

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mars 2010

LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution :

Boite de 1 flacon de 3 ml (CIP : 359 852-9)

Boite de 3 flacons de 3 ml (CIP : 576 871-1)

ALLERGAN FRANCE SAS

Bimatoprost

Liste I

Code ATC : S01EE03

Date de l'AMM : 7 janvier 2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Bimatoprost

1.2. Originalité

LUMIGAN 0,1 mg/ml contient les mêmes excipients que LUMIGAN 0,3 mg/ml, avec une concentration plus forte de chlorure de benzalkonium (200 ppm versus 50 ppm) et un taux réduit de chlorure de sodium pour l'isotonicité (0,81 % versus 0,83 %). Une concentration plus importante de chlorure de benzalkonium permet une meilleure pénétration dans la cornée des principes actifs hydrophiles tels que le bimatoprost et de réduire ainsi la concentration en principe actif dans la formulation.

1.3. Indication

« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêtabloquants ».

1.4. Posologie

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une instillation par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'efficacité sur la baisse de pression intraoculaire.

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes.

Utilisation chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) :

En l'absence de données de sécurité et d'efficacité, l'utilisation de LUMIGAN n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans en raison du manque de données de sécurité et d'efficacité.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale :

LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Chez les patients ayant un antécédent de maladie hépatique mineure ou des taux de base anormaux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de bilirubine, aucun effet délétère sur la fonction hépatique n'a été observé avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost sur 24 mois.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

S	: Organes sensoriels
S01	: Médicaments ophtalmologiques
S01E	: Agents antiglaucomateux et myotiques
S01EE	: Analogues des prostaglandines
S01EE03	: Bimatoprost

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Autres spécialités à base de bimatoprost : LUMIGAN 0,3 mg/ml

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Autres collyres à base d'analogue de prostaglandine non associé indiqués dans le traitement du glaucome et de l'hypertonie intraoculaire :

TRAVATAN 40 µg/ml (travoprost)

XALATAN 0,005% (latanoprost)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres collyres antiglaucomateux utilisés en monothérapie ou en association (associations fixes ou non) : bêta-bloquants, parasympathomimétiques (pilocarpine), sympathomimétiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, prostaglandines.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

LUMIGAN 0,1 mg/ml a été comparé à LUMIGAN 0,3 mg/ml dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, chez 561 patients atteints de glaucome ou d'hypertension intraoculaire aux deux yeux. Cette étude comportait également un bras bimatoprost 0,125 mg/ml dont les résultats ne seront pas décrits ci-après.

Les objectifs de cette étude étaient de démontrer que :

- LUMIGAN 0,1 mg/ml n'est pas inférieur à LUMIGAN 0,3 mg/ml
- LUMIGAN 0,1 mg/ml est mieux toléré que LUMIGAN 0,3 mg/ml

3.1. Efficacité

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir, après une période d'arrêt de 6 semaines de leur traitement habituel, une PIO ≥ 22 mmHg mais ≤ 34 mmHg au niveau de chaque œil, la meilleure acuité visuelle corrigée au moins à égale à 20/100 (équivalent Snellen), une asymétrie de la PIO ≤ 5 mmHg entre les deux yeux et une PIO susceptible d'être corrigée par monothérapie.

Les patients ont reçu soit LUMIGAN 0,1 mg/ml soit LUMIGAN 0,3 mg/ml à la posologie de 1 goutte par jour administrée le soir pendant 12 mois.

Critère de jugement principal : variation de la PIO à chaque temps de mesure (semaines 2 et 6, mois 3, 6, 9 et 12). Pour chaque visite, la PIO a été mesurée entre 7 et 9 heures (H0) du matin puis 4 (H4) et 8 heures (H8) après. A chaque temps de mesure, un test de non-infériorité a été effectué : LUMIGAN 0,1 mg/ml pouvait être considéré non-inférieur à LUMIGAN 0,3 mg/ml si la borne supérieure de intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements (LUMIGAN 0,1 mg/ml moins LUMIGAN 0,3 mg/ml) était inférieure au seuil de non-infériorité de 1,5 mmHg.

Résultats :

Un total de 561 patients a été randomisé (population ITT), dont 186 dans le groupe LUMIGAN 0,1 mg/ml et 187 dans le groupe LUMIGAN 0,3 mg/ml. La population PP comportait 558 patients dont 185 dans le groupe LUMIGAN 0,1 mg/ml et 187 dans le groupe LUMIGAN 0,3 mg/ml.

Dans la population PP, les changements de la pression intraoculaire par rapport à l'état initial ont varié en moyenne de - 5,6 mmHg à - 7,9 mmHg dans le groupe LUMIGAN 0,1 mg/ml et de - 5,9 mmHg à - 8,1 mmHg dans le groupe LUMIGAN 0,3 mg/ml.

A tous les temps de mesure (17 au total), la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de PIO entre les traitements a été inférieure à 1,5 mmHg.

Dans la population ITT, la non-infériorité de LUMIGAN 0,1 mg/ml à LUMIGAN 0,3 mg/ml a été démontrée pour 15 mesures sur 17.

Note : dans une autre analyse prévue au protocole, répondant aux exigences de la FDA, l'équivalence des traitements en termes de PIO a été démontrée : tous (17/17) les intervalles de confiance (95% ou 97,5%, sauf un point H4 semaine 2) étaient compris dans l'intervalle $\pm 1,5$ mmHg et 9 points sur 17 dans l'intervalle $\pm 1,0$ mmHg.

3.2. Tolérance

La tolérance a été analysée dans la population ITT.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un effet indésirable lié au traitement a été de 50,3% avec LUMIGAN 0,3 mg/ml et de 38,4% LUMIGAN 0,1 mg/ml. Le pourcentage de patients avec un effet indésirable oculaire a été significativement plus important avec LUMIGAN 0,3 mg/ml qu'avec LUMIGAN 0,1 mg/ml (50,3% vs 37,8%, $p = 0,016$) (voir tableau 1).

Tableau 1 : effets indésirables oculaires les plus fréquents liés au traitement ($> 2\%$)

	LUMIGAN 0,1 mg/ml N = 185	LUMIGAN 0,3 mg/ml N = 187
Total	37,8 %	50,3 %*
Hyperhémie conjonctivale	28,6 %	37,4 %
Irritation oculaire	3,8 %	1,6 %
Croissance des cils	3,8 %	3,2 %
Erythème des paupières	2,7 %	4,3 %
Prurit de l'œil	2,2 %	5,3 %
Kératite ponctuée	1,6 %	3,7 %
Œil sec	0,0 %	1,6 %
Sensation de corps étranger dans l'œil	0,0 %	2,1 %
Hyperpigmentation de l'œil (peau)	2,7 %	5,3 %

* : $p = 0,016$

L'effet indésirable oculaire le plus fréquent a été l'hyperhémie conjonctivale (28,6% des patients sous LUMIGAN 0,1 mg/ml et 37,4% sous LUMIGAN 0,3 mg/ml). Les autres effets indésirables oculaires n'ont pas été observés chez plus de 5,3% des patients et apparaissent moins fréquents avec LUMIGAN 0,1 mg/ml qu'avec LUMIGAN 0,3 mg/ml excepté l'irritation oculaire, toutefois, aucune analyse statistique n'a été réalisée sur ces résultats.

3.3. Conclusion

Dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, chez des patients atteints de glaucome ou d'hypertension intraoculaire (PIO ≥ 22 mmHg mais ≤ 34 mmHg au niveau de chaque œil), la non-infériorité de LUMIGAN 0,1 mg/ par rapport à LUMIGAN 0,3 mg/ml en termes de réduction de la PIO a été retrouvée à tous les temps de mesure de l'étude aux semaines 2 et 6 et aux mois 3, 6, 9 et 12.

Les effets indésirables liés au traitement ont été majoritairement oculaires et ont été observés de façon plus fréquente avec LUMIGAN 0,3 mg/ml qu'avec LUMIGAN 0,1 mg/ml (50,3% des patients vs 37,8%, $p = 0,016$). L'hyperhémie conjonctivale apparaît moins importante avec LUMIGAN 0,1 mg/ml, contrairement à l'irritation oculaire.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

LUMIGAN 0,1 mg/ml est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LUMIGAN 0,3 mg/ml.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Hormis les cas les plus graves où la chirurgie s'impose dès le diagnostic fait, la thérapeutique est d'abord médicale.

Le traitement chirurgical s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médical. Cependant, 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.

Le traitement médical est généralement 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 alfa-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénaliniques,
 - 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 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 inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres collyres hypotonisants sont prescrits :

- 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 non jugulables par un traitement topique, ce dernier peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. En effet, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

4.4. Population cible

On estime à 650.000 le nombre de patients traités pour un glaucome soit 2% des français âgés de plus de 40 ans et environ 400.000 le nombre de patients atteints de glaucome méconnu de fait de l'absence de signe fonctionnel évocateur avant un stade très tardif (source GTNDO – avril 2003).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%