie, parasymphomimétiques (pilocarpine), sympathomimétiques, prostaglandines.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 5 études ayant comparé l'association fixe brimonidine/timolol à chacun des composants de l'association, dont 1 étude de phase II et 4 études de phase III (2 études européennes et 2 études américaines). Parmi ces études, seules les études de phase III réalisées avec la posologie recommandées par l'AMM française dans le groupe brimonidine, seront décrites ci-après.

L'étude européenne 506T a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association fixe brimonidine 0,2% / timolol 0,5% 2 fois par jour à la brimonidine 0,2% (2 fois par jour) seule et au timolol 0,5% (2 fois par jour) seul.

L'étude européenne 507T a comparé l'efficacité et la tolérance l'association fixe brimonidine 0,2% / timolol 0,5% (2 fois par jour) à l'association concomitante de brimonidine 0,2% (2 fois par jour) et de timolol 0,5% (2 fois par jour) seul.

Ces études étaient randomisées, réalisées en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentriques, d'une durée de 12 semaines.

Les patients inclus étaient atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire avec une pression intraoculaire (PIO) comprise entre 22 et 34 mmHg dans au moins 1 œil après 3 semaines de monothérapie.

Ils ont été répartis dans les groupes de la façon suivante :

	Etude 506T n	Etude 507T n
Association fixe brimonidine/timolol	196	188
Brimonidine	202	-
Timolol	191	-
Association libre brimonidine + timolol		183

Le critère principal de jugement était la diminution de la PIO (mesurée à l'administration et 2 heures après) à la 12^{ème} semaine. Une différence de PIO moyenne entre les traitements supérieure ou égale à 1,5 mmHg était considérée comme cliniquement pertinente.

Résultats :

Etude 506T		Association fixe N=196	Brimonidine N=202	Timolol N=191	Ass. fixe vs brimonidine		Ass. fixe vs timolol	
					Diff.	p (IC95%)	Diff.	p (IC95%)
PIO initiale (mmHg)	H0	24,8	24,5	24,8	-	-	-	-
	H2	22,2	21,7	21,7	-	-	-	-
Variation PIO à 12 semaines (mmHg)	H0	-4,3	-2,7	-3,9	-1,49	<0,001 [-2,18 ; -0,79]	-0,36	NS
	H2	-5,0	-4,0	-3,0	-0,89	0,022 [-1,64 ; -0,13]	-1,96	<0,001 [-2,73 ; -1,19]

Après 12 semaines de traitement, la diminution de la PIO mesurée à l'administration des produits et 2 heures après est statistiquement significativement supérieure dans le groupe association fixe brimonidine/timolol que dans le groupe brimonidine seule. Cependant, la différence approche la pertinence clinique uniquement à H0.

Versus timolol, la différence entre les traitements n'est pas significative à H0 mais elle est significative et cliniquement pertinente lorsque la PIO est mesurée 2 heures après l'administration des produits.

Etude 507T		Association fixe N=188	Association libre N=202	Ass. fixe vs ass. libre	
				Diff.	p
PIO initiale (mmHg)	H0	25,0	25,0	-	-
	H2	26,6	22,4	-	-
Variation PIO à 12 semaines (mmHg)	H0	-4,9	-4,9	-0,09	NS
	H2	-5,3	-5,3	-0,02	NS

Après 12 semaines de traitements, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par l'association fixe et le groupe traité par l'association libre de brimonidine et de timolol.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

D'après des données cliniques obtenues sur une période de 12 mois, les effets indésirables d'origine médicamenteuse les plus fréquemment rapportés ont été une hyperémie conjonctivale (chez approximativement 15 % des patients) et des sensations de brûlure oculaire (chez approximativement 11 % des patients). Dans la majorité des cas, ces réactions ont été légères et elles ont entraîné un arrêt du traitement chez seulement 3,4 % et 0,5 % des patients, respectivement.

Les effets indésirables d'origine médicamenteuse les plus fréquemment rapportés durant les essais cliniques menés avec COMBIGAN sont les suivants :

Troubles oculaires

Très fréquents (>1/10) : hyperhémie conjonctivale, sensations de brûlure.

Fréquents (>1/100, <1/10) : sensations de picotement dans l'œil, prurit oculaire, conjonctivite allergique, folliculose conjonctivale, troubles de la vision, blépharite, épiphora, érosion de la cornée, kératite ponctuée superficielle, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, douleur oculaire, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil.

Autres effets indésirables fréquents (>1/100, <1/10) : dépression, somnolence, céphalées, asthénie, hypertension, sécheresse buccale, œdème des paupières, prurit des paupières, érythème des paupières, anomalies des tests hépatiques

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec l'un des composants de la préparation, et sont également susceptibles d'être observés avec Combigan (voir RCP).

3.3. Conclusion

Dans une étude réalisée chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire avec une pression intraoculaire (PIO) comprise entre 22 et 34 mmHg dans au moins 1 œil après 3 semaines de monothérapie, l'association fixe brimonidine/timolol a été statistiquement supérieure, et de façon cliniquement pertinente, au timolol en terme de réduction de la PIO mesurée 2 heures après l'administration des produits. Versus brimonidine seule, une différence statistiquement significative mais non cliniquement pertinente a été observée sur la PIO à 2 heures en faveur de l'association fixe.

Dans une autre étude pour laquelle les critères d'inclusion étaient les mêmes, l'association fixe brimonidine 0,2% / timolol 0,5% (2 fois par jour) n'a pas été significativement différente de l'association libre de brimonidine 0,2% (2 fois par jour) et de timolol 0,5% (2 fois par jour) en termes de réduction de la PIO après 12 semaines de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous l'association brimonidine/timolol au cours des études, mais d'intensité légère, ont été des troubles oculaires, hyperhémie conjonctivale et sensation de brûlure.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques. Ce médicament est un médicament de

seconde intention.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

COMBIGAN (association fixe timolol/brimonidine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

Dans la majorité des cas, le traitement chirurgical tire ses indications de l'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 :
 - bêta-bloquants,
 - agonistes alpha-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénaliniques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - prostaglandines.

Les collyres bêta-bloquants et les analogues de prostaglandines peuvent être prescrits en première intention. Les bêta bloquants présentent l'avantage d'exister sous forme de collyres sans conservateurs, ce qui n'est pas le cas des analogues de prostaglandines.

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

Dans le cadre d'une bithérapie, les analogues de prostaglandines et les bêta-bloquants peuvent être associés ensemble si l'un ou l'autre se sont révélés inefficaces en monothérapie de première intention.

Les autres collyres hypotonisants sont prescrits :

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

4.4. Population cible

La prévalence du glaucome est de l'ordre de 2% dans la population âgée de 40 ans et plus, soit environ 540.000 personnes atteintes.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer le nombre de patients relevant des indications de COMBIGAN telles que définies dans l'AMM. Selon les données de prescription (IMS), environ 22% des patients atteints de glaucome seraient traités par une monothérapie de seconde intention et 30% à 40% par une association comportant un bêta-bloquant, soit un chiffre global compris entre 300.000 et 330.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %