



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

## 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)<sup>1</sup> 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 prospective<sup>2</sup> 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 +/- 0,9 *versus* 0,02 +/- 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<sub>95%</sub> [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.

---

<sup>1</sup> 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 Ophtalmol.2011

<sup>2</sup> De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS et al. Risk Factors for Visual Field Progression in the Low-pressure Glaucoma Treatment Study. Am J Ophtalmol.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 oculaire<sup>3</sup>. Actuellement, peu de collyres antiglaucomeux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society*

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

(2014)<sup>4</sup>, 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.

---

<sup>4</sup> European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014).

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

11 mai 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 26/09/2006 (JO du 04/11/2008).

**ALPHAGAN 0,2 % (2mg/ml), collyre en solution**  
**1 flacon de 5 ml (CIP : 345 473-0)**

**Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS**

tartrate de brimonidine

Code ATC : S01EA05 (antiglaucomeux et myotiques)

Liste I

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 20/01/1998

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

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. »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2011), cette spécialité fait l'objet de 90 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité. Les données disponibles issues des rapports périodiques de pharmacovigilance<sup>1</sup> n'ont pas fait apparaître de nouveau signal concernant la tolérance de ce médicament.

Les données acquises de la science sur le glaucome et l'hypertension oculaire et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>2,3</sup>. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 13 décembre 2006.

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 d'ALPHAGAN dans le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu pour cette spécialité dans le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire **reste important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

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

---

<sup>1</sup> Un rapport périodique de pharmacovigilance est disponible pour la période d'octobre 2005 à septembre 2010. Ce rapport indique qu'il n'existe pas de données susceptibles de modifier le rapport bénéfice/risque de la spécialité ALPHAGAN.

<sup>2</sup> ESG (European Glaucoma Society), guide pour les glaucomes, 3<sup>ème</sup> édition (2009)

<sup>3</sup> Van der Valk R, Werbers, Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs. A meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology 2005; 112: 1177-1185.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

13 décembre 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 11 octobre 2001 par arrêté du 26 septembre 2001

**ALPHAGAN 0,2% (2 mg/ml), collyre en solution**  
**1 flacon compte-goutte de 5 ml (CIP : 345 473-0)**

**Laboratoires ALLERGAN FRANCE S.A.S**

tartrate de brimonidine

Liste I

Date de l'A.M.M. : 20 janvier 1998

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

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.

Posologie : cf. R.C.P.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée susceptible de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à celle mentionnée dans le précédent avis de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

11 juillet 2001

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans par arrêté du 22 septembre 1998 (J.O. du 26 septembre 1998)

**ALPHAGAN 0,2 POUR CENT , collyre en solution**  
**( flacon 5 ml)**

**Laboratoires ALLERGAN France S.A.**

Tartrate de brimonidine

Liste I

Date de l'AMM : 20 janvier 1998

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

## I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**Principe actif** : Tartrate de brimonidine

### Indications

ALPHAGAN est indiqué :

- en monothérapie, pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert, ou une hypertension oculaire et présentant ou susceptibles de présenter une intolérance et/ou une contre indication aux bêtabloquants à usage local
- en association, dans les cas où un agent bêtabloquant topique ne permet pas un contrôle efficace de la PIO.

### Posologie

La posologie recommandée est de une goutte de 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.

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

ALPHAGAN n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique.

Chez les enfants l'innocuité et l'efficacité de ALPHAGAN n'ont pas été établies.

## II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la commission du 3 juin 1998

ALPHAGAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments utilisés en 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement du glaucome notamment TRUSOPT.

Avis favorable à l'inscription Sécurité Sociale et agrément aux collectivités.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC 2000

S	:	Organes sensoriels
01	:	Médicaments ophtalmologiques
E	:	Antiglaucomeux myotiques
A	:	Sympathomimétiques Antiglaucomeux

05 : Brimonidine

### **Classement dans la nomenclature ACP**

S : Organes des sens  
OP : Ophtalmologie  
C3 : Hypertonie oculaire  
P4 : Sympathomimétiques alpha et bêta-stimulants

### **Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

Médicaments de comparaison à même visée thérapeutique

Les collyres antiglaucomateux de deuxième intention :

ALPHAGAN

CARPILO

PILOBLOQ (non commercialisé)

TIMPILO 2% et 4%

AZOPT

TRUSOPT 2%

COSOPT

XALATAN

### **Evaluation concurrentielle**

Médicaments de comparaison au titre de l'article R163-18 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement

XALATAN

- le plus économique en coût de traitement médicamenteux

TIMPILO 2% et 4%

- le dernier inscrit :

COSOPT

Sources: Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1999)

Journal Officiel

## **III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **Conditions réelles d'utilisation**

D'après le DOREMA Automne 2000, ALPHAGAN 0,2%, collyre est prescrit à 88% dans le glaucome.

57% des co-prescriptions se font avec d'autres antiglaucomateux administrés par voie locale (TIMOPTOL, TRUSOPT, XALATAN, CARTEOL, OPHTIM, AZOPT, TIMABAK). La posologie moyenne est d'environ 4 gouttes par jour.

2 études comparatives réalisées : ALPHAGAN 0,2% (1 goutte 2 fois/jour dans chaque oeil) versus timolol 0,5% (1 goutte 2 fois/jour dans chaque oeil)

- 94 patients traités pendant 3 ans dont 48 patients sous ALPHAGAN et 46 sous timolol.
- 75 patients traités pendant 4 ans dont 36 sous ALPHAGAN et 39 sous timolol.

Le critère principal d'efficacité était la réduction de la pression intra oculaire (PIO) par rapport à la valeur basale.

Les réductions de PIO observées sous ALPHAGAN et sous timolol sont statistiquement significatives. Les différences de réduction de PIO obtenues entre les deux groupes ne sont pas statistiquement significatives.

Les traitements sont bien tolérés

### **Réévaluation du service médical rendu**

- En monothérapie pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et présentant ou susceptibles de présenter une intolérance et/ ou une contre- indication aux bêtabloquants à usage local.

- En association, dans les cas où un agent bêtabloquant topique ne permet pas un contrôle efficace de la PIO.

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention

Il existe des alternatives thérapeutiques

Cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique compte tenu de la fréquence de l'affection à laquelle elle est destinée, de sa gravité et de son coût

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %



**A G E N C E**  
FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES  
**PRODUITS DE SANTE**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Direction des Etudes Médico-Economiques  
et de l'Information Scientifique

**Service médical rendu par la spécialité**

**Avis de la Commission**

21 février 2001

**ALPHAGAN 0,2%, collyre en solution**  
**Flacon ( PE ) compte- gouttes de 5 ml**

brimonidone

**Laboratoire ALLERGAN FRANCE SA**

Indication(s) :

- En monothérapie pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et présentant ou susceptibles de présenter une intolérance et/ ou une contre- indication aux bêtabloquants à usage local.
- En association, dans les cas où un agent bêtabloquant topique ne permet pas un contrôle efficace de la PIO.

**INDICATION :**

- En monothérapie pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et présentant ou susceptibles de présenter une intolérance et/ ou une contre- indication aux bêtabloquants à usage local.
- En association, dans les cas où un agent bêtabloquant topique ne permet pas un contrôle efficace de la PIO.

**Caractère habituel de gravité de l'affection traitée :**

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

**Efficacité/Sécurité d'emploi de la spécialité :**

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important

**Place dans la stratégie thérapeutique :**

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité

**Intérêt en termes de santé publique :**

Cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique compte tenu de la fréquence de l'affection à laquelle elle est destinée, de sa gravité et de son coût

**Conclusion de la Commission de la Transparence**

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

AVIS DE LA COMMISSION

3 juin 1998

Nouvel examen des spécialités

**ALPHAGAN 0.2 POUR CENT. collyre en solution**  
**Flacon de 5 ml**

**Lab. ALLERGAN FRANCE**

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la Commission de la Transparence du 13 mai est modifié selon le texte ci-après :



AVIS DE LA COMMISSION

3 juin 1998

et

13 mai 1998

**ALPHAGAN 0.2 POUR CENT, collyre en solution**  
**Flacon de 5 ml**

**Lab. ALLERGAN FRANCE**

Tartrate de brimonidine

Liste I

Date de l'AMM : 20 janvier 1998

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

# I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

## Principe actif

Le principe actif de la spécialité ALPHAGAN 0,2 % collyre en solution est le tartrate de brimonidine.

## Originalité

Le tartrate de brimonidine est un nouveau principe actif, qui appartient à la classe des sympatomimétiques alpha-2-adrénergiques déjà représentée par l'apraclonidine (IOPIDINE 0,5 % et 1%).

## Propriétés pharmacodynamiques

La brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques 1000 fois plus sélectif pour les récepteurs alpha-2 adrénergiques que pour les récepteurs alpha-1 adrénergiques.

Une administration locale de brimonidine diminue la pression intra-oculaire (PIO) chez l'homme et n'affecte que de façon minime les paramètres cardio-vasculaires ou pulmonaires.

ALPHAGAN a un délai d'action rapide, l'effet hypotenseur oculaire maximum est observé deux heures après administration. Dans 2 études cliniques d'un an, les diminutions moyennes de PIO obtenues avec ALPHAGAN étaient approximativement comprises entre 4 et 6 mmHg.

On pense que ALPHAGAN diminue la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse et en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par voie uvéosclérale.

## Pharmacocinétique

La demi-vie apparente moyenne dans la circulation était d'environ 3 heures chez l'homme après administration locale.

## Indications thérapeutiques

ALPHAGAN est indiqué :

- en monothérapie, pour réduire la pression intra-oculaire (PIO) chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et présentant ou susceptibles de présenter une intolérance et/ou une contre indication aux bêtabloquants à usage local ;
- en association, dans les cas où un agent bêtabloquant topique ne permet pas un contrôle efficace de la PIO.

## Posologie

La posologie recommandée est d'1 goutte d'ALPHAGAN deux fois par jour dans l'oeil ou les yeux atteint (s), les deux instillations devant être espacées d'environ 12 heures. L'utilisation d u collyre chez les patients âgés ne requiert aucune adaptation posologique.

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

ALPHAGAN n'a pas été étudié ches les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique .

Chez les enfants, l'innocuité et l'efficacité de ALPHAGAN n'ont pas été établies.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC

Non répertorié à l'ATC en 1997, peut être rattaché à :

S	:	Organes sensoriels
01	:	Médicaments ophtalmologiques
E	:	Antiglaucmateux et myotiques
A	:	Sympathomimétiques

### Classement dans la nomenclature ACP

S	:	Organes des sens
OP	:	Ophtalmologie
C3	:	Hypertonie oculaire
P4	:	Sympathomimétiques alpha et bêta-stimulants

### Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Ce sont tous les collyres antiglaucmateux.

### Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Collyres indiqués en 2ème intention dans le glaucome, à l'exception du XALATAN dont l e profil pharmacologique et les raisons de la limitation en traitement de 2 ème intention son t différentes.

CARPILO lyophilisat et solution pour collyre  
pilocarpine + cartéolol

PILOBLOQ collyre, flacon compte-goutte  
pilocarpine + timolol

TIMPILO 2 et 4 collyre en flacon bicompartimenté  
pilocarpine + timolol

TRUSOPT 2 pour cent collyre, flacon  
dorzolamide

### **Evaluation concurrentielle**

Médicaments de comparaison au titre de l'article R163-8 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment :

. le premier en nombre de journées de traitement

TRUSOPT 2 pour cent collyre, flacon  
dorzolamide

. le produit le plus économique en coût de traitement médicamenteux

PILOBLOQ collyre, flacon compte-goutte  
pilocarpine + timolol

. le dernier produit inscrit

TRUSOPT 2 pour cent collyre, flacon  
dorzolamide

Sources : - Déclaration relative aux ventes  
de spécialités pharmaceutiques 1997  
- Journal Officiel

## **III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives**

Le critère d'efficacité est la baisse de la pression intra-oculaire.

#### En monothérapie :

3 études comparatives, brimonidine versus bêta-bloquant (bétaxolol 0,25 % ou timolol 0,5 %), randomisées en double insu et multicentriques, ont inclus 1132 patients atteints d'hypertonie oculaire.

La brimonidine s'est avérée moins efficace que le timolol (-15 % de réduction pressionnelle en moyenne contre -20 % pour le timolol, au creux d'action) et d'efficacité comparable à celle du bétaxolol.

Une étude comparative brimonidine versus dorzolamide (TRUSOPT, inhibiteur de l'anhydrase carbonique) a été réalisée et a montré une efficacité comparable des 2 principes actifs.

## En association :

2 études comparatives, randomisées en double insu et multicentriques, ont inclu 249 patients :

- "brimonidine + bêta-bloquant" versus "dipivéphrine + bêta-bloquant"
- "brimonidine + bêta-bloquant" versus "pilocarpine + bêta-bloquant"

La brimonidine semble un peu plus efficace que l'association bêta-bloquant + propine et aussi efficace mais mieux tolérée que l'association bêta-bloquant + pilocarpine.

La tolérance de la brimonidine est du même ordre que celle du dorzolamide mais avec des effets indésirables différents. Les effets indésirables les plus fréquents du dorzolamide sont les flous visuels, les réactions conjonctivopalpébrales et l'amertume à l'instillation alors que ceux de la brimonidine sont les sécheresses de la bouche et les réactions allergiques. La brimonidine n'a pas les effets indésirables des bêta-bloquants sur l'appareil cardio-vasculaire et l'appareil respiratoire.

(Aucun essai comparatif avec le latanoprost n'a été effectué.)

## **Service médical rendu**

L'hypertonie oculaire et le glaucome à angle ouvert sont des maladies chroniques touchant particulièrement les personnes âgées. Le glaucome à angle ouvert est une affection grave, d'évolution lente, conduisant à la cécité.

L'efficacité de la brimonidine a été démontrée dans ces indications avec un schéma d'administration biquotidienne et une tolérance relativement bonne.

Les différentes alternatives thérapeutiques en deuxième intention sont peu nombreuses.

La place de la brimonidine dans la stratégie thérapeutique du traitement du glaucome est notable.

## **Amélioration du service médical rendu**

ALPHAGAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments utilisés en deuxième intention dans le traitement du glaucome notamment TRUSOPT.

## **Stratégie thérapeutique recommandée**

ALPHAGAN 0,2 % représente une nouvelle alternative aux traitements de deuxième intention du glaucome.

## **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Le conditionnement en flacon de 5 ml est adapté à la posologie de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %