



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 avril 2016

tartrate de brimonidine

ALPHAGAN 0,2 % (2 mg/ml), collyre en solution

1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 345 473 0 0)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS

Code ATC	S01EA05 (antiglaucomeux et myotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 20/01/1998
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	S S01 Organes sensoriels S01E Médicaments ophtalmiques S01EA Antiglaucomateux et myotiques S01EA05 Sympathomimétiques antiglaucomateux Brimonidine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 26/09/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 11 mai 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de ALPHAGAN était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

03.2 Posologie

« Dosage recommandé chez l'adulte (y compris le patient âgé)

La posologie recommandée est d'une goutte d'Alphagan deux fois par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s), les deux instillations devant être espacées d'environ 12 heures. L'utilisation du collyre chez les patients âgés ne requiert aucune adaptation posologique.

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.

En cas d'utilisation de plusieurs produits ophtalmiques à usage local, les instillations des différents produits doivent être espacées de 5 à 15 minutes.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

Alphagan n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (Cf. rubrique 4.4 du RCP).

Utilisation chez l'enfant :

Il n'a pas été conduit d'études cliniques chez les adolescents (12 à 17 ans).

Alphagan n'est pas recommandé chez les enfants en dessous de 12 ans et est contre indiqué chez les nouveau-nés et les nourrissons (moins de 2 ans) (Cf. rubriques 4.3, 4.4, 4.9 du RCP). Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez les nouveau-nés. Chez les enfants, l'innocuité et l'efficacité d'Alphagan n'ont pas été établies. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Depuis le dernier avis de la Commission, le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité :

Une étude clinique (Krupin 2011)¹ randomisée, en double aveugle, multicentrique (13 centres aux Etats-Unis), ayant comparé le tartrate de brimonidine 0,2 % (2 fois par jour) au maléate de timolol 0,5 % (2 fois par jour) chez 193 patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert à pression normale.

La progression de l'atteinte du champ visuel dans le groupe brimonidine a été plus faible que dans le groupe timolol (log-rank = 12,4, $p < 0,001$).

Un plus grand nombre de patients a arrêté le traitement dans le groupe brimonidine (28/99 patients) que dans le groupe timolol (9/79 patients) ($p=0,008$), en raison principalement d'une allergie oculaire (20,2% brimonidine *versus* 3,8% timolol). Aucune différence significative n'a été observée sur la réduction de PIO > 20 % entre les deux groupes de traitement.

Une étude de cohorte prospective² fondée sur l'étude clinique Krupin et al. ayant évalué les facteurs de risque associés à la progression du champ visuel dans le traitement du glaucome à pression normale. Parmi les 178 patients randomisés dans l'étude Krupin et al, seuls les 127 patients (253 yeux) ayant eu au moins 5 tests de champ visuel ont été sélectionnés.

Une progression plus rapide de l'atteinte du champ visuel a été observée dans le groupe timolol par rapport au groupe brimonidine (taux moyen de progression : $-0,38 \pm 0,9$ *versus* $0,02 \pm 0,7$ dB/an, $p < 0,01$). L'âge plus avancé (HR = 1,41, $p = 0,022$), l'utilisation d'hypotenseurs systémiques (HR = 2,53, $p = 0,005$) et une pression de perfusion moyenne plus faible (HR = 1,21, $p < 0,001$) ont été associés à une progression de l'atteinte du champ visuel. Le traitement par brimonidine a montré un effet protecteur contre la progression avec un HR de 0,26 (IC_{95%} [0,12 ; 0,55], $p < 0,001$) par rapport au traitement par timolol.

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 01/09/2010 au 30/05/2011). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence par ces données.

¹ Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS et al. A Randomized Trial of Brimonidine versus Timolol in Preserving Visual Function: Results From the Low-pressure Glaucoma Treatment Study. Am J Ophthalmol.2011

² De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS et al. Risk Factors for Visual Field Progression in the Low-pressure Glaucoma Treatment Study. Am J Ophthalmol.2012

- ▶ Depuis la dernière soumission à la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en 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 de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), ALPHAGAN a fait l'objet de 66 012 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données de vente GERS, 307 821 unités ont été vendues en ville et 8 162 en hôpital en 2015.

04.4 Stratégie thérapeutique

Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Ce traitement est, dans la plupart des cas, médical, 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 :
 - bêtabloquants,
 - agonistes alpha-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- Augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénergiques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - analogues de prostaglandines.

Les collyres bêtabloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention. Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle générale une trithérapie.

Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêtabloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé insuffisamment efficace ou inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres classes de collyres hypotonisants sont prescrites :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêtabloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêtabloquants 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) en limitent son utilisation.

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 oculaire³. Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society*

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

(2014)⁴, l'EMA conclue à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais la chirurgie s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médicamenteux. 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.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11 mai 2011, la place de la spécialité ALPHAGAN 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 11 mai 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire sont des affections sévères pouvant entraîner la cécité.
- ▀ ALPHAGAN entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de ces maladies.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de deuxième intention :
 - 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.
- ▀ Il existe des nombreuses alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALPHAGAN 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 %

▀ Conditionnements

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

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