

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 janvier 2016

brinzolamide, timolol

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en suspension
B/1 flacon de 5 ml (code CIP : 3400 939 126 647)

Laboratoire ALCON FRANCE

Code ATC (2008)	S01ED51 (timolol en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 25 novembre 2008 ; dernier rectificatif : 20/03/2014.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC	S : Organes sensoriels S01 : Médicaments ophtalmologiques S01E : Antiglaucomateux et myotiques S01ED : Agents bêta-bloquants S01ED51 : timolol, association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 mars 2009 (JO du 31/03/2009).

Dans son avis d'inscription du 18 février 2009, la Commission a considéré que le SMR d'AZARGA était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

A l'appui de la demande de renouvellement d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier comportant 5 études :

- 3 réalisées en Asie :
 - o deux études de non-infériorité (C-08-076 et C-10-027¹) comparant l'association fixe AZARGA (brinzolamide 1% / timolol 0,5%) versus l'association libre brinzolamide 1% (AZOPT) et timolol 0,5% après 8 semaines de traitement
 - o une étude (C-10-001²) comparant l'association fixe AZARGA (brinzolamide/timolol) versus timolol 0,5% seul après 8 semaines de traitement ;
- une étude (C-10-25³) non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association fixe AZARGA (brinzolamide/timolol) sur 12 mois chez des patients ayant un glaucome ou une hypertension oculaire ;
- une étude de préférence-patients (RDG-10-251) comparant AZARGA et COSOPT (dorzolamide/timolol) sur 15 jours chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

Au total, les données fournies n'apportent pas d'informations pertinentes pour AZARGA et ne sont donc pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2012 au 30 avril 2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, le RCP a été mis à jour sur la base de données issues des études cliniques, des données post-commercialisation et de la revue de la littérature. Les principales modifications sont notamment les suivantes :

- rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration » : pour préciser qu'AZARGA doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ;
- rubrique « 4.3 Contre-indications » : ajout de l'hypersensibilité aux autres bêta-bloquants ;
- rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - o renforcement de la description des troubles cardiaques, des troubles vasculaires, de l'hyperthyroïdie, de la faiblesse musculaire, des troubles respiratoires, de l'hypoglycémie/diabète, des troubles acido-basiques, de la vigilance mentale, du décollement de la choroïde,
 - o précisions concernant l'anesthésie chirurgicale et les effets indésirables liés au chlorure de benzalkonium avec l'ajout suivant : « Des kératopathies ponctuées et/ou kératopathies ulcérvitales toxiques ont aussi été rapportées avec le chlorure de benzalkonium. Une surveillance étroite des patients est nécessaire lors d'une utilisation fréquente ou prolongée » ;
- rubrique « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » : ajout de : « Les bêta-bloquants peuvent diminuer la réponse à l'adrénaline utilisée pour

¹ Nagayama M, Nakajima T, Ono J et al. Safety and efficacy of a fixed versus unfixed brinzolamide/timolol combination in Japanese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2014;8:219–228

² Yoshikawa K, Kozaki J, Maeda H. Efficacy and safety of brinzolamide/timolol fixed combination compared with timolol in Japanese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension Clin Ophthalmol. 2014;8:389-99

³ Nakajima M, Iwasaki N, Adachi M et al. Phase III safety and efficacy study of long-term brinzolamide/timolol fixed combination in Japanese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension Clin Ophthalmol. 2014;8:149-156

- traiter des réactions anaphylactiques. Une attention particulière doit être apportée aux patients ayant des antécédents d'atopie ou d'anaphylaxie » et « Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêta-bloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante. » ;
- **rubrique « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » :**
 - o avec la mention d'un risque théorique de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par voie orale,
 - o l'ajout de : l'hypotension, la détresse respiratoire et l'hypoglycémie chez le nouveau-né comme signes et symptômes d'un effet bêta-boquant observés en cas d'administration jusqu'à l'accouchement,
 - o l'utilisation possible au cours de l'allaitement a été supprimée et remplacée par la mise en garde suivante : « un risque pour l'enfant allaité ne [pouvant] être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec AZARGA en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme » ;
 - **rubrique « 4.8 Effets indésirables » :**
 - o ajout notamment de 2 effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (irritation oculaire et douleur oculaire survenant chez environ 2% à 7% des patients),
 - o compilation des réactions indésirables supplémentaires observées avec le timolol ou le brinzolamide en monothérapie.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), AZARGA a fait l'objet de 103 173 prescriptions. AZARGA est majoritairement prescrit dans le glaucome (59% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁴.

Le collyre multidose AZARGA contenant du chlorure de benzalkonium, 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 de la surface oculaire⁵. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de 2009⁴, 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 18 février 2009, la place d'AZARGA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)

⁵ EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

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 18 février 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Le glaucome et l'hypertonie intraoculaire 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 à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AZARGA reste important dans l'indication 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 l'indication 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.