

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

brimonidine (tartrate)/timolol (maléate)

BRIMONIDINE/TIMOLOL

BIOGARAN 2 mg/ml + 5 mg/ml,

Collyre en solution

Mise à disposition d'un hybride

Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022

- Glaucome
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert ou une hypertension oculaire, ayant une réponse insuffisante aux bêta-bloquants topiques.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence COMBIGAN (brimonidine/timolol), collyre en solution.

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution **avec conservateur**, dans l'indication de la « **réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert ou une hypertension oculaire, ayant une réponse insuffisante aux bêta-bloquants topiques** ».

Cette spécialité est un hybride de la spécialité de référence COMBIGAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution avec conservateur.

Pour rappel, dans ses avis du 1^{er} mars 2006¹ (inscription) et du 17 février 2016² (renouvellement), la Commission a octroyé à COMBIGAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution **avec conservateur**, un service médical rendu important. La CT a considéré que COMBIGAN (timolol/brimonidine) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

La Commission rappelle que les conservateurs présents dans les collyres peuvent induire, en cas d'administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire³ et que, de ce fait, les collyres sans conservateur doivent être privilégiés.

2. Indication

« Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert ou une hypertension oculaire, ayant une réponse insuffisante aux bêta-bloquants topiques. »

3. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution, sont les collyres utilisés en deuxième intention après échec d'un collyre bêta-bloquant.

Les traitements de deuxième intention sont soit des monothérapies, soit des bithérapies. Bien que deux collyres comportant un seul principe actif puissent être administrés de façon concomitante, il existe de nombreuses associations fixes facilitant l'administration dans la mesure où deux collyres administrés concomitamment doivent être administrés à 10 min d'intervalle. Par conséquent, seules les associations fixes seront présentées ci-après.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 1^{er} mars 2006 relatif à COMBIGAN. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032484.pdf>

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17 février 2016 relatif à COMBIGAN. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14826_COMBIGAN_PIS_RI_Avis1_CT14826.pdf

³ EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

3.1 Médicaments

3.1.1 Médicaments utilisés en monothérapie

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Analogues de prostaglandines					
LUMIGAN 0,1 mg/ml LUMIGAN 0,3 mg/ml (bimatoprost) Allergan France + génériques	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêtabloquants)	20/03/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
MONOPROST (latanoprost) Théa Pharma	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire	06/02/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
XALATAN (latanoprost) Pfizer +génériques	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques ayant une pression intraoculaire élevée et souffrant de glaucome pédiatrique	11/05/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TRAVATAN (travoprost) Novartis Pharma +génériques	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert. Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique	24/01/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique					
AZOPT (brinzolamide) Alcon +génériques	AZOPT est indiqué pour diminuer la pression intra-oculaire élevée en cas : – d'hypertension intra-oculaire, – 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	23/09/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

	bêta-bloquants ou les analogues des prostaglandines.				
TRUSOPT (dorzolamide) Santen +génériques	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.	12/06/2019 (Inscription nouvelle présentation)	Important	Sans objet	Oui
Alpha-adrénergique, avec conservateur					
ALPHAGAN (brimonidine) Allergan France +génériques	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 cible.	20/04/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
Alpha-adrénergique, sans conservateur					
BRIMAZED (tartrate de brimonidine) Horus Pharma	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 cible.	09/09/2020 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au médicament de référence, ALPHAGAN 0,2 % (brimonidine), collyre en solution.	Oui
BRIMONIDINE OMNIVISION (brimonidine) Omnivision GmbH	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 le PIO cible.	07/04/2021 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au médicament de référence, ALPHAGAN 0,2 % (brimonidine), collyre en solution.	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

3.1.2 Bithérapies sous formes d'associations fixes

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tifique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Association fixe contenant un analogue des prostaglandines et un bêtabloquant, AVEC conservateur						
GANFORT (bimatoprost/timolol) Flacon multidose Allergan France + génériques	Réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante		20/02/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			05/07/2006 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisa- tion conjointe de chacun de ses composants présentés indivi- duellement	
XALACOM (latanoprost/timolol) Pfizer +génériques	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 bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement		20/02/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			20/03/2002 (ins- cription)	Important	ASMR IV en termes de com- modité d'emploi versus un trai- tement concomitant des deux composants pris séparément (2 gouttes par jour de timolol et une goutte par jour de lata- noprost) XALACOM apporte une amélioration du service médical rendu (niveau III) par rapport à COSOPT en termes de taux de répondeurs.	
DUOTRAV (travoprost/timolol) Alcon +génériques	Chez l'adulte pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.		06/07/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
Association fixe contenant un analogue des prostaglandines et un bêtabloquant, SANS conservateur						
GANFORT (bimatoprost/timolol) Flacon unidose Allergan France	Réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.		20/02/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			29/10/2014 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport aux autres présentations déjà inscrites (flacon multidose)	

VIZIMACO (bimatoprost/timolol) Chauvin	Réduction de la PIO chez les patients adultes atteints de GAO ou d'HTO chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.	17/10/2018 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport aux pré- sentations déjà inscrites (VIZIMACO étant un médica- ment essentiellement similaire à GANFORT)	Oui
KIVIZIDIALE (travaprost/timolol) Chauvin	Réduction de la PIO chez l'adulte atteint de GAO ou d'hypertension oculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux ana- logues des prostaglandines administrés localement.	05/12/2018 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à DUOTRAV 40 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution (KIVIZIDIALE étant un médica- ment similaire à DUOTRAV)	Oui
FILIOP (travoprost/ timolol) Horus Pharma	Chez les adultes pour obtenir une réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hyper- tension intraoculaire présentant une réponse in- suffisante aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines.	15/05/2019 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à DUOTRAV, collyre en solution (TRAVOPROST/TIMOLOL HORUS PHARMA étant un hy- bride de DUOTRAV)	Oui
FIXAPOST (latanoprost/timolol) Théa Pharma	Réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés locale- ment.	09/10/2019 (uni- dose) & 07/04/2021 (multi- doses)	Important	ASMR V par rapport à XALACOM dans les indications de l'AMM (présentation multi- doses) ou par rapport à FIXAPOST en unidose (pré- sentation multidoses)	Non (unidose) Oui (multidoses)
KILATIM (latanoprost/timolol) Laboratoire Chauvin	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 de prostaglandines administrés lo- calement.	22/09/2021 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à la spé- cialité de référence XALACOM (latanoprost/timolol), collyre en solution.	Non
BIMATOPROST/TIMOLOL HORUS PHARMA (bimatoprost/timolol) Horus Pharma	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants to- piques ou aux analogues de prostaglandines.	16/02/2022 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à la spé- cialité de référence GANFORT (bimatoprost/timolol) 0,3mg/5mL, collyre en solution en récipient unidose, sans con- servateur.	Non
ECBIRIO (bimatoprost/timolol) SIFI France	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la ré- ponse aux bêta-bloquants topiques ou aux ana- logues des prostaglandines est insuffisante	09/03/2022 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à la spé- cialité de référence GANFORT	Non

Association fixe contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant, AVEC conservateur					
AZARGA (Brinzolamide/timolol) Novartis Pharma +génériques	Réduction de la PIO chez les patients adultes atteints de GAO ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante.	06/01/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
		18/02/2009 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisa- tion conjointe de chacun de ses composants présentés indivi- duellement.	
COSOPT Multidoses (dorzolamide/ timolol) Santen +génériques	Traitement de la PIO élevée chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	20/03/2019 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à la pré- sentation déjà inscrite	Oui
Associations fixes contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant, SANS conservateur					
DUALKOPT (dorzolamide/timolol) Théa Pharma	Traitement de la PIO élevée chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	15/04/2015 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à COSOPT, collyre en solution en récipient unidose (radiée le 19/09/2018).	Oui
COSIDIME (dorzolamide/timolol) Santen	Traitement de l'augmentation de la PIO chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie topique par bêtabloquant est insuffisante.	13/06/2018 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à COSOPT, collyre en solution en récipient unidose (radiée le 19/09/2018).	Oui
COSTEC (dorzolamide/timolol) Santen	Traitement de la PIO élevée chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	04/11/2020 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à COSIDIME et DUALKOPT	Oui
Association fixe contenant un alpha-adrénergique et un bêtabloquant, AVEC conservateur					
COMBIGAN (brimonidine/timolol) Allergan +génériques	Réduction de la PIO chez les patients présentant un GAO ou une hypertension oculaire, associé à une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques.	17/02/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
		01/03/2006 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisa- tion conjointe de chacun de ses composants présentés indivi- duellement.	
Association fixe contenant un alpha-adrénergique et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, AVEC conservateur					
SIMBRINZA (brinzolamide/ brimoni- dine) Novartis Pharma	Réduction de la PIO élevée chez les patients adultes atteints de GAO ou d'HTO pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuf- fisante.	03/12/2014 (ins- cription)	Important	ASMR V par rapport à l'admini- stration conjointe de ses composants présentés indivi- duellement.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

3.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution, sont l'ensemble médicaments cités dans les tableaux ci-dessus.

4. Conclusions de la Commission

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

4.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire sont des affections sévères pouvant entraîner la cécité.
- ➔ La spécialité BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution, 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 médicamenteuses.
- ➔ Cette spécialité est un traitement de seconde intention chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire à réserver en cas d'échec d'un collyre bêta-bloquant topique.

Intérêt de santé publique

BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la spécialité de référence COMBIGAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution.

La Commission considère que le service médical rendu par BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution, 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 et aux posologies de l'AMM.

- ➔ Taux de remboursement proposé : 65 %

4.2 Amélioration du Service Médical Rendu

BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution est un hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence COMBIGAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution.

4.3 Population cible

L'introduction de BRIMONIDINE/TIMOLOL BIOGARAN (brimonidine/timolol) 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution, dans la stratégie thérapeutique de réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques, n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission [cf. avis de la Commission de la Transparence du 4 novembre 2020⁴ de la spécialité COSTEC (dorzolamide, timolol)].

5. Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 4 novembre 2020 relatif à COSTEC. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18682_COSTEC_PIC_INS_AvisDef_CT18682.pdf

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 juillet 2022 Date d'examen et d'adoption : 14 septembre 2022
Présentations concernées	BRIMONIDINE TIMOLOL BIOGARAN 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution Boite de 1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 302 558 3 4)
Demandeur	BIOGARAN
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	04/07/2022 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	S01ED51

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire