



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 février 2009

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en suspension
B/1, flacon de 5 ml, code CIP : 391 266-4

Laboratoires ALCON

Brinzolamide (10 mg/ml), timolol (5 mg/ml)

Liste I

Code ATC (2008) : S01ED51

Date de l'AMM centralisée : 25 novembre 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Brinzolamide 10 mg/ml, timolol 5 mg/ml

1.2. Indication

« 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. »

1.3. Posologie

« Utilisation chez les adultes et les sujets âgés

La posologie est d'une goutte d'AZARGA dans le cul de sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteint(s) deux fois par jour.

Une occlusion nasolacrymale ou une fermeture douce des paupières après l'instillation est recommandée. Ceci peut réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et conduire à une diminution des effets indésirables systémiques.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments administrés par voie oculaire, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes.

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante comme prévu. La posologie ne doit pas excéder une goutte deux fois par jour dans l'œil (les yeux) atteint(s).

En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomeux ophtalmique par AZARGA, interrompre l'autre médicament et commencer AZARGA le jour suivant.

Sujets pédiatriques

AZARGA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison du manque de données de tolérance et d'efficacité.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques et rénaux

Aucune étude n'a été effectuée avec AZARGA ou avec timolol 5 mg/ml collyre chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques ou chez les insuffisants rénaux légers à modérés.

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

Mode d'administration

Voie oculaire.

Demander aux patients de bien agiter le flacon avant usage.

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Indiquer aux patients de conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Bithérapies associant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêta-bloquant.

- Associations de spécialités administrées conjointement :
 - inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :
 - brinzolamide : AZOPT 10 mg/ml
 - dorzolamide : TRUSOPT 2 %
 - bêta-bloquants : timolol, bétaxolol, bédunolol, cartéolol, lévobunolol, métipranolol.
 - Spécialité associant deux principes actifs (association fixe) :
 - dorzolamide, timolol : COSOPT 20 mg + 5 mg/ml, collyre en solution (flacon multidose et récipients unidoses)
- A noter que l'indication de COSOPT est limitée au cas de réponse insuffisante par bêta-bloquant uniquement.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres collyres antiglaucomateux utilisés en monothérapie ou bithérapie : bêta-bloquants, prostaglandines, parasympathomimétiques (pilocarpine), sympathomimétiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, alpha-2 adrénergiques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier comporte deux études comparatives de phase III :

- une étude de non-infériorité versus COSOPT (dorzolamide / timolol) (C-05-10),
- une étude de supériorité versus brinzolamide et versus timolol (C-05-24).

AZARGA n'a pas été comparé à l'administration conjointe des composants de l'association présentés séparément.

Etude C-05-10 : étude de non-infériorité versus COSOPT (dorzolamide / timolol)

Etude de non-infériorité randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 mois, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité d'AZARGA (brinzolamide / timolol) à celle de COSOPT (dorzolamide / timolol) chez 437 patients âgés de plus de 18 ans atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire avec une pression intraoculaire (PIO) initiale moyenne de 25 à 27 mmHg et pour lesquels l'investigateur considérait qu'un traitement combiné serait bénéfique.

Traitement :

- association fixe brinzolamide 10 mg/ml + timolol 5 mg/ml (AZARGA) (n = 220)
 - association fixe dorzolamide 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml (COSOPT) (n = 217)
- Les traitements étaient administrés 2 fois par jour (à 8h et à 20h) pendant 12 mois.

Critère principal de jugement : pression intraoculaire (PIO) moyenne mesurée à 8h, 10h et 16h après 6 mois de traitement.

La non-infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) de la différence de PIO moyenne aux trois temps (8h, 10h et 16h) et à 6 mois entre AZARGA et COSOPT était inférieure à 1,5 mmHg.

Une différence de PIO moyenne entre les traitements supérieure ou égale à 1,5 mmHg était considérée comme cliniquement pertinente.

Résultats (en per protocole) :

La diminution de la PIO moyenne par rapport à la valeur initiale a été comprise entre 7,2 à 9,2 mmHg dans le groupe AZARGA et entre 7,4 à 8,9 mmHg dans le groupe COSOPT.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de PIO moyenne entre AZARGA et COSOPT aux trois temps de mesure (8h, 10h et 16h) et à 6 mois a été inférieure à 1,5 mmHg. Par conséquent, la non-infériorité d'AZARGA par rapport à COSOPT pour la réduction de la PIO moyenne a été démontrée à tous les temps pour toutes les visites (cf tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison de la PIO moyenne à chaque temps de mesure entre AZARGA et COSOPT (résultats en per protocole)

Etude C-05-10 N = 419		AZARGA	COSOPT	AZARGA vs COSOPT	
				Diff.	[IC95%]
PIO initiale (mmHg)	8h	27,3	27,3	-	-
	10h	25,9	26,1	-	-
	16h	24,8	24,8	-	-
PIO à 6 mois (mmHg)	8h	18,5	18,9	-0,5	[-1,2 ; 0,3]
	10h	17,1	17,2	-0,1	[-0,8 ; 0,6]
	16h	17,3	17,2	0,1	[-0,6 ; 0,9]
PIO à 9 mois (mmHg)	8h	18,5	19,0	-0,5	[-1,2 ; 0,3]
	10h	17,0	17,3	-0,3	[-1,1 ; 0,5]
PIO à 12 mois (mmHg)	8h	18,6	18,7	-0,1	[-0,8 ; 0,6]
	10h	17,2	17,0	0,2	[-0,5 ; 1]
	16h	17,5	16,9	0,7	[-0,1 ; 1,4]

Etude C-05-24¹ : étude de supériorité versus une monothérapie (brinzolamide ou timolol)

Etude randomisée, en double aveugle, d'une durée de 6 mois, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'AZARGA (brinzolamide / timolol) à celles du brinzolamide et du timolol en monothérapie chez 523 patients âgés de plus de 18 ans atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire avec une PIO initiale moyenne de 25 à 27 mmHg.

Traitement :

- association fixe brinzolamide / timolol (AZARGA) (n = 174)
- brinzolamide (n = 174)
- timolol (n = 175)

Les traitements étaient administrés 2 fois par jour (à 8h et à 20h) pendant 6 mois.

Critère principal de jugement : PIO moyenne mesurée à 8 et 10h après 2 semaines, 3 mois et 6 mois de traitement.

Résultats (en intention de traiter) :

La diminution de la PIO moyenne par rapport à la valeur initiale a été comprise entre 8,0 à 8,7 mmHg dans le groupe AZARGA, entre 5,1 à 5,6 mmHg dans le groupe brinzolamide et entre 5,7 et 6,9 mmHg dans le groupe timolol, administrés deux fois par jour.

La réduction de PIO moyenne obtenue avec AZARGA a été supérieure à celle obtenue avec le brinzolamide et à celle obtenue avec le timolol à tous les temps et pour toutes les visites de l'étude (cf tableau 2).

La différence de PIO moyenne entre AZARGA et brinzolamide a été comprise entre -3,3 et -2,9 mmHg, et celle entre AZARGA et timolol a été comprise entre -1,8 et -1,3 mmHg.

Ces différences de PIO moyenne (supérieures au seuil de 1,5 mmHg) sont cliniquement pertinentes.

Tableau 2 : Comparaison de la PIO moyenne à chaque temps de mesure entre AZARGA et brinzolamide et entre AZARGA et timolol (résultats en ITT)

Etude C-05-24 N = 517		AZARGA	brinzolamide	timolol	AZARGA vs brinzolamide		AZARGA vs timolol	
					Diff.	p [IC95%]	Diff.	p [IC95%]
PIO initiale (mmHg)	8h	27,1	27,1	27,0	-	-	-	-
	10h	25,8	25,6	25,4	-	-	-	-
PIO à 2 semaines (mmHg)	8h	18,6	22,0	20,1	-3,3	<0,001 [-4,2 ; -2,5]	-1,4	0,0008 [-2,2 ; -0,6]
	10h	17,1	20,4	18,8	-3,3	<0,001 [-4,2 ; -2,5]	-1,7	<0,0001 [-2,6 ; -0,9]
PIO à 3 mois (mmHg)	8h	18,8	21,5	20,1	-2,7	<0,001 [-3,5 ; -1,8]	-1,3	0,0031 [-2,1 ; -0,4]
	10h	17,2	20,4	19,0	-3,2	<0,001 [-4,0 ; -2,4]	-1,8	<0,0001 [-2,6 ; -1,0]
PIO à 6 mois (mmHg)	8h	19,0	21,9	20,4	-2,9	<0,001 [-3,7 ; -2,1]	-1,4	0,0011 [-2,2 ; -0,6]
	10h	17,8	20,5	19,6	-2,7	<0,001 [-3,5 ; -1,9]	-1,8	<0,001 [-2,6 ; -1,0]

Note : la Commission considère que la plus grande prudence sur l'interprétation des résultats doit être de mise compte tenu de la multiplicité des tests.

¹ Kaback M, Scoper SV et al. Intraocular Pressure-Lowering Efficacy of Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Fixed Combination Compared with Brinzolamide 1% and Timolol 0.5%. Ophthalmology 2008 ; 115:1728-1734.

3.2. Effets indésirables

Etudes C-05-10 et C-05-24

Dans l'étude de non-infériorité (C-05-10) ayant comparé AZARGA à COSOPT, 21 arrêts de traitement ont été observés en raison d'un effet indésirable (8 dans le groupe AZARGA et 13 dans le groupe COSOPT).

Le profil des effets indésirables d'AZARGA a été similaire à celui observé avec COSOPT.

Le pourcentage de patients ayant ressenti une douleur oculaire a été de 2,7% avec AZARGA et de 6,5% avec COSOPT.

Une irritation oculaire a été observée chez 2,7% des patients traités par AZARGA et chez 10,6% de ceux traités par COSOPT.

Le pourcentage de patients ayant eu une vision trouble a été de 3,6% avec AZARGA (collyre en suspension) et de 0,5% avec COSOPT (collyre en solution).

Dans l'étude C-05-24 ayant comparé AZARGA à une monothérapie (brinzolamide ou timolol), 17 arrêts de traitement ont été observés en raison d'un effet indésirable (8 dans le groupe AZARGA, 3 dans le groupe brinzolamide et 6 dans le groupe timolol).

Une irritation oculaire a été observée avec la même incidence avec AZARGA et avec le timolol.

Une vision trouble a été rencontrée plus fréquemment chez les patients traités par AZARGA ou brinzolamide.

Dans le RCP, il est précisé que l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans ces deux études cliniques ayant inclus 394 patients traités avec AZARGA, a été une vision floue transitoire lors de l'instillation (3,6%) persistant de quelques secondes à quelques minutes.

Une dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation) a été un effet indésirable systémique fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) lié au traitement.

En complément des données de tolérance obtenues lors des études cliniques précédemment citées, le dossier comporte deux études randomisées (C-05-49 et C-07-47) comparant AZARGA (brinzolamide / timolol) à COSOPT (dorzolamide / timolol).

Etude C-05-49²

Etude randomisée, en double aveugle d'une durée de 1 semaine ayant comparé la gêne oculaire observée avec AZARGA (brinzolamide / timolol) à celle observée avec COSOPT (dorzolamide / timolol) chez 95 patients âgés de plus de 18 ans atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire traités par monothérapie depuis au moins un mois lors de l'inclusion.

Traitement :

- association fixe brinzolamide / timolol (AZARGA) (n = 48)

- association fixe dorzolamide / timolol (COSOPT) (n = 47)

Les traitements étaient administrés 2 fois par jour (à 8h et à 20h) pendant 1 semaine.

Critère principal de jugement : score moyen de gêne oculaire à 1 semaine mesuré grâce à une échelle d'évaluation de 5 unités (0 = aucune gêne, 1 = gêne légère, 2 = gêne modérée, 3 =

² Vold SD, Evans RM et al. One-Week Comfort Study of BID-Dosed Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Ophthalmic Suspension Fixed Combination Compared to BID-Dosed Dorzolamide 2%/Timolol 0.5% Ophthalmic Solution in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Journal of ocular pharmacology and therapeutics 2008, 24 (6) : 601-5

gêne intense, 4 = gêne très intense). La gêne oculaire était définie par notamment l'un des symptômes suivants : sensations de brûlure ou de picotement oculaires.

Critères secondaires de jugement : douleur et irritation oculaires, vision trouble.

Résultats :

Après une semaine de traitement, le score moyen de gêne oculaire a été plus faible avec AZARGA qu'avec COSOPT (0,77 vs 1,53, $p \leq 0,05$).

Le pourcentage de patients ayant ressenti une douleur oculaire a été de 10,4% avec AZARGA et de 23,4% avec COSOPT.

Une irritation oculaire a été observée chez 8,3% des patients traités par AZARGA et chez 17,0% de ceux traités par COSOPT.

Le pourcentage de patients ayant eu une vision trouble a été de 18,8% avec AZARGA (collyre en suspension) et de 2,1% avec COSOPT (collyre en solution).

Aucun effet indésirable n'a conduit à un arrêt de traitement.

Note : L'objectif principal de cette étude était limité à l'évaluation d'un seul effet indésirable oculaire, la gêne oculaire, sur une période limitée (1 semaine). Or, d'autres effets indésirables oculaires fréquents sont à prendre en compte tels que la vision trouble (qui s'expliquerait par la formulation sous forme de suspension) afin d'évaluer l'incidence globale des effets indésirables. La pertinence clinique de cette différence, observée après 1 semaine de traitement, est difficile à apprécier ainsi que l'impact réel en termes d'observance à long terme.

Etude C-07-47

Etude randomisée, en double aveugle et en cross-over, d'une durée de 2 jours ayant comparé la préférence du patient en termes de tolérance à l'instillation après administration d'une goutte d'AZARGA (brinzolamide / timolol) à J1 et d'une goutte de COSOPT (dorzolamide / timolol) à J2 dans les 2 yeux ou inversement, chez 129 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients ayant une préférence pour l'un ou l'autre des traitements (soit une préférence pour le premier collyre instillé, soit pas de préférence ou soit une préférence pour le second collyre).

Critères secondaires de jugement : score de gêne oculaire mesuré grâce à une échelle d'évaluation allant de 0 (aucune gêne) à 9 (gêne très intense).

Résultats (en intention de traiter) :

Parmi les 106 patients qui ont exprimé une préférence pour l'un des deux collyres, le pourcentage de patients ayant préféré AZARGA a été de 79,2% (84/106) et le pourcentage de patients ayant préféré COSOPT a été de 20,8% (22/106) ($p < 0,05$).

Après une instillation oculaire unique dans chaque œil, le score de gêne oculaire a été de 1,4 unité avec AZARGA et de 2,9 unités avec COSOPT ($p < 0,05$).

Note : La pertinence clinique de ces données de préférence des patients sur une très courte durée (2 jours) est difficile à apprécier.

3.3. Conclusion

L'efficacité d'AZARGA a été évaluée au cours de deux études de phase III, randomisées, en double aveugle chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire avec une pression intraoculaire initiale moyenne de 25 à 27 mmHg.

La réduction de la pression intraoculaire moyenne à 12 mois chez les patients traités par AZARGA (brinzolamide / timolol) a été non inférieure à celle obtenue COSOPT (dorzolamide / timolol).

La réduction de la pression intraoculaire moyenne obtenue avec AZARGA a été statistiquement supérieure à celle obtenue avec le brinzolamide en monothérapie et avec le timolol en monothérapie.

Aucune étude n'a comparé AZARGA à l'administration conjointe de brinzolamide et de timolol présentés individuellement.

Le profil de tolérance d'AZARGA a été globalement similaire à celui observé avec COSOPT. Les études ayant comparé AZARGA à COSOPT en termes de gêne oculaire et de préférence des patients sur une courte période (1 semaine et 2 jours) ne permettent pas de conclure formellement à une meilleure tolérance d'AZARGA par rapport à COSOPT.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

1.1. Service médical rendu

Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de la maladie.

Intérêt de Santé Publique :

Le glaucome chronique à angle ouvert et l'hypertension intraoculaire sont des situations cliniques qui constituent un fardeau de santé publique modéré y compris pour la sous-population de patients relevant d'une bithérapie.

L'amélioration de la prise en charge du glaucome et de l'hypertension intraoculaire constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTND³).

Toutefois, pour cette spécialité, association fixe de deux traitements antiglaucomateux existants, il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité par rapport à l'administration conjointe des composants de l'association présentés individuellement en raison notamment de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'observance avec AZARGA.

Cette spécialité n'apporte donc pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AZARGA

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 par AZARGA, collyre en suspension, est important.

³ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS- 2003)

4.1. Amélioration du service médical rendu

La spécialité AZARGA, association fixe de brinzolamide et de timolol, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

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 sont prescrits en première intention.

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

Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêta-bloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé inefficace 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 ne répondant pas à un 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) limitent son utilisation.

4.3. Population cible

Le pourcentage de patients traités pour un glaucome est estimé à 2% des français âgés de plus de 40 ans, soit 650 000 personnes, et on estime à environ 400 000 le nombre de patients atteints de glaucome méconnu de fait de l'absence de signe fonctionnel évocateur avant un stade très tardif. (source GTNDO – avril 2003).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer le nombre de patients relevant des indications d'AZARGA 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.

4.4. 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 l'indication et les posologies de l'AMM.

4.4.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.4.2 Taux de remboursement : 65%