



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

COLLYRE DE BRINZOLAMIDE 1 % ET DE TIMOLOL 0,5 %

(Azarga – Alcon Canada Inc.)

Indication : pression intraoculaire élevée

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le collyre renfermant du brinzolamide 1 % et du timolol 0,5 % (Azarga) soit inscrit sur la liste des médicaments assurés selon les mêmes modalités que les autres associations d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et d'un bêtabloquant.

Motifs de la recommandation :

1. L'étude méthodique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), qui couvre deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) et à double insu, constate que, en six mois, Azarga diminue la pression intraoculaire dans une plus grande mesure que l'un ou l'autre des médicaments qui le composent administré seul, et dans une proportion équivalente à celle que procure le collyre renfermant du dorzolamide 2 % et du timolol 0,5 % (Cosopt).
2. Azarga coûte moins cher que les deux médicaments qui le composent administrés seuls et que Cosopt.

À souligner :

Le Comité fait remarquer que, bien qu'Azarga coûte moins cher que d'autres collyres renfermant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant, il est plus coûteux que les associations d'un analogue de la prostaglandine et d'un bêtabloquant.

Contexte :

Azarga est un collyre en suspension qui contient un bêtabloquant, le timolol, et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le brinzolamide. Santé Canada en a autorisé la commercialisation dans l'indication de la diminution de la pression intraoculaire (PIO) dans le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire lorsque la monothérapie ne parvient pas à réduire suffisamment la PIO et lorsque la polythérapie s'avère appropriée.

Le collyre en suspension Azarga se présente en flacons de 8 ml renfermant 5 ml de brinzolamide 1,0% (10 mg le ml) et de timolol 0,5% (5 mg de maléate de timolol le ml). La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil malade deux fois par jour.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'évaluation du PCEM, à savoir une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) sur Azarga, et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

Deux essais cliniques multicentriques à double insu et en groupes parallèles, comportant un groupe témoin en traitement actif, satisfont les critères d'inclusion de l'étude méthodique du PCEM. Ce dernier n'a pas relevé d'ECR comparant Azarga à un traitement associant les médicaments qui le composent, soit le brinzolamide (1,0 %) et le timolol (0,5 %), administrés deux fois par jour.

- L'étude Manni (N = 437) est un essai clinique multicentrique international de non-infériorité d'un an comparant deux associations médicamenteuses : le collyre en suspension de brinzolamide 1 % et de timolol 0,5 % (Azarga) et le collyre en solution de dorzolamide 2 % et de timolol 0,5 % (Cosopt).
- L'étude Kaback (N = 517) est un essai clinique de supériorité multicentrique, de six mois, qui s'est déroulé aux États-Unis, évaluant trois traitements : le collyre renfermant le brinzolamide 1 % et le timolol 0,5 % (Azarga), le brinzolamide 1 % seul et le timolol 0,5 % seul.

La population à l'étude dans les deux essais cliniques est formée d'adultes de 18 ans ou plus atteints soit d'hypertension oculaire, soit de glaucome à angle ouvert, dont la PIO correspond au critère d'admissibilité, c'est-à-dire qu'elle se situe dans l'écart de 24 mm Hg à 36 mm Hg à 8 h. Les chercheurs ont imposé une période d'élimination aux personnes en traitement déjà ; la durée de cette période a été établie en fonction de la durée d'action et de la demi-vie des médicaments en question.

Dans les deux études, la proportion des abandons va de 7,3 % à 12,9 %.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement est le même dans les deux études, à savoir la diminution moyenne de la PIO en six mois. Le PCEM a défini au préalable d'autres critères de jugement importants dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné l'un de ces critères, soit celui des effets indésirables.

Ni l'un, ni l'autre des essais n'ont été conçus pour évaluer ou rendre compte de paramètres cliniques tels le ralentissement ou l'interruption de la progression d'anomalies du champ visuel; néanmoins, il est établi que la PIO élevée représente un marqueur substitutif des lésions causées par le glaucome.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans l'étude Manni, la variation de la PIO en six mois dans le groupe traité par Azarga n'est pas inférieure à celle dans le groupe de Cosopt. La limite supérieure des intervalles de confiance à 95 % des différences entre les groupes est inférieure à +1,5 mm Hg, qui constitue la limite de la pertinence clinique utilisée pour établir la non-infériorité.
- Dans l'étude Kaback, l'écart de diminution de la PIO entre Azarga et le brinzolamide ou le timolol est statistiquement significatif. Les différences de PIO entre Azarga et le brinzolamide à 8 h et à 10 h Les différences de PIO entre Azarga et le timolol à 8 h et à 10 h

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans l'étude Manni, les effets indésirables sont plus nombreux dans une proportion statistiquement significative dans le groupe de Cosopt que dans le groupe d'Azarga (23,0 % contre 14,1 %; P = 0,016); pour la majorité, il s'agit d'irritation oculaire (10,6 % contre 2,7 %; P = 0,002, nombre nécessaire pour qu'un effet indésirable se produise (NNH, *number needed to harm*) de 13). L'incidence de la vision floue est plus élevée dans le groupe d'Azarga que dans le groupe de Cosopt (3,6 % contre 0,5 %; P = 0,05; NNH = 32).
- Dans l'étude Kaback, Azarga et l'un ou l'autre des médicaments qui le composent utilisé seul produisent des effets indésirables du même ordre.
- Dans les deux études, les abandons pour cause d'effet indésirable sont semblables dans les divers groupes ; leur proportion va de 1,7 % à 6,0 %.

Coût et rapport coût-efficacité

Le flacon de 8 ml d'Azarga, renfermant 5 ml de collyre en suspension, coûte 21 \$. À la posologie recommandée d'une goutte deux fois par jour et en supposant que les deux yeux sont malades, le coût mensuel du traitement revient à 25,20 \$. Par rapport aux médicaments qui le composent, le brinzolamide (19,32 \$) et le timolol (9,08 \$), l'association médicamenteuse Azarga se traduit par une économie mensuelle de 3,20 \$.

Par comparaison avec d'autres collyres renfermant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et du timolol, notamment Cosopt dont le coût mensuel s'élève à 34,09 \$, Azarga produit une économie mensuelle de 8,89 \$. Le flacon de 10 ml de Cosopt se vend au prix de 56,82 \$.

Par comparaison avec des collyres contenant un analogue de la prostaglandine et du timolol, indiqués également dans le traitement du glaucome, Azarga est plus coûteux que DuoTrav (19,53 \$ par mois), que Xalacom (22,95 \$ par mois) et que Combigan (24,07 \$ par mois).

Autres sujets de discussion :

- Le Comité note que, pour les personnes ne tolérant pas l'analogue de la prostaglandine, l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique pourrait être utile.
- Les études examinées n'évaluent pas l'adhésion au traitement. Les données probantes d'une étude méthodique récente sur des traitements de l'hypertension oculaire indiquent que la fréquence d'administration du médicament peut avoir une incidence sur l'adhésion au traitement ; ainsi, quand le médicament est administré à plus de deux reprises dans la journée, l'adhésion au régime thérapeutique faiblit.

- Le Comité souligne que le brevet du brinzolamide et celui de Cosopt viendront bientôt à échéance (en avril 2011 pour le premier, en avril 2012 pour l'autre), d'où la possibilité que des produits génériques moins chers qu'Azarga fassent leur apparition.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Aucun.

Conflits d'intérêts :

Un membre du CCCEM est en position de conflit d'intérêts ; il n'a pas participé au vote.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation du CCCEM ne vient 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.