



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

GANFORT 300 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre
Flacon de 3 ml (CIP : 375 741-3)

Laboratoires ALLERGAN France SAS

bimatoprost, timolol

liste I

Date de l'AMM européenne : 19/05/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

bimatoprost, timolol

1.2. Originalité

GANFORT ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

1.3. Indications

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.

1.4. Posologie

Posologie recommandée chez les adultes (y compris les sujets âgés)

La posologie recommandée est d'une goutte de GANFORT dans l'œil ou les yeux atteints(s) une fois par jour le matin.

Si une dose est omise, il convient d'administrer la dose suivante comme prévu. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).

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

Utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

GANFORT n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

GANFORT n'a été étudié que chez les adultes. En conséquence, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants ou les adolescents.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

S	Organes sensoriels
S01	Médicaments ophtalmologiques
S01E	Antiglaucomeux et myotiques
S01ED	Agents bêta-bloquants
S01ED51	Timolol, association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Associations fixes contenant un bêta-bloquant et une prostaglandine :

Timolol, latanoprost : XALACOM

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres collyres antiglaucomeux 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

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 4 études d'efficacité de phase III¹ réalisées chez des patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire :

- 3 études de supériorité ont comparé GANFORT à chacun de ses deux constituants, bimatoprost 0,03% (1x/j) et timolol 0,5% (2x/j), administrés en monothérapie, parmi lesquelles 2 avaient une durée de 3 mois avec une extension de 9 mois en aveugle (études 192024-018T et 192024-021T) et 1 une durée de 3 mois (étude 192024-504T) ;
- 1 étude de non-infériorité a comparé l'efficacité de GANFORT (1x/j) à l'administration conjointe du bimatoprost 0,03% (1x/j) et du timolol 0,5% (2x/j) présentés individuellement (étude 192024-026T).

Etude 192024-018T :

Il s'agit d'une étude randomisée, en double-aveugle pendant 3 mois et en simple aveugle pendant 9 mois, ayant comparé GANFORT (1x/j) au bimatoprost (1x/j) et au timolol (2x/j) en monothérapie. Les patients inclus (n=520) avaient une hypertonie intraoculaire ou un glaucome chronique à angle ouvert ou fermé avec iridotomie nécessitant un traitement bilatéral. Les patients étaient mal contrôlés par leur traitement habituel (PIO ≥ 18 mmHg à au moins un œil) ou naïfs de tout traitement (PIO ≥ 24 mmHg à au moins un œil). Les patients traités par bêta-bloquant dans les 6 mois précédant l'étude n'ont pas été inclus alors que les patients mal contrôlés par analogue de prostaglandine l'ont été. La PIO a été mesurée à H0, H2 et H8 aux 2^{ème} et 6^{ème} semaines et à 3 mois, et à H0 et H2 aux 9^{ème} et 12^{ème} mois.

Après 12 mois de traitement, le % de patients atteignant la valeur de PIO cible (<18 mmHg), ajusté sur l'épaisseur de la cornée, à tous les temps de mesure (critère principal de jugement) n'a pas été statistiquement différent entre l'association bimatoprost/timolol (61,7%) et le bimatoprost en monothérapie (57,4%). La réduction moyenne de la PIO a été supérieure dans le groupe traité par l'association par rapport au groupe bimatoprost pour 6 mesures sur 9.

¹ Voir l'EPAR sur www.emea.eu.int

Versus timolol, l'association s'est montrée supérieure à celui-ci sur le % de patients atteignant la valeur de PIO cible (<18 mmHg), ajusté sur l'épaisseur de la cornée, à tous les temps de mesure (48,5% sous timolol) et sur la réduction moyenne de la PIO à tous les temps de mesure.

Etude 192024-021T :

Le protocole de cette étude était similaire à celui de l'étude 192024-018T, 541 patients ont été inclus. Le critère principal de jugement était la réduction moyenne de la PIO.

A tous les temps de mesure sauf un, la différence entre l'association bimatoprost/timolol et le bimatoprost a été non statistiquement significative. A tous les temps de mesure sauf un, l'association bimatoprost/timolol a été supérieure au timolol en monothérapie.

Etude 192024-504T :

Cette étude était randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 3 mois et a inclus 458 patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou fermé avec iridotomie ou de glaucome pigmentaire, nécessitant un traitement bilatéral et avec une PIO élevée dans un œil ou les deux yeux sous bêta-bloquant seul.

Après 3 mois de traitement, aucune différence n'a été observée entre l'association bimatoprost/timolol et le bimatoprost en monothérapie sur la réduction de la PIO diurne (moyenne des PIO à H0, H2 et H8) mesurée aux semaines 2, 6 et 12. Versus timolol en monothérapie, l'association s'est montrée supérieure à celle-ci à tous les temps de mesure.

Etude 192024-026T :

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 3 semaines, ayant comparé l'association bimatoprost/timolol à l'administration conjointe de bimatoprost et de timolol. L'étude a comporté également un groupe témoin bimatoprost. Les patients inclus (n=445) avaient un glaucome chronique à angle ouvert ou fermé avec iridotomie ou un glaucome pigmentaire ou une hypertonie intraoculaire nécessitant un traitement bilatéral. Les patients devaient être naïfs de tout traitement et avoir une PIO comprise entre 24 mmHg et 34 mmHg à chaque œil et une différence entre les 2 yeux ≤5 mmHg.

Le critère principal de jugement était la PIO moyenne entre les deux yeux mesurée à H0, H2 et H8. L'association bimatoprost/timolol était considérée comme non-inférieure à l'administration conjointe de bimatoprost et de timolol si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les groupes était inférieure à 1 mmHg pour au moins 2 temps de mesure sur les 3 et inférieure à 1,5 mmHg pour les 3 temps de mesure à la 3^{ème} semaine de traitement.

Résultats :

Valeur moyenne de PIO entre les 2 yeux (mmHg)* :

Visites		GANFORT N = 178	Bimatoprost + timolol N = 177	Bimatoprost N = 90	GANFORT vs bimatoprost + timolol	GANFORT vs bimatoprost
					Différence, IC95%	Différence, IC95%
J0	H0	26,2	26,4	26,2	-	-
	H2	24,9	25,2	25,1	-	-
	H8	23,7	23,9	23,8	-	-
Semaine 3	H0	16,5	15,8	17,7	0,60 [-0,08 ; 1,28]	-1,15 [-1,97 ; -0,32]
	H2	16,2	15,5	16,8	0,61 [-0,07 ; 1,29]	-0,52 [-1,34 ; 0,30]
	H8	15,4	15,5	16,8	-0,15 [-0,80 ; 0,51]	-1,32 [-2,12 ; -0,52]

*Résultats sur la population ITT

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les groupes GANFORT et l'administration conjointe de bimatoprost et timolol était inférieure à 1 mmHg pour 1 temps de mesure sur les 3 et inférieure à 1,5 mmHg pour les 3 temps de mesure à la 3^{ème} semaine de traitement.

Les résultats sur la population *per protocole* ont été similaires.

Bien que la non-infériorité n'ait pas été strictement démontrée selon le protocole, la non-infériorité peut être conclue si l'on applique le critère habituellement retenu (seuil de non-infériorité de 1,5 mmHg).

3.2. Effets indésirables/sécurité

Au cours des essais cliniques, l'effet indésirable le plus fréquent a été une hyperémie oculaire (26%).

Les autres effets indésirables fréquents ($>1/100$ à $<1/10$) liés au traitement ont été : des atteintes oculaires (irritation, sécheresse oculaire, érosion de la cornée, kératite ponctuée superficielle, douleur oculaire, photophobie, ...), une hyperpigmentation palpébrale.

3.3. Conclusion

Dans 3 études de phase III, randomisées, en double-aveugle, réalisées chez des patients atteints de glaucome (glaucome à angle ouvert ou fermé avec iridotomie, glaucome pigmentaire) ou d'hypertension intraoculaire, mal contrôlés par leur traitement habituel ou naïfs de tout traitement, l'association bimatoprost/timolol (1x/j) a été comparée au bimatoprost (1x/j) et au timolol (2x/j) en monothérapie. Les résultats n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative entre l'association bimatoprost/timolol et le bimatoprost sur la baisse de la PIO après 3 ou 12 mois de traitement. Sur ce même critère, l'association bimatoprost/timolol a été supérieure au timolol.

Dans une 4^{ème} étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 3 semaines, réalisée chez 445 patients atteints de glaucome (glaucome à angle ouvert ou fermé avec idotomie, glaucome pigmentaire) ou d'hypertension intraoculaire, naïfs de tout traitement, l'association bimatoprost/timolol (1x/j) a été non-inférieure à l'administration conjointe de bimatoprost (1x/j) et de timolol (2x/j) présentés individuellement, sur la baisse de la PIO, selon le critère de non-infériorité habituellement requis (seuil de non-infériorité de 1,5 mmHg).

Au cours des essais cliniques, l'effet indésirable le plus fréquent a été une hyperémie oculaire (26%).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le glaucome est une affection sévère pouvant entraîner la cécité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de la maladie.

Intérêt de santé publique :

Le glaucome chronique à angle ouvert et l'hypertension intraoculaire sont des situations cliniques qui constituent un fardeau de santé publique modéré y compris pour la sous-population de patients concernés (nécessitant un traitement de seconde intention).

Améliorer la prise en charge de l'hypertension intraoculaire et du glaucome fait partie des objectifs du GTNDO² et constitue donc un besoin important de santé publique. Toutefois, pour cette spécialité, association fixe de deux traitements antiglaucomeux existants, il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité par rapport à l'administration conjointe de ces deux traitements en raison notamment de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'observance avec GANFORT. Cette spécialité n'apporte donc pas de réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité GANFORT

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques. Ce médicament est un médicament de seconde intention.

Le service médical rendu par GANFORT est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

GANFORT (association fixe bimatoprost/timolol) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique du glaucome chronique à angle ouvert :

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.

Dans la majorité des cas, le traitement chirurgical tire ses indications de l'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, 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 :
 - bêta-bloquants,
 - agonistes alpha-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénaliniques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - prostaglandines.

² GTNDO : Groupe Technique de définition des Objectif (Direction générale de la santé)

Les collyres bêta-bloquants et les analogues de prostaglandines peuvent être prescrits en première intention. Les bêta bloquants présentent l'avantage d'exister sous forme de collyres sans conservateurs, ce qui n'est pas le cas des analogues de prostaglandines.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants sans dépasser, en règle, une trithérapie.

Dans le cadre d'une bithérapie, les analogues de prostaglandines et les bêta-bloquants peuvent être associés si l'un ou l'autre se sont révélés inefficaces en monothérapie de première intention.

Les autres collyres hypotonisants sont prescrits :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêta-bloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines lorsque ceux-ci n'ont pas eu 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

La population cible est définie par les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.

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).

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer le nombre de patients relevant des indications de GANFORT telles que définies dans l'AMM. Selon les données de prescription (IMS), environ 22% des patients atteints de glaucome seraient traités par une monothérapie de seconde intention et 30% à 40% par une association comportant un bêta-bloquant.

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 indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%