



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

BRINZOLAMIDE/BRIMONIDINE (Simbrinza — Alcon Canada inc.)

Indications : glaucome et hypertension oculaire

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'association médicamenteuse de brinzolamide et de brimonidine sur la liste des médicaments couverts dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez l'adulte présentant un glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire lorsque la monothérapie ne parvient pas à abaisser suffisamment la PIO.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) démontrent que l'association brinzolamide/brimonidine en administration deux fois par jour est statistiquement supérieure à ses éléments constitutifs administrés seuls et non inférieure à ses éléments constitutifs administrés ensemble dans la réduction de la PIO.
2. Au prix indiqué par le fabricant (■■■■ \$ le flacon de 10 ml), le cout journalier du traitement par l'association brinzolamide/brimonidine (■■■■ \$ par œil) est moindre que le cout journalier du traitement par les éléments de l'association, brinzolamide et brimonidine, administrés séparément (0,31 \$ par œil).

Contexte :

La suspension ophtalmique de brinzolamide et de brimonidine (1 %/0,2 %) est indiquée dans la réduction de la PIO chez l'adulte présentant un glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire lorsque la monothérapie ne parvient pas à abaisser suffisamment la PIO. Elle est offerte en flacons de 10 ml, et la posologie recommandée selon la monographie est d'une goutte deux fois par jour dans l'œil affecté.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen de l'information, transmise par le fabricant, sur la justification thérapeutique, la place de l'association médicamenteuse dans le traitement, la bioéquivalence, l'efficacité et les effets néfastes du brinzolamide et de la brimonidine utilisés ensemble, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par trois groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La perte de vision due au glaucome a de graves répercussions sociales, financières et émotionnelles. La maladie peut entraîner une perte d'autonomie et l'incapacité d'accomplir les tâches courantes ou d'occuper un emploi. Elle augmente le risque de chute et de blessure.
- La capacité fonctionnelle réduite peut susciter de la frustration, et la perspective d'une perte de vision progressive, de la perte de l'emploi et de l'isolement ainsi que la détérioration de la qualité de vie peuvent mener à la dépression.
- Pour les patients qui ne peuvent prendre un bêtabloquant, le traitement qui passe outre ce médicament, telle l'association de brinzolamide et de brimonidine, serait le bienvenu.

Essais cliniques

L'examen du PCEM couvre deux ECR multicentriques de phase trois, à double insu, en groupes parallèles, comparatifs avec traitement de référence (les études 40 et 41). Les participants de ces deux études de six mois sont atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, et leur PIO est insuffisamment maîtrisée par la monothérapie de l'avis du chercheur ou ils sont traités par plusieurs médicaments destinés à diminuer la PIO. L'étude 40 évalue la supériorité du médicament et répartit au hasard ses 560 participants, dont la PIO initiale moyenne est d'environ 27 mm Hg, dans trois groupes : l'association brinzolamide/brimonidine (n = 193), le brinzolamide (n = 192) et la brimonidine (n = 175), administrés deux fois par jour. L'étude 41 évalue la non-infériorité du médicament et répartit au hasard ses 890 participants, dont la PIO initiale moyenne est d'environ 26 mm Hg, dans deux groupes : l'association brinzolamide/brimonidine (n = 451) et le brinzolamide et la brimonidine (n = 439), administrés deux fois par jour.

Le fabricant a communiqué un résumé des résultats de l'étude C-10-010, étude pharmacocinétique comptant six groupes et comparant l'association brinzolamide/brimonidine au brinzolamide et à la brimonidine administrés séparément (chaque médicament étant administré deux fois par jour dans un groupe et trois fois par jour dans un autre).

Paramètres d'intérêt

Le CCEM a examiné les paramètres que voici :

- La variation de la PIO diurne et de la PIO moyenne.
- Les événements indésirables graves, les événements indésirables dans l'ensemble, les événements indésirables oculaires et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Les études 40 et 41 ont pour principal critère d'évaluation la variation moyenne de la PIO diurne en trois mois.

Efficacité

- L'association brinzolamide/brimonidine se révèle supérieure au brinzolamide et à la brimonidine sous l'angle de la réduction moyenne de la PIO diurne en trois mois. La variation moyenne de la PIO diurne est de -7,9 mm Hg dans le groupe de l'association brinzolamide/brimonidine, de -6,5 mm Hg dans le groupe du brinzolamide et de -6,4 mm Hg dans le groupe de la brimonidine.

- La différence moyenne entre l'association brinzolamide/brimonidine et le brinzolamide est de $-1,4$ mm Hg (intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-1,9$ à $-0,8$) et celle entre l'association et la brimonidine est de $-1,5$ mm Hg (IC à 95 % de $-2,0$ à $-0,9$).
- L'association brinzolamide/brimonidine s'avère non inférieure au brinzolamide et à la brimonidine ensemble au terme de trois mois, satisfaisant ainsi le principal critère de jugement de l'étude. La différence du point de vue de la variation de la PIO diurne moyenne va comme suit :
 - 3 mois : $-0,1$ mm Hg (IC à 95 % de $-0,5$ à $0,2$)
 - 6 mois : $0,1$ mm Hg (IC à 95 % de $-0,3$ à $0,4$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les effets néfastes de l'association brinzolamide/brimonidine sont semblables à ceux produits par ses deux éléments constitutifs utilisés ensemble.
- Les proportions de patients qui ont subi un incident indésirable à tout le moins vont comme suit :
 - étude 41 : 38,9 % du groupe de l'association brinzolamide/brimonidine et 41,5 % du groupe du brinzolamide et de la brimonidine;
 - étude 40 : 46,1 % des patients traités par l'association brinzolamide/brimonidine, 31,3 % des patients traités par le brinzolamide et 40,6 % des patients traités par la brimonidine.
- Les proportions de patients qui ont subi un incident indésirable grave à tout le moins vont comme suit :
 - étude 41 : 2,4 % du groupe de l'association brinzolamide/brimonidine et 1,8 % du groupe du brinzolamide et de la brimonidine;
 - étude 40 : 2,6 % des patients traités par l'association brinzolamide/brimonidine, 1,0 % des patients traités par le brinzolamide et 1,7 % des patients traités par la brimonidine.
- Les proportions de patients ayant mis un terme prématurément à leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables vont comme suit :
 - étude 41 : 10,6 % du groupe de l'association brinzolamide/brimonidine et 13,3 % du groupe du brinzolamide et de la brimonidine;
 - étude 40 : 11,9 % du groupe de l'association brinzolamide/brimonidine, 0,5 % du groupe du brinzolamide et 8,6 % du groupe de la brimonidine.
- Les incidents indésirables oculaires, locaux et bénins, notamment la gêne oculaire, l'hyperémie oculaire et la réaction allergique oculaire, sont les motifs d'abandon les plus fréquemment invoqués.

Pharmacocinétique

L'étude C-10-010 démontre que l'absorption systémique des médicaments est soit la même, soit moindre avec l'association brinzolamide/brimonidine comparativement aux médicaments administrés séparément. La monographie indique que les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre des deux médicaments demeurent les mêmes, qu'il s'agisse de l'association médicamenteuse ou des deux médicaments administrés séparément.

Cout et rentabilité

La comparaison de coûts du fabricant opposant l'association brinzolamide/brimonidine et ses éléments constitutifs, brinzolamide et brimonidine, révèle qu'au prix indiqué (■ \$ par œil par jour), l'association brinzolamide/brimonidine est moins chère que ses éléments combinés (brinzolamide à 0,23 \$ par œil par jour et brimonidine à 0,08 \$ par œil par jour), pour une

économie de ■■■ \$ par œil par jour. Les honoraires de pharmacien ne seraient imputés qu'à une seule reprise pour l'association brinzolamide/brimonidine, tandis qu'ils le seraient à deux reprises dans le cas des deux médicaments prescrits séparément.

Comparativement à d'autres associations médicamenteuses indiquées dans le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire, l'association brinzolamide/brimonidine est moins coûteuse (économie allant de ■■■ \$ à ■■■ \$ par œil par jour), sauf en ce qui concerne l'association dorzolamide/timolol (cout supplémentaire de ■■■ \$ par œil par jour).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion des 20 et 21 mai 2015

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.