

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

17 février 2016

*brimonidine, timolol (maléate)***COMBIGAN, collyre en solution**

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 371 722 4 0)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE S.A.S.

Code ATC	<b>S01ED51 (Antiglaucomateux et myotiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« 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. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (date initiale)	17 janvier 2006 (reconnaissance mutuelle)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 L L04 L04A L04AB L04AB06	Organes sensoriels Médicaments ophtalmologiques Antiglaucomateux et myotiques Bêta-bloquants Timolol en association

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 27/04/2011 par arrêté du 28/02/2011 (JO du 03/03/2011).

Dans son dernier avis de renouvellement du 15 décembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de COMBIGAN était important dans les indications de son AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni, à l'appui de sa demande, 3 nouvelles études qui sont détaillées ci-dessous :

- méta-analyse de Budengeri<sup>1</sup> (2013) qui a comparé l'efficacité de l'association fixe dorzolamide 2% + timolol 0,5% à l'association fixe brimonidine 0,2% + timolol 0,5%. Au total, 7 études

---

<sup>1</sup> Budengeri P, Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Efficacy and tolerability of fixed combination of brimonidine 0.2%/timolol 0.5% compared with fixed combination of dorzolamide 2%/timolol 0.5% in the treatment of patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Ocul Pharmacol Ther 2013; 29 :474-9.

contrôlées randomisées ont été incluses (n=582 patients) et aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes en termes de réduction de la pression intraoculaire. Ces résultats sont difficilement interprétables en raison de l'hétérogénéité de la durée de traitement des différentes études incluses dans cette méta-analyse (allant de 4 semaines à 6 mois).

- étude de Fechtner<sup>2</sup> (2011), randomisée, en simple aveugle, qui a comparé l'association brimonidine 0,2% + timolol 0,5% + latanoprost 0,5% versus timolol 0,5% + latanoprost 0,5% chez 204 patients ayant un glaucome ou une hypertension intra-oculaire. Tous les patients ont été traités par latanoprost 0,5% en monothérapie durant au moins 1 mois puis ont été randomisés dans les 2 groupes de traitement lorsque la pression intraoculaire de l'un des deux yeux était supérieure à 21 mmHg.  
Après 12 semaines de traitement, la pression intraoculaire moyenne (critère de jugement principal) a été plus élevée dans le groupe timolol 0,5% + latanoprost 0,5% par rapport au groupe brimonidine 0,2% + timolol 0,5% + latanoprost 0,5% : 16,9 mmHg versus de 15,1 mmHg (p<0,001)
- étude de Katz<sup>3</sup> (2012), qui a démontré la non infériorité de brimonidine 0,2% + timolol 0,5% par rapport au latanoprost 0,5% en monothérapie chez 148 patients ayant un glaucome ou une hypertension intra-oculaire et traités pendant 12 semaines.

Le dossier du laboratoire fait également état d'une analyse post-hoc de données issues de 2 études randomisées (étude de Spaeth<sup>4</sup>, 2011). Compte tenu de la méthodologie, cette étude n'a pas été retenue et ne sera pas détaillée dans le présent avis.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> octobre 2009 au 31 mars 2015). Aucun nouveau signal n'a été identifié.
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.
- Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2015), COMBIGAN a fait l'objet de 61 945 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le glaucome chronique à angle ouvert et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>5</sup>.

<sup>2</sup> Fechtner RD, Harasymowycz P, Nixon DR et al. Twelve-week, randomized, multicenter study comparing a fixed combination of brimonidine-timolol with timolol as therapy adjunctive to latanoprost. *Clinical Ophthalmology* 2011;5 : 945–53

<sup>3</sup> Katz LJ, Rauchman SH, Cottingham AJ et al. Fixed-Combination Brimonidine–Timolol Versus Latanoprost in Glaucoma and Ocular Hypertension: A 12-week, Randomized, Comparison Study. *Current Medical Research and Opinion*. CMRO 2012; 28: 781-9.

<sup>4</sup> Spaeth GL, Bernstein P, Caprioli J et al. Control of Intraocular Pressure and Fluctuation With Fixed-Combination Brimonidine–Timolol Versus Brimonidine or Timolol Monotherapy. *Am J Ophthalmol* 2011; 151:93–9

<sup>5</sup> European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)

Il convient de souligner que les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité sur la surface oculaire<sup>6</sup>. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014), l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs et les traitements à long terme.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 décembre 2010, la place de COMBIGAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 décembre 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le glaucome et l'hypertonie intra-oculaire sont des pathologies sévères 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 des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ce médicament est un médicament de seconde intention, lorsque la monothérapie est insuffisante pour réduire la pression intraoculaire chez les patients adultes atteints de glaucome angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COMBIGAN reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

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

#### ▶ Conditionnement

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

---

<sup>6</sup> Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M. et al. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. *Journal français d'ophtalmologie* 2010 ; 33 : 505-24