

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
4 mei 2006

Uw kenmerk  
Farmatec/P2681567

Datum  
8 juni 2006

Ons kenmerk  
PAK/26055955

Behandeld door  
J.P. Verduijn

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 69

Onderwerp  
CFH-rapport 06/15: timolol/brimonidine (Combigan®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 4 mei 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toets uit te voeren met betrekking tot timolol/brimonidine (Combigan®) oogdruppels, oplossing 2mg/ml en 5 mg/ml. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het als bijlage toegevoegde CFH-rapport 06/15.

Timolol/brimonidine oogdruppels zijn bestemd voor de behandeling van open kamerhoek glaucoom en voor oculaire hypertensie.

Volgens CFH-rapport 06/15 zijn timolol/brimonidine oogdruppels niet onderling vervangbaar met andere vergelijkbare combinaties van oogdruppels. De reden hiervoor is dat timolol oogdruppels op bijlage 1A, maar brimonidine oogdruppels op bijlage 1B zijn opgenomen. Daarom kan de vaste combinatie niet op bijlage 1A worden opgenomen. Er kan namelijk geen limiet worden berekend voor de vaste combinatie timolol/brimonidine.

De therapeutische waarde van de vaste combinatie timolol/brimonidine (Combigan®) is vergelijkbaar met die van de combinatie timolol en brimonidine toegediend als losse preparaten. De vaste combinatie is goedkoper dan de twee losse componenten. In eerste instantie is door de fabrikant opname op bijlage 1A gevraagd. Inmiddels heeft de fabrikant schriftelijk laten weten akkoord te gaan met het concept CFH-rapport en dus impliciet ook met opname op bijlage 1B.

Het CVZ adviseert u om timolol/brimonidine (Combigan®) oogdruppels op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen  
Voorzitter

**Rapport**

## **CFH-rapport 06/15**

**timolol/brimonidine (Combigan®)**

Op 8 juni 2006 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvx.nl

***Volgnummer***

26049300

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

J.P. Verduijn

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8769

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvx.nl](http://www.cvx.nl)).

## **Inhoud:**

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe combinatie
1	2.a.	timolol/brimonidine (Combigan®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling therapeutische waarde
2	2.a.4.	Kosten/doelmatigheid
2	3.	Conclusie timolol/brimonidine in het GVS

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 4 mei 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Combigan®

## 1. Inleiding

In de brief van 4 mei 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Combigan®.

## 2. Nieuwe combinatie

### *Samenstelling*

### *Geregistreerde indicatie*

### **2.a. timolol/brimonidine (Combigan®)**

Bevat per ml: brimonidine (tartraat) 2 mg (0,2%), timolol (als maleaat) 5 mg (0,5%). Flacon 5 ml.

Verlaging van de intra-oculaire druk bij oculaire hypertensie of chronisch open-kamerhoek glaucoom, waarbij lokale behandeling met betablokkers onvoldoende effect heeft.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

Omdat timolol/brimonidine (Combigan®) conceptueel equivalent is met alle beschikbare combinatie-oogdruppels met timolol (timolol/dorzolamide (Cosopt®) en timolol/latanoprost (Xalacom®), acht de fabrikant het gerechtvaardigd de drie genoemde combinatiepreparaten in één cluster onder te brengen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

In Nederland zijn de volgende combinatie-oogdruppels beschikbaar: timolol/dorzolamide (0,5%/2%; Cosopt®), timolol/latanoprost (0,5%/0,005%; Xalacom®) en metipranolol/pilocarpine (0,1%/2%; Normoglaucoom®). Deze drie combinatiepreparaten zijn destijds apart op bijlage 1A geplaatst, omdat de oogdruppels met de enkelvoudige werkzame stoffen (waaronder timolol) al in aparte clusters op bijlage 1A stonden. Brimonidine oogdruppels staan op bijlage 1B. Bij een combinatie van een enkelvoudig 1A en 1B middel kan op technische gronden geen clustering plaatsvinden in verband met de limietberekening. De combinatie kan alleen op bijlage 1B worden geplaatst. Daartoe is van belang de therapeutische waarde en de doelmatigheid te vergelijken van de vaste combinatie timolol/brimonidine met het gebruik van de twee aparte oogdruppels in vergelijkbare sterkte (losse combinatie). Voor meer details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat is bijgevoegd.

**Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

*2.a.3. Beoordeling therapeutische waarde*

Twee maal daags gebruik van de vaste combinatie timolol/brimonidine is even werkzaam als twee maal daags gebruik van apart toegediend brimonidine en timolol in vergelijkbare sterkten (losse combinatie). Het is niet aangetoond dat er een verschil in werkzaamheid is tengevolge van een eventueel verschil in therapietrouw. Ook is niet naar voren gekomen dat er een verlies van werkzaamheid optreedt bij gebruik van de losse combinatie door het eventueel gedeeltelijk uitwassen van de eerste oogdruppel. Het bijwerkingenprofiel en de uitval door bijwerkingen van de vaste timolol/brimonidine en de losse combinatie zijn vergelijkbaar. Er kan vanuit worden gegaan dat wereldwijd met het combineren van timolol en brimonidine voldoende ervaring is opgedaan.

*Conclusie:* de therapeutische waarde van de vaste combinatie timolol/brimonidine is vergelijkbaar met die van de losse combinatie.

*2.a.4. Kosten/doelmatigheid*

De vaste combinatie timolol/brimonidine is duurder dan de losse combinatie: per 5 ml respectievelijk € 16,29 en € 11,43 + € 2,88 (= € 14,31). Bij aflevering door de apotheek worden bij de losse combinatie echter tweemaal de receptregelvergoeding ad € 6,10 (ex btw) in rekening gebracht versus eenmaal bij de vaste combinatie; hierdoor wordt de vaste combinatie goedkoper.

### **3. Conclusie timolol/brimonidine in het GVS**

Om technische redenen kan de vaste combinatie timolol/brimonidine niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling Farmaceutische Hulp.

De therapeutische waarde van de vaste combinatie timolol/brimonidine is vergelijkbaar met die van de losse combinatie. De vaste combinatie is goedkoper.

Gezien het bovenstaande zijn er geen redenen om de vaste combinatie timolol/brimonidine niet op bijlage 1B te plaatsen.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Plv Secretaris van de  
Commissie Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

J.P. Verduijn, arts

# Farmacotherapeutisch rapport timolol/brimonidine (Combigan®) bij de indicatie open kamerhoek glaucoom of oculaire hypertensie

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel timolol/brimonidine oogdruppels (Combigan®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de losse combinatie timolol/brimonidine en met de beschikbare andere combinatie oogdruppels timolol/dorzolamide en timolol/latanoprost. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Combinatietherapie van timolol/brimonidine is werkzaam dan monotherapie met één van beide oogdruppels. Twee maal daags gebruik van de combinatie timolol/brimonidine (0,5%/0,2%) is even werkzaam als twee maal daags timolol/dorzolamide (0,5%/2%) en minder werkzaam dan eenmaal daags timolol/latanoprost (0,5%/0,005%).

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen te zijn tussen timolol/brimonidine en timolol/dorzolamide. Timolol/latanoprost wordt beter verdragen dan timolol/brimonidine.

Timolol/latanoprost kan echter in >10% aanleiding geven tot een irreversibele irisverkleuring.

Er zijn enige verschillen in toepasbaarheid, die de keuze voor een middel bij een individuele patiënt kunnen bepalen.

Er kan vanuit worden gegaan dat wereldwijd met alle drie de combinaties voldoende ervaring is opgedaan.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van open kamerhoek glaucoom of oculaire hypertensie heeft timolol/brimonidine een plaats in de therapie wanneer combinatietherapie noodzakelijk blijkt en men mede op grond van contra-indicaties kiest voor een combinatie betablokker/alfa2-adrenerge agonist.

## 2. Inleiding

timolol/brimonidine

<b>Geneesmiddel</b>	Combigan®
<b>Samenstelling</b>	Bevat per ml: brimonidine (tartraat) 2 mg (0,2%), timolol (als maleaat) 5 mg (0,5%). Flacon 5 ml.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Verlaging van de intra-oculaire druk bij oculaire hypertensie of chronisch open-kamerhoek glaucoom, waarbij lokale behandeling met betablokkers onvoldoende effect heeft.
<b>Dosering</b>	Tweemaal daags één druppel in het aangedane oog met een tussenperiode van ongeveer 12 uur.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Timolol is een lipofiele, niet-selectieve $\beta$ -blokker. Toegediend in het oog verlaagt timolol de oogdruk door remming van de kamerwaterproductie (zonder pupilvernauwing). Brimonidine is een relatief selectieve $\alpha_2$ -adrenerge agonist en vermindert de intra-oculaire druk mogelijk door enerzijds remming van kamerwaterproductie, anderzijds verbetering van de uveosclerale afvoer.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Chronisch glaucoom is een aandoening van de nervus opticus, waarbij een geleidelijk verlies optreedt van axonen. Dit resulteert in een langzaam progressief verlies van het gezichtsvermogen dat irreversibel is en uiteindelijk tot blindheid kan leiden. Het chronisch (primair) open kamerhoek glaucoom komt het meeste voor. In Nederland wordt de prevalentie geschat op ca.0,6%, waarbij de prevalentie toeneemt met de leeftijd en bij  $\geq 65$  jaar  $> 1\%$  is.<sup>1</sup>

Risicofactoren voor het ontstaan van glaucoom zijn een verhoogde intraoculaire druk (oculaire hypertensie), een positieve familieanamnese, leeftijd, negroïde afkomst.<sup>2,4</sup> Mogelijk dat ook bijziendheid (myopie  $> 4$  dioptrie), diabetes mellitus en hart- en vaatziekten risicofactoren zijn. De intraoculaire druk wordt bepaald door de verhouding van de aanmaak (corpus ciliare) en de afvoer (via het trabeculair netwerk/kanaal van Schlemm (ca.80%) en via de uveosclerale weg (ca.20%)) van kamerwater.<sup>4</sup> Een oogdruk van 10 - 21 mmHg wordt als normaal beschouwd. Boven de 21 mmHg spreekt men van een verhoogde oogdruk; van een oculaire hypertensie wordt gesproken als naast de verhoogde oogdruk nog geen (eerste) tekenen zijn van glaucoom zoals gezichtsvelddefecten of bij diagnostiek waargenomen schade aan de oogzenuw. Oculaire hypertensie wordt nagenoeg altijd veroorzaakt door een verminderde afvoer via het trabeculaire netwerk/kanaal van Schlemm.<sup>4</sup> Hoe een verhoogde oogdruk glaucoom kan doen ontstaan is nog niet duidelijk.<sup>5</sup> Het feit dat ook bij normaal geachte oogdruk glaucoom gevonden kan worden scheidt verwarring.<sup>4,5</sup>

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij de behandeling van oculaire hypertensie en van chronisch (primair) open kamerhoek glaucoom is oogdrukverlaging door oogdruppels de hoeksteen van de behandeling.<sup>3,4,5,6</sup> Verlaging van een verhoogde oogdruk bij een oculaire hypertensie van  $\geq 24$  mmHg lijkt effectief te zijn op de harde eindpunten 'ontstaan van de (eerste) gezichtsvelddefecten' of 'van de (eerste) schade aan de oogzenuw'.<sup>11</sup> De effectiviteit bij oculaire hypertensie met een matig verhoogde oogdruk (waarden tussen 21-24 mmHg) is nog niet goed aangetoond. Verlaging van de oogdruk bij open kamerhoek glaucoom vertraagt de progressie van gezichtsvelddefecten, met name indien sprake is van een verhoogde oogdruk.<sup>11</sup>

Er zijn vijf groepen geneesmiddelen als oogdruppel beschikbaar voor de verlaging van de oogdruk: betablokkers waaronder timolol, prostaglandine-agonisten, alfa-sympathicomimetica waaronder brimonidine, koolzuuranhydraseremmers en parasymphaticomimetica.<sup>4,5,6</sup> Bij de behandeling wordt eerst getracht met monotherapie de oogdruk te verlagen tot een vooraf vastgestelde streefdruk. Hierbij zijn de niet-selectieve betablokkers vooralsnog eerste keus; bij contra-indicaties, niet-acceptabele bijwerkingen of onvoldoende werkzaamheid kan gekozen worden voor monotherapie met een geneesmiddel uit een andere groep, waarbij de voorkeur uitgaat naar een prostaglandine-agonist.<sup>6</sup> Is een grotere oogdrukdaling gewenst dan zal combinatietherapie noodzakelijk zijn.<sup>5,6</sup> Op de Nederlandse markt zijn de combinaties timolol/dorzolamide (Cosopt®), timolol/latanoprost (Xalacom®) en metipranolol/pilocarpine (Normoglaucoom®) beschikbaar.

In dit rapport zal de combinatie timolol/brimonidine worden vergeleken met monotherapie van de afzonderlijke middelen en met de hierboven vermelde beschikbare andere combinatiepreparaten.

#### 3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane in april 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: brimonidin\* (medline), brimonidine.

Voor de beoordeling zijn publicaties van de volgende gerandomiseerde, (enkel of dubbel) geblindeerde onderzoeken beschikbaar: de vaste combinatie timolol/brimonidine *versus* monotherapie met één van beide geneesmiddelen<sup>8</sup>; de vaste combinatie timolol/brimonidine *versus* combinatietherapie van apart toegediend timolol en brimonidine (losse combinatie)<sup>7</sup>; de losse combinatie timolol/brimonidine *versus* de vaste combinatie timolol/dorzolamide<sup>9,15</sup> en de

losse combinatie timolol/brimonidine *versus* de vaste combinatie van timolol/latanoprost<sup>12,13</sup>. Er is geen direct vergelijkend onderzoek gedaan tussen de vaste combinatie timolol/brimonidine en de vaste combinatie metipranolol/pilocarpine. Omdat over de combinatie metipranolol/pilocarpine geen direct vergelijkende gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn met de andere vaste combinaties, is indirecte vergelijking eveneens niet mogelijk. Pilocarpine is in verband met de bijwerkingen een laatste keus middel (ook als 'add on'); in dit rapport zal daarom geen vergelijking worden gemaakt tussen timolol/brimonidine en metipranolol/pilocarpine.

## 4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van timolol/brimonidine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### 4.a. Werkzaamheid

#### Criteria

De primaire eindparameter voor de werkzaamheid is de *daling van de oogdruk* (intraocular pressure = IOP). Omdat de oogdruk een diurnaal verloop heeft, is het van belang deze eindparameter op vaste tijdstippen te meten. Verder dient in de publicatie aangegeven te zijn hoe deze eindparameter is berekend. Bijvoorbeeld: per visite ieder oog tweemaal meten, dan per oog de gemiddelde daling van de oogdruk bepalen en dan het gemiddelde berekenen van deze twee waarden.

Hiervan afgeleide secundaire eindparameters zijn bijvoorbeeld *gemiddelde IOP* (gemiddelde van 4 metingen per visite), *percentage patiënten dat een gemiddelde diurnale IOP van bijvoorbeeld < 18 mmHg heeft* bij alle follow up visites, *percentage patiënten met een gemiddelde diurnale daling van de IOP ten opzichte van baseline van > 20%* bij alle follow up visites.

Een 12 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van *Goñi et al.* bij 371 patiënten met een verhoogde oogdruk (22-34 mmHg na 3 weken monotherapie) in tenminste één oog (glaucoom of oculaire hypertensie) laat zien dat tweemaal daags gebruik van de vaste combinatie timolol/brimonidine (Combigan®) geen statistisch significant verschil in oogdruk daling geeft in vergelijking met tweemaal daags gebruik van brimonidine oogdruppels + timolol oogdruppels van vergelijkbare sterkten (losse combinatie).<sup>7</sup> De gemiddelde verlaging van de oogdruk was na 12 weken 5,0-5,7 mmHg (dal- en piekspiegel = tijdstip 0 en tijdstip 1) voor de vaste combinatie en 5,2-5,8 mmHg voor de losse combinatie, dus een reductie in oogdruk van  $\geq 20\%$ . De oogdrukverlagingen waren statistisch significant ten opzichte van monotherapie-baseline (22,5-25,0 voor tijdstip 0 en tijdstip 1;  $p < 0,001$ ). Het onderzoek is te kort om een verschil in werkzaamheid aan te tonen tengevolge van een eventueel verschil in therapietrouw. De conclusie is verder dat verlies van werkzaamheid door gebruik van de losse combinatie door het eventueel gedeeltelijk uitwassen van de eerste oogdruppel niet optreedt.

Ook in de gepoolde analyse van twee identiek uitgevoerde gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken van *Craven et al.* bij 1159 patiënten met een verhoogde oogdruk (22-34 mmHg zonder therapie) in beide ogen (glaucoom of oculaire hypertensie) daalde de oogdruk bij gebruik van de combinatie statistisch significant beter dan bij monotherapie, zij het in mindere mate dan bij de populatie onderzocht door *Goñi et al.*<sup>8</sup>

Bij de direct vergelijkende onderzoeken tussen de combinaties is niet van de vaste combinatie timolol/brimonidine gebruik gemaakt, maar van de losse combinatie met overeenkomstige sterkten. Gezien de uitkomsten uit het hierboven besproken onderzoek van *Goñi et al.* is het aannemelijk dat de resultaten van de losse combinatie uit de direct vergelijkende onderzoeken kunnen worden geëxtrapoleerd naar de vaste combinatie Combigan®.

In het onderzoek van *Solish et al.* werden 492 patiënten gerandomiseerd voor een behandeling tweemaal daags met timolol/brimonidine (0,5%/0,2%) of tweemaal daags timolol/dorzolamide (0,5%/2%). *Inclusiecriteria* waren primaire open kamerhoek glaucoom, oculaire hypertensie, exfoliatief glaucoom en pigment glaucoom; verder een oogdruk (piekspiegel) 's ochtends 8-9 uur van  $\geq 22$  mmHg in tenminste één oog na gebruik van timolol 0,5% gedurende 3 weken. De *onderzoeksduur* was 3 maanden. Uitval door gebrek aan werkzaamheid was na 3 maanden 1,6% in de groep die timolol/brimonidine gebruikte en 0,4% in de groep die timolol/dorzolamide gebruikte. Totale uitval was respectievelijk 11,2% en 7,4%. *Exclusiecriteria* waren onder anderen ooginfectie, oogtrauma of lokale chirurgie gedurende 3 maanden voorafgaand aan het onderzoek. De *analyse* was 'intention to treat' met 'last observation carried forward'. Alleen de onderzoekers waren geblindeerd.



Het onderzoek van *Sall et al.* bij 293 patiënten was vergelijkbaar van opzet met dat van Solish et al., alleen de *inclusiecriteria* waren beperkt tot primaire open kamerhoek glaucoom en oculaire hypertensie en de *onderzoeksduur* was 3 en 6 maanden. Uitval door gebrek aan werkzaamheid was niet statistisch significant verschillend tussen de groepen (Kaplan-Meier curves  $p > 0,05$ ); na 6 maanden viel 6,7% uit in de groep die timolol/brimonidine gebruikte en 7,6% in de groep die timolol/dorzolamide gebruikte. Totale uitval was respectievelijk 24% vs 19%.

*García-Sánchez et al.* vergeleken in hun gerandomiseerde onderzoek bij 334 patiënten de werkzaamheid tussen eenmaal daags de vaste combinatie timolol/latanoprost (0,5%/0,005%) en tweemaal daags de losse combinatie timolol/brimonidine (0,5%/0,2%). De *onderzoeksduur* was 6 maanden. *Inclusiecriteria* waren unilateraal of bilateraal primaire open kamerhoek glaucoom, oculaire hypertensie, exfoliatief glaucoom en pigment glaucoom; verder onvoldoende respons op eerder gebruikte monotherapie of combinatietherapie en 's morgens om 8 uur vóór instillatie van de oogdruppels een oogdruk van  $\geq 25$  mmHg en een stijging van de oogdruk van  $\geq 3$  mmHg sinds de screening (en 'wash out'). *Exclusiecriteria* waren onder anderen ooginfectie, oogtrauma of lokale chirurgie gedurende 3 maanden voorafgaand aan het onderzoek, nauwe kamerhoek glaucoom, veranderlijke systemische medicatie die van invloed is op de oogdruk, comedatie met tricyclische antidepressiva en mono-amine-oxydaseremmers. De *analyse* was 'intention to treat' met invulling van de dichtstbijzijnde uitkomst voor een gemiste uitkomst. Alleen de onderzoekers waren geblindeerd. Uitval door gebrek aan werkzaamheid was niet verschillend tussen de groepen; na 6 maanden viel bij beide groepen 1,8% uit. Totale uitval was 17,3% voor timolol/brimonidine en 6,0% voor timolol/latanoprost.

Ook is een gerandomiseerd, dubbelblind, 'cross over' onderzoek uitgevoerd tussen eenmaal daags de vaste combinatie timolol/latanoprost (0,5%/0,005%) en tweemaal daags de losse combinatie timolol/brimonidine (0,5%/0,2%).<sup>13</sup> In dit onderzoek van *Stewart et al.* waren 32 patiënten geïncludeerd. De *onderzoeksduur* was tweemaal 6 weken. *Inclusiecriteria* waren unilateraal of bilateraal primaire open kamerhoek glaucoom, oculaire hypertensie, exfoliatief glaucoom en pigment glaucoom; verder 's morgens om 8 uur vóór instillatie van de oogdruppels een oogdruk van 21-34 mmHg na monotherapie met tweemaal daags timolol 0,5% gedurende 4 weken.

*Exclusiecriteria* waren in grote lijnen vergelijkbaar met die in het onderzoek van García-Sánchez et al. De *analyse* was 'intention to treat'. In iedere groep viel één patiënt uit.

De resultaten van de hierboven besproken direct vergelijkende onderzoeken staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Uitkomsten van werkzaamheid uit de direct vergelijkende onderzoeken

Studie, duur	Interventie	N	gemiddelde verlaging van de oogdruk 's morgens 8 uur (piekspiegel) in mmHg	<p-waarde>
<i>Solish et al.</i> <sup>9</sup> 3 maanden	2 x daags timolol/ brimonidine (0,5%/0,2%) versus 2 x daags timolol/ dorzolamide (0,5%/2%)	250	na 3 maanden: 5,3 timolol/brimonidine	< 0,001
		242	versus 4,3 mmHg timolol/dorzolamide	
<i>Sall et al.</i> <sup>15</sup> 3 en 6 maanden	2 x daags timolol/ brimonidine (0,5%/0,2%) versus 2 x daags timolol/dorzolamide (0,5%/2%)	149	na 3 maanden: 5,4 timolol/brimonidine	0,360
		144	versus 5,0 mmHg timolol/dorzolamide  na 6 maanden: 5,0 timolol/brimonidine versus 4,6 mmHg timolol/dorzolamide	0,219
Studie, duur	Interventie	N	gemiddelde diurnale oogdruk in mmHg	<p-waarde>
<i>García-Sánchez et al.</i> <sup>14</sup> 6 maanden	2 x daags timolol/ brimonidine (0,5%/0,2%) versus 1 x daags timolol/ latanoprost (0,5%/0,005%)	162	na 6 maanden: 8,2 in timolol/brimonidine (31% verlaging)	< 0,001
		163	versus 9,5 (36% verlaging) in timolol/latanoprost	

Stewart et al. <sup>13</sup> 2 x 6 weken 'cross over'	2 x daags timolol/ brimonidine (0,5%/0,2%) <i>versus</i> 1 x daags timolol/ latanoprost (0,5%/0,005%)	32	na 2 x 6 weken:* 1,9 in timolol/brimonidine (31% verlaging) <i>versus</i> 3,0 (36% verlaging) in timolol/latanoprost	0,02
--	---	----	---	------

\* ten opzichte van baseline waarden na 4 weken monotherapie met 2 x daags timolol 0,5%

#### Discussie:

In tegenstelling tot Sall et al. vinden Solish et al een statistisch significant verschil in de verlaging van de ochtend oogdruk (piekspiegel: na instillatie van de medicatie) in het voordeel van timolol/brimonidine. Het verschil in dalspiegel (vóór instillatie van de medicatie) was echter niet statistisch significant: 3,5 mmHg timolol/brimonidine *versus* 3,3 mmHg timolol/dorzolamide,  $p = 0,49$ . Op meetpunt 1 maand waren geen statistisch significante verschillen bij zowel de piek- als de dagspiegels. Sall et al. vinden alleen één statistisch significant verschil, namelijk de gemiddelde oogdrukverlaging na 6 maanden gemeten bij dalspiegel. Het gemiddelde verschil was echter gering (0,7 mmHg).

In beide direct vergelijkende onderzoeken tussen timolol/brimonidine en timolol/latanoprost zijn statistisch significante verschillen gevonden in het voordeel van de laatste. Het gaat om een andere primaire eindparameter dan in de andere direct vergelijkende onderzoeken. De gemiddelde diurnale oogdruk geeft een beeld van de oogdruk over de dag heen; in het onderzoek van García-Sánchez et al. waren op alle gemeten tijdstippen (dalspiegel) de verschillen statistisch significant in het voordeel van timolol/latanoprost. Het absolute verschil in de gemiddelde diurnale oogdrukverlaging was in het onderzoek van van García-Sánchez et al. 1,3 mmHg (6 maanden) en in het onderzoek van Stewart et al. 1,1 mmHg (4 weken). Belangrijk is wat de klinische relevantie van deze verschillen zijn. Er wordt vanuit gegaan dat een daling van 1 mmHg een risicovermindering op de progressie van glaucoom geeft van ongeveer 10%.<sup>16</sup> De gemeten verschillen zijn dus klinisch relevant.

#### Conclusie:

Combinatietherapie van timolol/brimonidine is werkzaamere dan monotherapie van één van beide oogdruppels. Gebruik van de vaste combinatie timolol/brimonidine heeft een zelfde werkzaamheid als gebruik van de losse combinatie.

Twee maal daags van de combinatie timolol/brimonidine (0,5%/0,2%) is even werkzaam als twee maal daags timolol/dorzolamide (0,5%/2%) en minder werkzaam dan eenmaal daags timolol/latanoprost (0,5%/0,005%).

#### **4.b. Effectiviteit**

Eindparameters voor de effectiviteit zijn gezichtsvelddefecten van glaucoom en tijdens diagnostiek waargenomen schade aan de oogzenuw.

Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd over de effectiviteit op harde eindpunten bij de hierboven vermelde combinatiepreparaten.

#### **4.c. Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen van timolol/brimonidine zijn volgens de 1B-tekst: zeer vaak (>10%): conjunctivale hyperemie en brandend gevoel; vaak (1-10%): *lokaal*: stekend gevoel, pijn, irritatie of jeuk in het oog, allergische conjunctivitis, conjunctivale folliculosis, blepharitis, keratitis punctata, droge ogen, erosie van het hoornvlies, afscheiding uit het oog; *systemisch*, ooglid-oedeem, ooglid-erytheem en *systemisch*: slaperigheid, hoofdpijn, droge mond, asthenie, depressie, hypertensie en leverfunctiestoornissen. Het bijwerkingenprofiel en de uitval door bijwerkingen zijn van de vaste en de losse combinatie timolol/brimonidine vergelijkbaar.<sup>7</sup>

In de direct vergelijkende onderzoeken van Solish et al, Sall et al. en Stewart et al. waren er geen statistisch significante verschillen in het percentage patiënten dat uitviel door bijwerkingen bij gebruik van timolol/brimonidine en timolol/dorzolamide. Bij Solish et al. en Sall et al. was dit circa 5%. Ook waren er geen statistisch significante verschillen in ernstige bijwerkingen of oculaire allergie. García-Sánchez et al. vinden wel een substantieel verschil in uitval door bijwerkingen evenals het percentage bijwerkingen gerelateerd aan de oogdruppel: respectievelijk ca. 11% voor timolol/brimonidine *versus* 2% timolol/latanoprost en 19% voor timolol/brimonidine *versus* 7% voor timolol/latanoprost. De statistische significanties worden niet vermeld. Wat betreft verschillen in de aard van de bijwerkingen vinden Sall et al. statistisch significante verschillen tussen

timolol/brimonidine en timolol/dorzolamide voor brandend gevoel in het oog (respectievelijk 20% vs 41%), stekend gevoel in het oog (12% vs 22%) en smaakverandering (10% vs 26%). Deze verschillen gaven echter kennelijk geen verschil in staken met de therapie of in werkzaamheid door een eventueel verminderde therapietrouw. In het onderzoek van Solish et al. kwamen deze bijwerkingen ook vaker voor bij de combinatie timolol/dorzolamide, zij het minder frequent bij beide combinaties en met niet-statistisch significante verschillen. García-Sánchez et al. geven niet duidelijk aan dat er grote verschillen in de aard van de bijwerkingen tussen timolol/brimonidine en timolol/latanoprost optraden; bij Stewart et al. is de onderzoekspopulatie te klein om duidelijke verschillen in aard waar te nemen. Een bekende bijwerking specifiek voor latanoprost is de irreversibele bruine verkleuring van irissen met name die met een gemengde kleur.

**Conclusie:**

Het bijwerkingenprofiel en de uitval door bijwerkingen zijn van de vaste en de losse combinatie timolol/brimonidine vergelijkbaar.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen te zien tussen timolol/brimonidine en timolol/dorzolamide. Timolol/latanoprost wordt beter verdragen dan timolol/brimonidine.

Timolol/latanoprost kan echter in >10% aanleiding geven tot een irreversibele irisverkleuring.

**4.d. Ervaring**

De vaste combinatie timolol/latanoprost is vanaf 1998 op de Nederlandse markt; de vaste combinatie timolol/dorzolamide vanaf 2002. Er kan van worden uitgegaan dat met de vaste combinaties inmiddels voldoende ervaring is opgedaan. De vaste combinatie timolol/brimonidine (Combigan®) is in Groot-Brittannië en Zwitserland ongeveer 1 jaar op de markt en in Duitsland 4 maanden. Met deze vaste combinatie is dus beperkte ervaring opgedaan. Maar aangezien brimonidine oogdruppels al in 1999 op de Nederlandse markt zijn verschenen, kan er vanuit worden gegaan dat in Nederland met de losse combinatie timolol/brimonidine al meer ervaring is.

**Conclusie:**

Er kan vanuit worden gegaan dat wereldwijd met alle drie de combinaties voldoende ervaring is opgedaan.

**4.e. Toepasbaarheid**

Voor de toepasbaarheid zijn voor oogdruppels met name de contra-indicaties van belang. Deze hebben vooral te maken met een eventueel systemisch effect.

Verschillen in de contra-indicaties tussen de drie combinatiepreparaten zijn te vinden in tabel 2.

*Tabel 2. Verschillen in contra-indicaties en speciale waarschuwingen*

<b>geneesmiddel</b>	<b>contra-indicaties</b>	<b>voorzichtigheid</b>
timolol/brimonidine	Gebruik MAO-remmers, tricyclische antidepressiva, mianserine. Neonaten.	Ernstige of instabiele ongecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen.
timolol/dorzolamide	Overgevoeligheid sulfonamiden. Ernstige nierinsufficiëntie, hyperchloremische acidose; urolithiasis in de anamnese	Leverfunctiestoornissen.
timolol/latanoprost		Risicofactoren voor macula-oedeem ((pseudo-)afakie, diabetische retinopathie, occlusie vena retinae). Bij ernstige lever- en nierfunctiestoornissen vergroot risico van systemische bijwerkingen.

**Conclusie:**

Er zijn enige verschillen in toepasbaarheid, die de keuze voor een middel bij een individuele patiënt kunnen bepalen.

**4.f. Gebruiksgemak**

Timolol/brimonidine en timolol/dorzolamide worden tweemaal per dag toegediend. Bij de combinatie timolol/latanoprost is een eenmaal daagse dosering voldoende.

Conclusie:

Mogelijk heeft timolol/latanoprost een iets groter gebruiksgemak.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

In tabel 3 zijn de kosten van de drie combinatie oogdruppels vergeleken. Hierbij is verwerkt, dat timolol/brimonidine en timolol/dorzolamide tweemaal daags worden gebruikt en timolol/latanoprost eenmaal daags.

Tabel 3. Apotheekinkoopprijs (exclusief BTW); z-index mei 2006

Geneesmiddel	Dosering (per maand)	Kosten (€) per <tijdseenheid>
timolol (0,5%)	5 ml	€ 2,88
brimonidine	5 ml	€ 11,43
timolol/brimonidine	5 ml	€ 16,29
timolol/dorzolamide	5 ml	€ 15,46
timololo/latanoprost	2,5 ml	€ 20,89

Conclusie:

De vaste combinatie timolol/brimonidine is duurder dan de losse combinatie. Bij aflevering door de apotheek worden bij de losse combinatie echter tweemaal de receptregelvergoeding ad € 6,10 (ex btw) in rekening gebracht versus eenmaal bij de vaste combinatie; hierdoor wordt de vaste combinatie goedkoper.

De kosten van timolol/brimonidine en timolol/dorzolamide zijn vergelijkbaar. Timolol/latanoprost is iets duurder.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van timolol/brimonidine

### 6.a. Claim van de fabrikant

De vaste combinatie van timolol/brimonidine heeft voordelen boven losse combinatie ten aanzien van het gebruiksgemak en de therapietrouw. De fabrikant geeft geen plaats aan van timolol/brimonidine ten opzichte van de twee andere vaste combinaties anders dan dat timolol/brimonidine qua werkzaamheid en bijwerkingen gelijkwaardig mag worden beschouwd aan timolol/dorzolamide en timolol/latanoprost. Bij de analyse van de bijwerkingen is dan alleen gekeken naar het verschil in het percentage uitvallers door bijwerkingen.

### 6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Dat de vaste combinatie timolol/brimonidine voordelen heeft boven de losse combinatie ten aanzien van de therapietrouw is in de besproken onderzoeken niet aangetoond. Een klinisch belangrijke eventuele betere therapietrouw zou zich moeten vertalen in een betere werkzaamheid. Dit komt uit de onderzoeken niet naar voren. Wel heeft de vaste combinatie een groter gebruiksgemak.

Timolol/brimonidine en timolol/dorzolamide zijn qua werkzaamheid en bijwerkingen vergelijkbaar. Bij de analyse van de bijwerkingen zijn naast het percentage uitvallers door bijwerkingen in de klinische onderzoeken ook eventuele verschillen in ernstige bijwerkingen meegenomen alsmede eventuele verschillen in de aard van de meest voorkomende bijwerkingen. Timolol/latanoprost is werkzamer dan timolol/brimonidine en wordt beter verdragen; hierdoor heeft timolol/latanoprost de voorkeur tenzij verkleuring van de iris onacceptabel is.

## 7. CFH-advies

### 7.a. CFH Advies

Bij de behandeling van open kamerhoek glaucoom of oculaire hypertensie heeft timolol/brimonidine een plaats in de therapie wanneer combinatietherapie noodzakelijk blijkt en

men mede op grond van contra-indicaties kiest voor een combinatie betablokker/alfa2-adrenerge agonist. De combinatie timolol/brimonidine is qua werkzaamheid en bijwerkingen vergelijkbaar met timolol/dorzolamide. Timolol/brimonidine is minder werkzaam dan timolol/latanoprost en wordt minder goed verdragen.

## 8. Literatuur

<sup>1</sup>RIVM website: [www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o1143n17763.html#2](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1143n17763.html#2)

<sup>2</sup>Van der Valk R. Glaucoma medication. Evidence from clinical trials and effects in practice. Proefschrift, Universiteit Maastricht, 21 december 2005

<sup>3</sup>European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 2<sup>nd</sup> ed. Savona: Dogma, 2003.

<sup>4</sup>Marquis RE, Whitson JT. Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy. *Drugs Aging* 2005; 22: 1-21

<sup>5</sup>Hoying PFJ, Beek LM van. Pharmacological therapy for glaucoma. A review. *Drugs* 2000; 59: 411-34

<sup>6</sup>Loenen A.C. van et al. (red.). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: CVZ 2006, p.651

<sup>7</sup>Goñi FJ, for the brimonidine/timolol fixed combination study group. 12-Week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 581-90

<sup>8</sup>Craven ER, Walters TR, Williams R et al. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21: 337-48

<sup>9</sup>Solish AM, DeLucca PT, Cassel DA et al. Dorzolamide/timolol fixed combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. A 3-month comparison of efficacy, tolerability, and patient-reported measures. *J Glaucoma* 2004; 13: 149-57

<sup>10</sup>Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol (USA)* 2004; 15: 132-5

<sup>11</sup>Maier PC, Funk J, Schwarzer G et al. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 331: 134-6. *Commentaar: BMJ* 2005; 331: 120-1

<sup>12</sup>Shah R, Wormald R. Glaucoma. *Clin Evid* 2005; 13: 797-806

<sup>13</sup>Stewart WC, Stewart JA, Day D et al. Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 242-6

<sup>14</sup>García-Sánchez J, Rouland J-F, Spiegel D et al. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with the unfixed combination of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. A six month, evaluator masked, multicentre study in Europe. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 877-83

<sup>15</sup>Sall KN, Greff LJ, Johnson-Pratt LR et al. Dorzolamide/timolol combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol. Six-month comparison of efficacy and tolerability. *Ophthalmology* 2003; 110: 615-24

<sup>16</sup>Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. Ocular hypertension treatment study: a randomised trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-13

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 mei 2006.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk XII/C van het Farmacotherapeutisch Kompas.*