

61° Convegno S.O.L.
Società Oftalmologica Lombarda
Brescia 15-16 dicembre 2006

Sabato 16.12.2006 - II[^] sessione

Terapia del glaucoma: associazioni
farmacologiche fisse

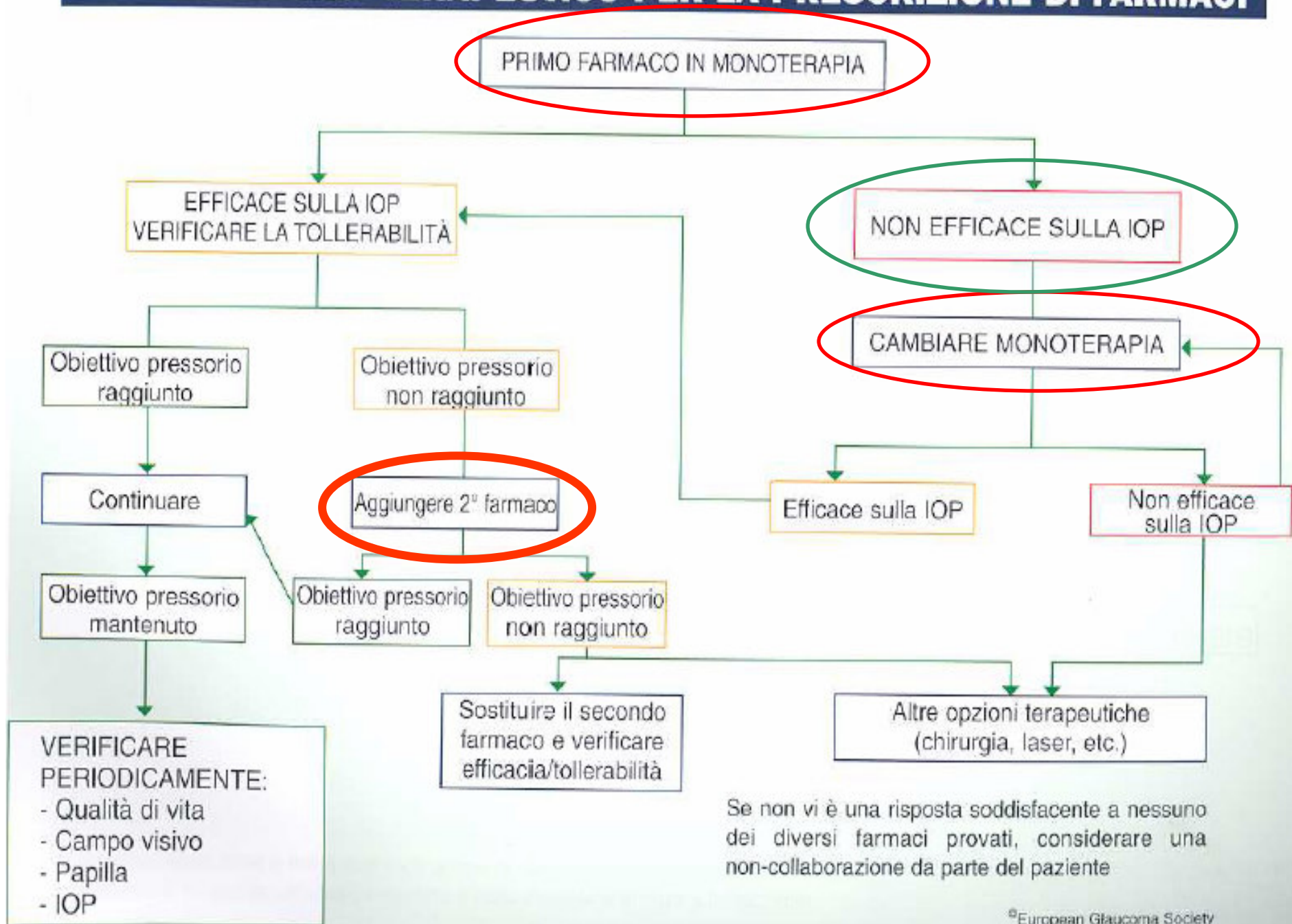
**Una nuova associazione fissa
Travoprost-Timololo**

Enrico Martini

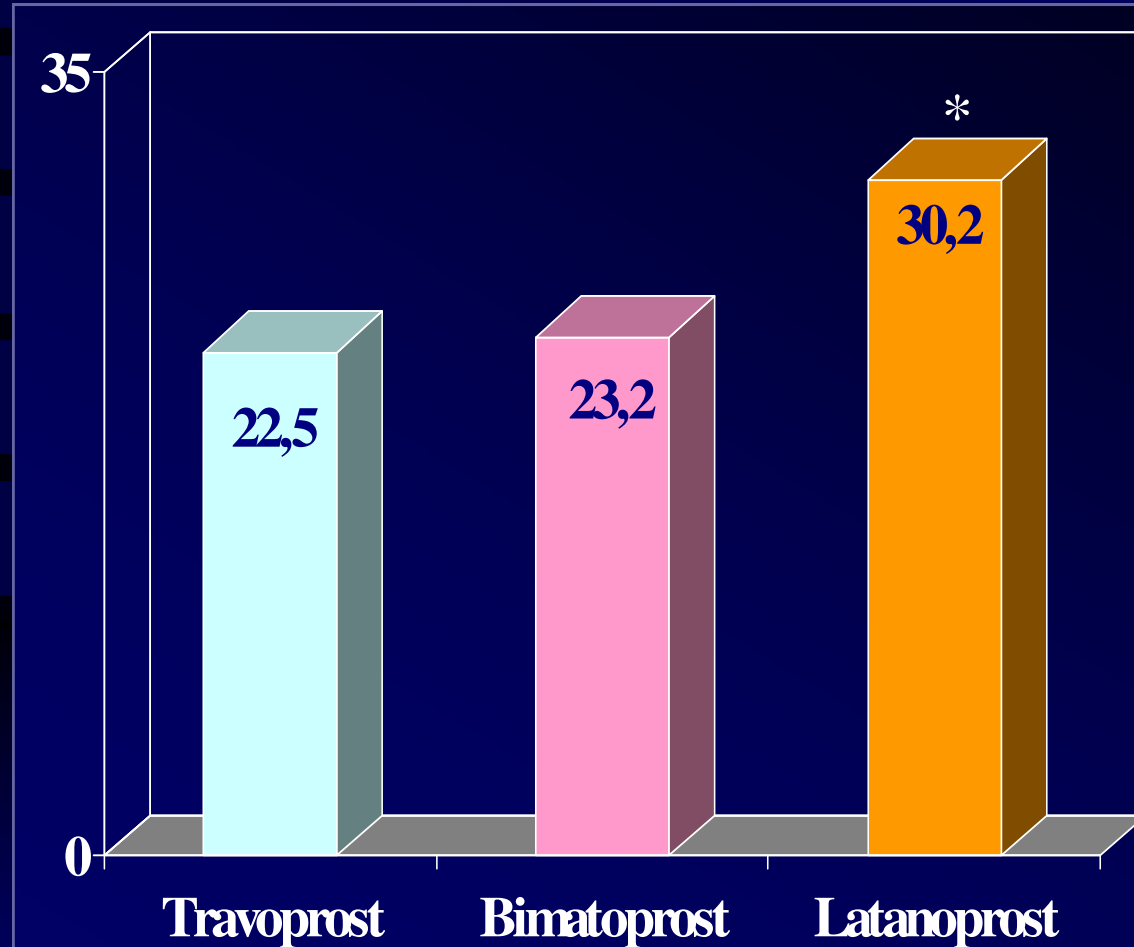
DuoTrav ®

Combinazione fissa
Travoprost-Timololo

VIII - PERCORSO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE DI FARMACI



Quanti pazienti necessitano di terapia aggiuntiva?



% di pazienti che ha richiesto 1 o più farmaci aggiuntivi entro 12 mesi (N° 13.171)

* $p > 0,0001$ vs Travoprost & bimatoprost

Robin ,Covert : adjunctive glaucoma therapy use associated with Travoprost, bimatoprost & latanoprost. Curr. Med. Res. Vol. 22, N°5 2006

Quanti pazienti necessitano di terapia aggiuntiva?

- **Ocular Hypertension Treatment Study [1.636 pazienti]**
 - Pressione target = **20%**
 - A 60 mesi, il **49%** dei pazienti aveva bisogno di 2 o più farmaci per raggiungere la pressione target
- **Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study [307 pazienti]**
 - Dopo i primi 2 anni, **> 75%** dei pazienti ha avuto bisogno di 2 o più farmaci per raggiungere la pressione target

Algoritmo dei trattamenti attualmente disponibili - Scelte*

- 12 Betagonisti + 7 Prostaglandinici + 7
Agonisti di X + 7

Quali farmaci associare ?

Come associarli ?

56,159 modi di raggiungere la massima
terapia medica tollerata

* Editorial; "56,000 Ways to Treat Glaucoma" T. Realini, R. Fechtner, Ophthalmology
Nov. 11, 2002

Considerazioni Importanti per il controllo della IOP

- Mean IOP
 - Tradizionalmente considerata la variabile più importante
- Peak IOP
 - I pazienti con la peak IOP più bassa hanno dimostrato un più basso livello di progressione del danno¹
- Fluttuazione della IOP
 - I pazienti con le minori variazioni giornaliere della IOP hanno dimostrato un minore rischio di progressione del danno²

¹ AGIS 2000

² Asrani 2000

Quando è necessaria la terapia di associazione: quali farmaci ?

- Per massimizzare l'efficacia:
 - Scegliere i farmaci più efficaci
 - Scegliere farmaci con meccanismi d'azione complementari
 - Scegliere farmaci con profili di sicurezza e tollerabilità favorevoli

I farmaci più efficaci secondo l'EGS

EGS

	β -bloccanti	α -2 agonisti selettivi (Brimonidina)	Derivati delle Prostaglandine Prostamidi	Inibitori dell'anidrasa carbonica topici	Pilocarpina	Dipivefrina Epinefrina
Efficacia ipotonizzante	+++ 20-25%	++ / +++ 20-25%	++++ (*) 25-30%	+ / ++ 15-20%	+++ 20-25%	+ / ++ 15-20%
Gosto	+	++	+++	++	+	+
Frequenza delle instillazioni	1-2 volte al dì	2-3 volte al dì	1 volta al dì (*)	2-3 volte al dì	3-4 volte al dì	2-3 volte al dì
Tollerabilità locale	+++	++	++ to +++	+to+++	++to+++	+++
Allergia locale	+/-	++	+/-	+/-	+/-	++
Preparazioni disponibili senza conservanti	Si	No	No	No	Si	No
Iperemia congiuntivale	+/-	+ to ++	+ to ++	-	-	-
Ipertricosi	-	-	+ to +++	+/-	+/-	++ to +++
Pigmentazione iridea	+/-	-	++ to +++	-	-	-
Uveiti	-	-	+ to +++	-	-	-
Edema Maculare Cistoide	-	-	+ to +++	-	-	-
Edema corneale	-	-	-	+/-	-	-
Riattivazione di cheratite erpetica	-	-	+/-	-	-	++
Miosi	-	-	-	+/-	+++	-
Effetti sistemici:						
Ipotensione/Bradiparitmia	+	-	-	-	-	-
Iperensione/Tachicardia	-	-	-	-	-	+
Broncostrizione	+++	-	-	-	++	-
Iperlipidemia	+++	-	-	-	-	-
Aumento delle cadute acci- dentali normali per l'età	++	-	-	-	-	-
Apnea (nell'infanzia)	-	++	-	-	-	-
Stanchezza/sonnolenza/affaticamento	++	+++	-	-	-	-
Bocca asciutta	+/-	+ to +++	-	-	-	-

Note

*) Unoprostone: 2 volte al dì, 20% di efficacia ipotonizzante
È stata usata una scala da 0 (minimo) a ++++ (massimo)

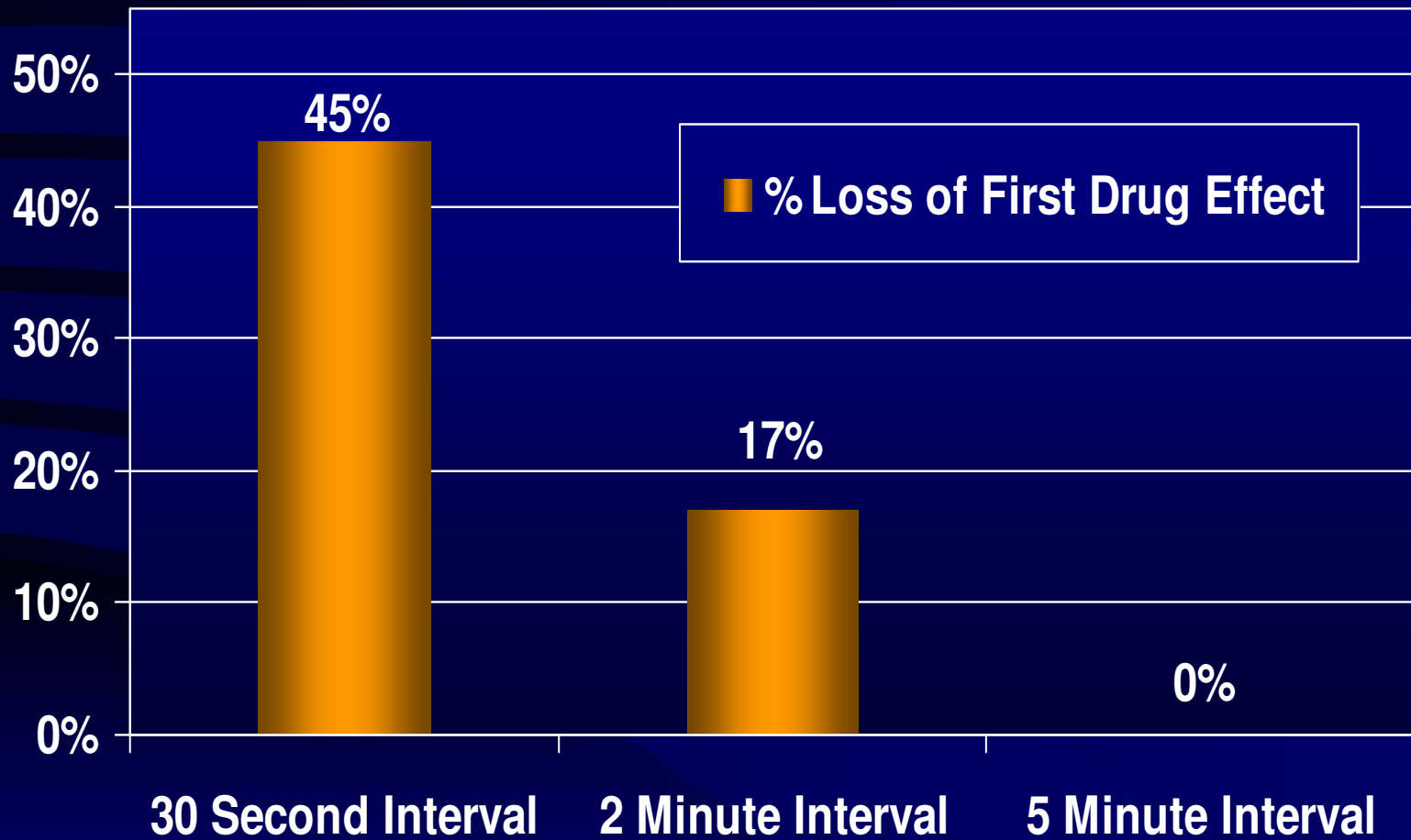
Quando è necessaria la terapia di associazione: come somministrarli ?

- Combinazioni estemporanee o concomitanti
- Combinazioni Fisse

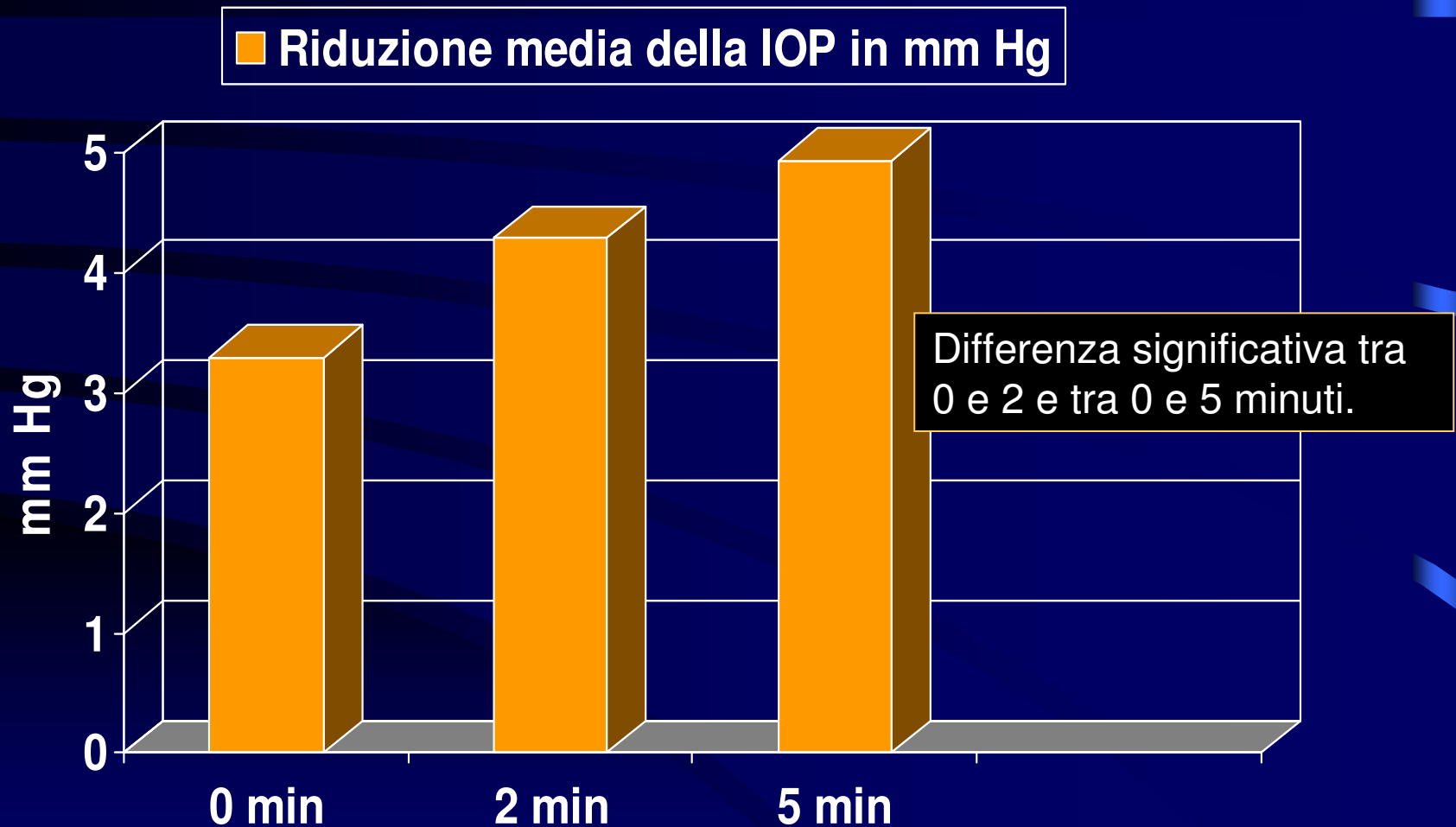
Vantaggi associazione concomitante

- Rispetto della farmacocinetica dei singoli farmaci
- Nessun problema di compatibilità fisica o chimica (solventi, pH etc.)
- Possibilità di modulare separatamente i singoli componenti

Effetto wash-out

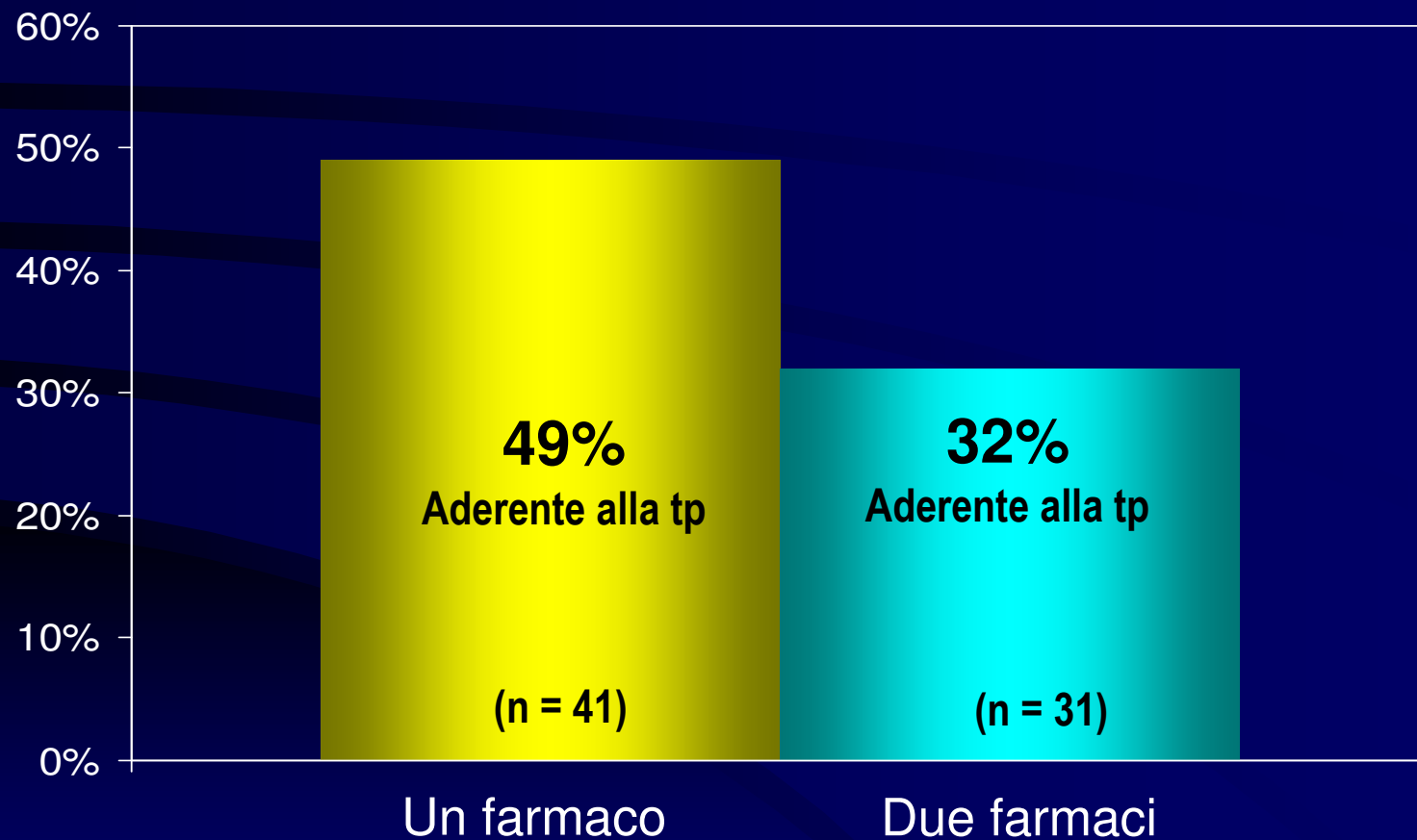


L'intervallo tra le somministrazioni influenza la IOP



Serle J, Toor A, Fahim M, Polikoff L, Ellison J. The effect of varying dosing intervals on the efficacy of intraocular pressure lowering drugs, *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: ARVO e-abstract 974.

Compliance alla terapia medica del glaucoma



L'aggiunta di un secondo farmaco riduce la compliance e altera la somministrazione anche del primo farmaco

Does Adjunctive Glaucoma Therapy Affect Adherence to the Initial Primary Therapy?

Alan L. Robin, MD,¹ David Covert, MBA²

(continuous) and Wilcoxon signed rank tests (categorical).

Results: The mean age of the population using second-line therapy was 68.3 ± 14.5 years (range, 4–97), and 56% were female. In this population of 1784 patients who used 2 different ocular-hypotensive medications, mean refill intervals for latanoprost were 40.6 ± 21.8 days before the addition of a second drug and 47.4 ± 24.4 days after the addition of a second drug, with a mean increase of 6.7 ± 25.6 days. For 22.9% (409/1784) of patients, the interval was increased by >2 weeks ($P < 0.0001$). The mean refill interval was longer than that for the 3146 patients who continued on latanoprost monotherapy, which was 41 ± 24 days.

Conclusions: This statistically and clinically significant increase in refill intervals may affect intraocular pressure control. We suggest that, when adding a second drug, physicians need to consider the possible impact on the patient's adherence to the first drug. *Ophthalmology* 2005;112:863–868 © 2005 by the American Academy of Ophthalmology.

Quando è necessaria la terapia di associazione: come somministrarli ?

Associazioni fisse:

- Maggiore comodità e semplicità (no confusione!)
- La compliance del paziente può migliorare (specie in monosomministrazione)
- Diminuisce il rischio di washout/diluizione che c'è quando un secondo farmaco viene somministrato in concomitanza al primo
- Il paziente è meno sottoposto all'esposizione cronica dei conservanti potenzialmente dannosi

Associazione fissa Travoprost 0.004% / Timololo 0.5%

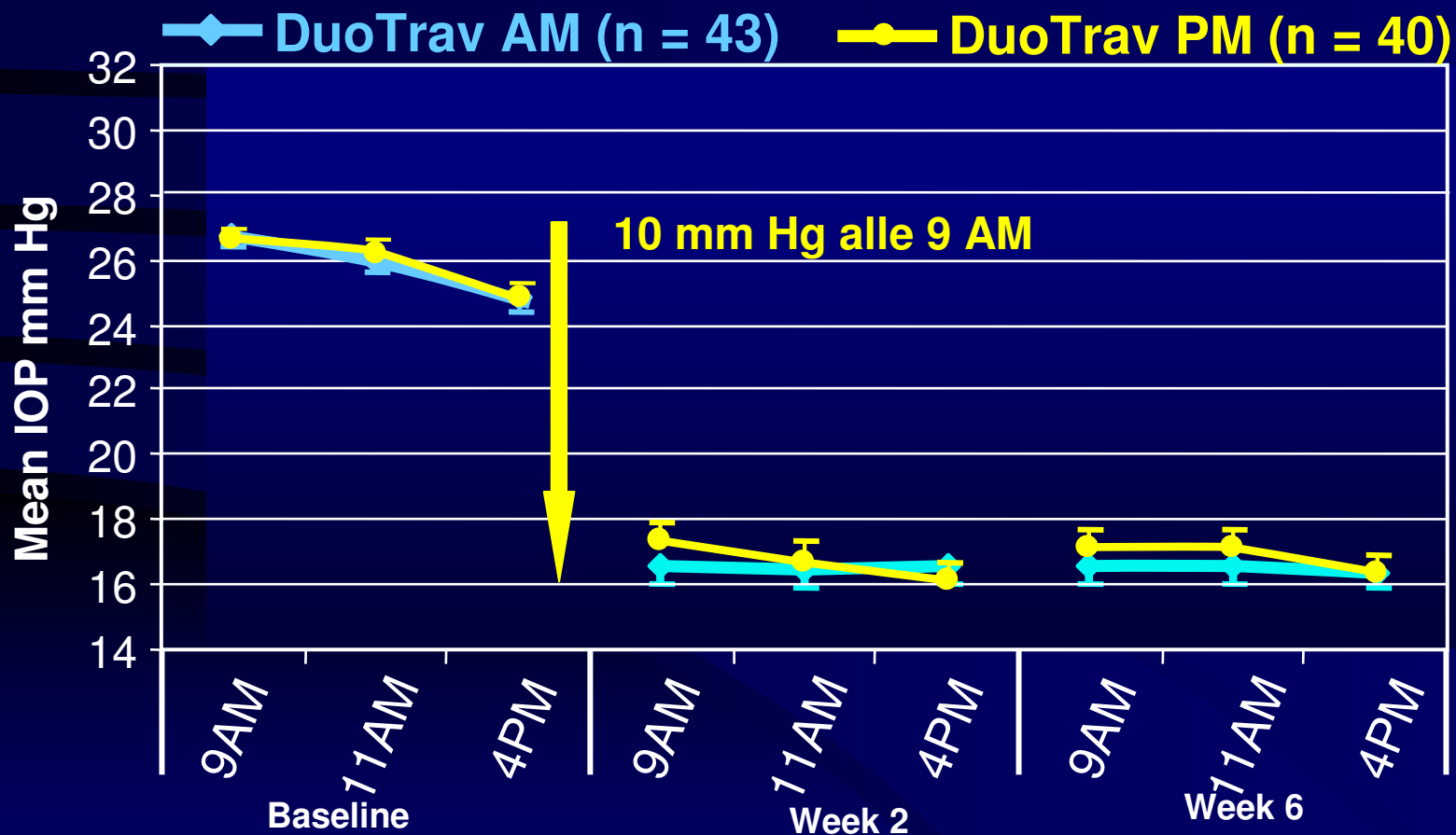
Gli studi clinici registrativi hanno permesso il riconoscimento di alcune caratteristiche innovative per le combinazioni fisse

- Approvazione per OHT
- Uso sia dopo Betabloccanti che **Prostaglandine** (superiorità)
- Indicazioni approvate AM & PM
- Nessuna limitazione alla conservazione

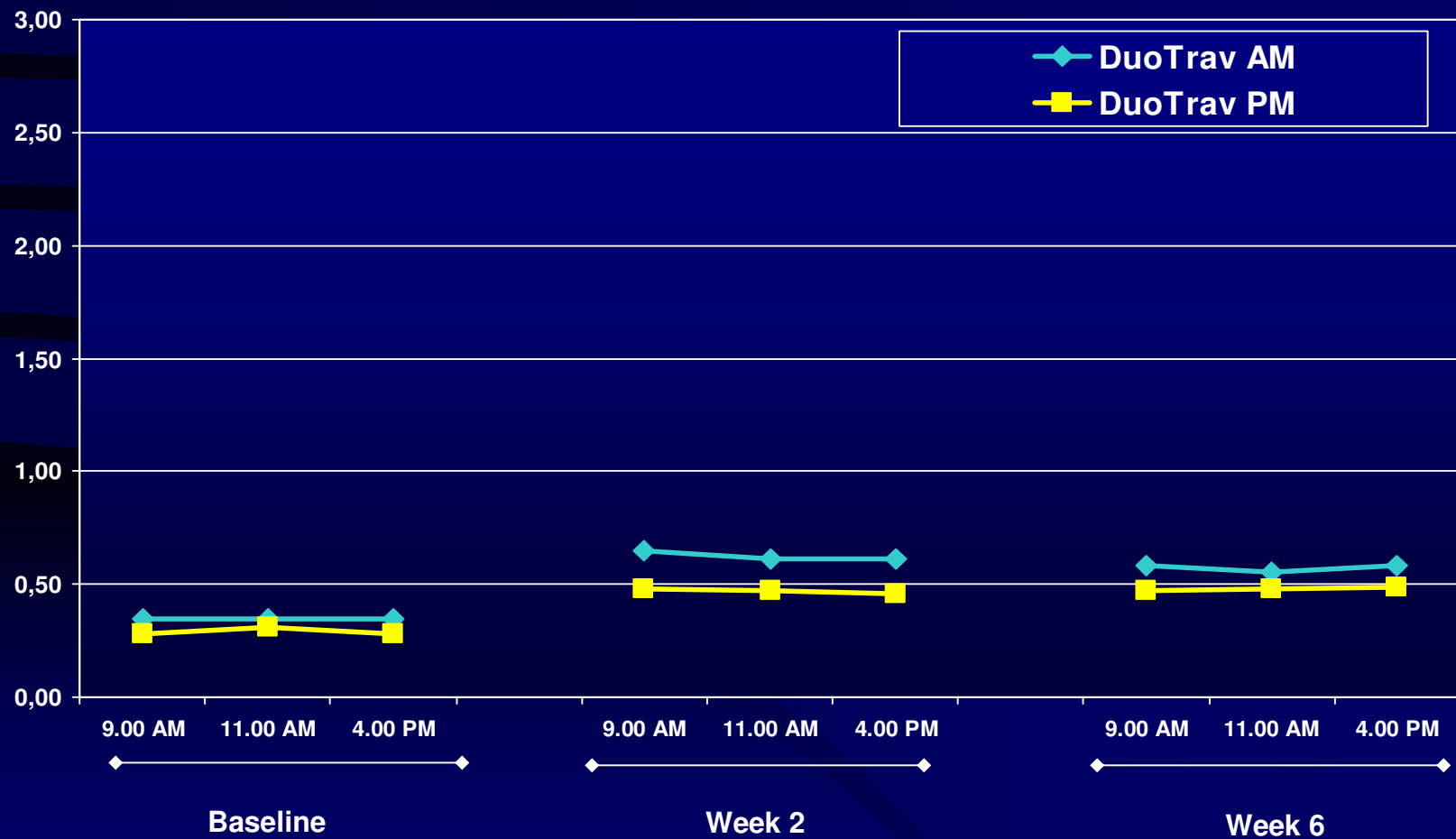
Associazione fissa Travoprost 0.004% / Timololo 0.5%: somministrazione AM vs PM

- DuoTrav (AM) n = 48
- DuoTrav (PM) n = 44
- Baseline IOP 9 AM \geq 24 mm Hg,
11 AM \geq 21 mm Hg, 4 PM \geq 21 mm Hg
- Visite
 - Screen, Elegibilità, 2 e 6 settimane
 - IOP misurata alle 9 AM, 11 AM, & 4 PM

Confronto tra somministrazione mattutina e serale



Valutazione dell'iperemia congiuntivale

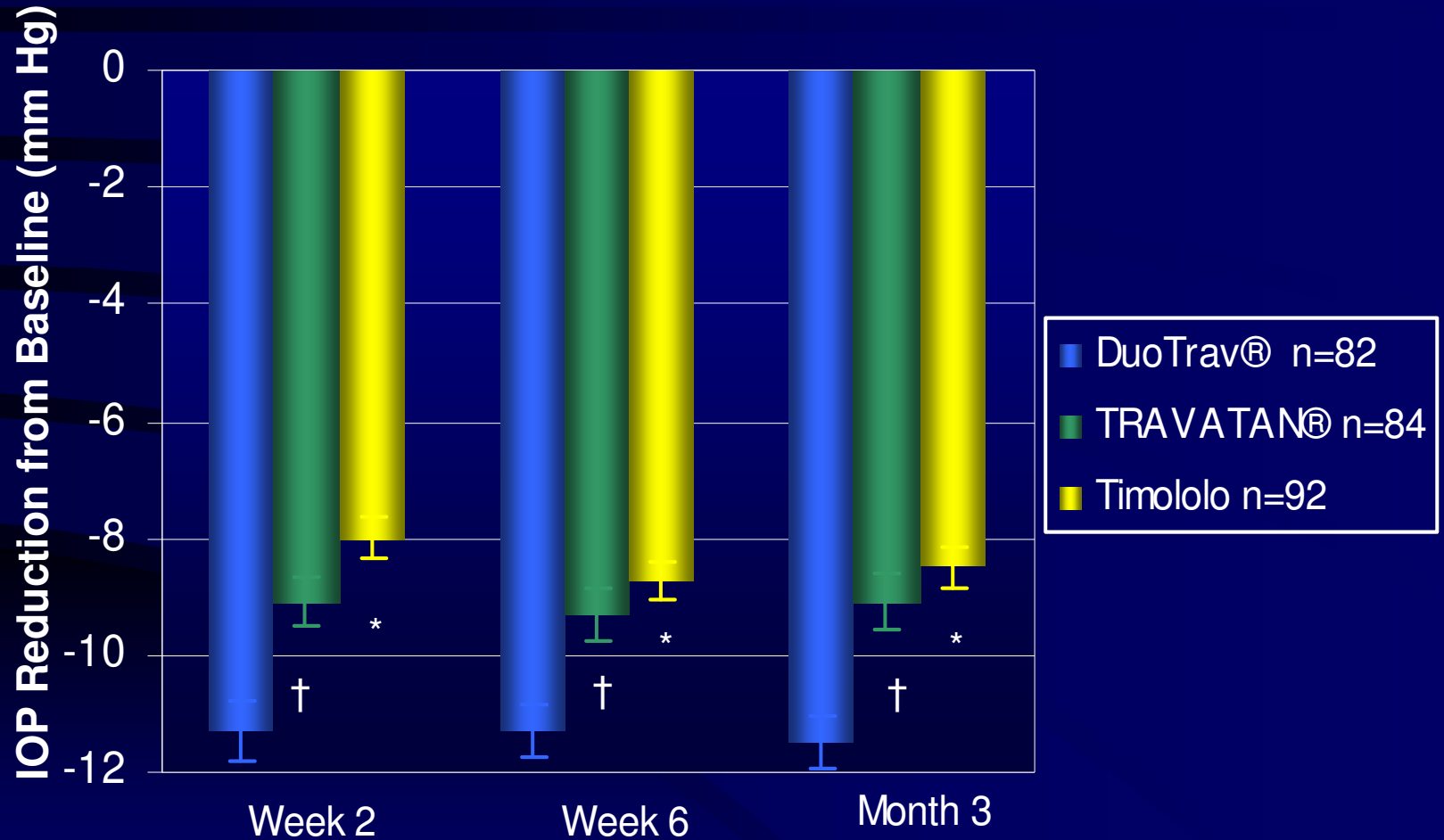


Associazione fissa Travoprost 0.004% / Timololo 0.5%: confronto con i singoli componenti

- DuoTrav[®] (QD-AM) n = 85
 - TRAVATAN[®] (QD-PM) n = 86
 - Timololo 0.5% (BID) n = 92
- Baseline IOP 8 AM \geq 26, 10 AM \geq 24,
4 PM \geq 22 mm Hg
- Visite
- Screen, Elegibilità, 2 e 6 settimane, 3 mesi
 - IOP misurata alle 8 AM, 10 AM, & 4 PM

Risultati

Riduzione dalla baseline – 8AM



* $P < 0.05$ DuoTrav vs. Timololo

† $P < 0.05$ DuoTrav vs. TRAVATAN®

Barnebey H, Orengo-Nania S, Flowers BE, et al. The safety and efficacy of Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:1-7..

The Safety and Efficacy of Travoprost 0.004%/ Timolol 0.5% Fixed Combination Ophthalmic Solution

HOWARD S. BARNEBEY, MD, SILVIA ORENGO-NANIA, MD, BRIAN E. FLOWERS, MD,
JOHN SAMPLES, MD, SUSHANTA MALICK, PhD, THERESA A. LANDRY, PhD,
AND MICHAEL V. W. BERGAMINI, PhD

with a significant decrease in mean IOP at seven of the nine study visits ($P \leq .05$). The adverse event profile for Trav/Tim was comparable to Trav or Tim alone.

• **CONCLUSIONS:** Over the 3 months of treatment, Trav/Tim produced clinically relevant IOP reductions in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension that were greater than those produced by either Trav or Tim alone. The clinical results that Trav/Tim was safe and well tolerated with an incidence of adverse events was comparable to the results of Trav or Tim alone. Trav/Tim provides both more effective IOP reduction than its components and the benefits of once-daily dosing. (Am J Ophthalmol 2005;140:1-7. © 2005 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

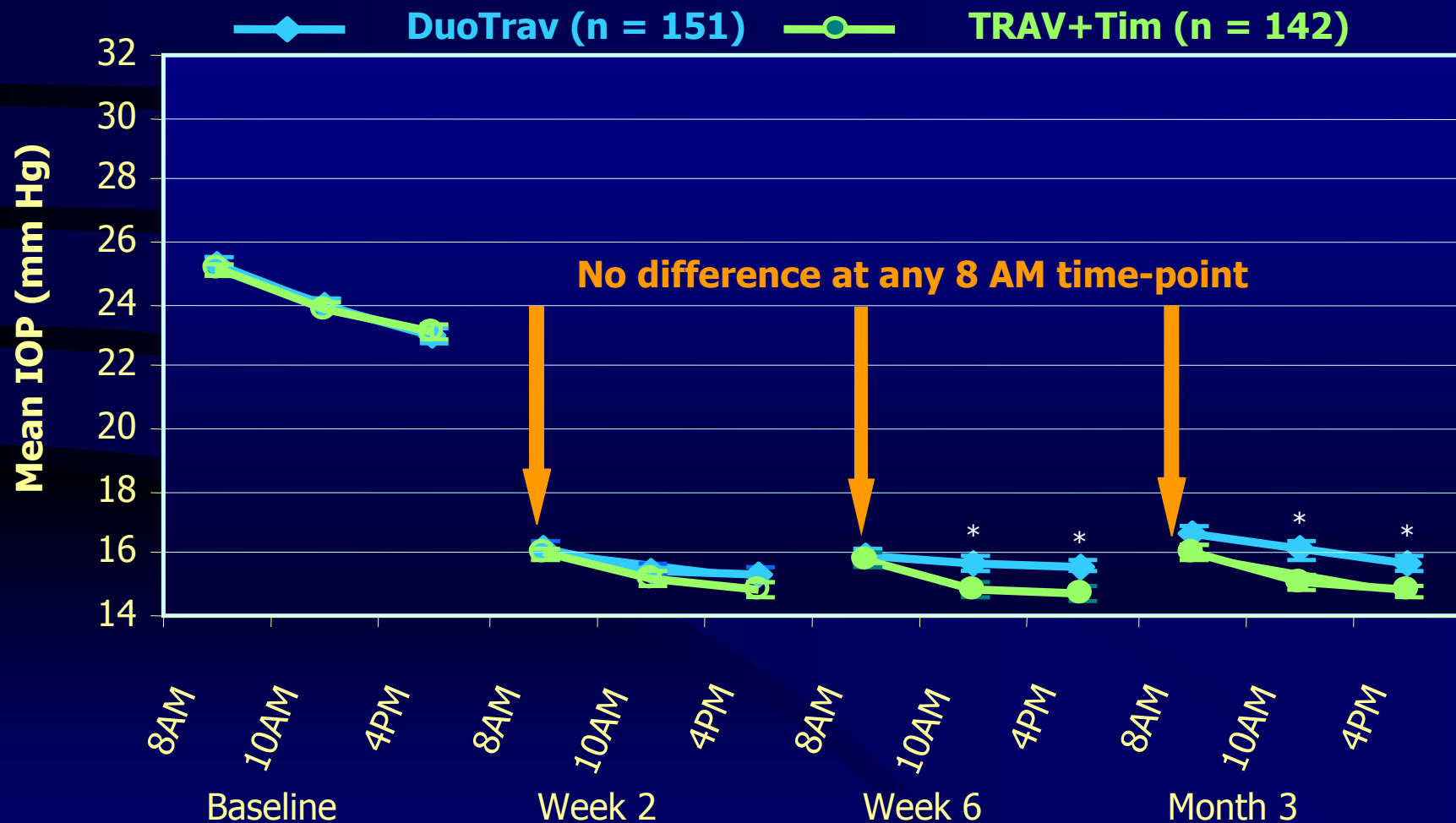
AJO, 2005

Associazione fissa Travoprost 0.004% / Timololo 0.5%:

confronto con la corrispondente combinazione
non fissa - 1

- DuoTrav[®]: 151
- TRAV-TIM: 142
- Baseline IOP 8 AM \geq 22 mm Hg
- 1 mese di wash out
- Visite
 - Screen, 2 visite di elegibilità, 2 e 6 settimane, 3 mesi
 - IOP misurata alle 8 AM, 10 AM, e 4 PM

Risultati: riduzione IOP

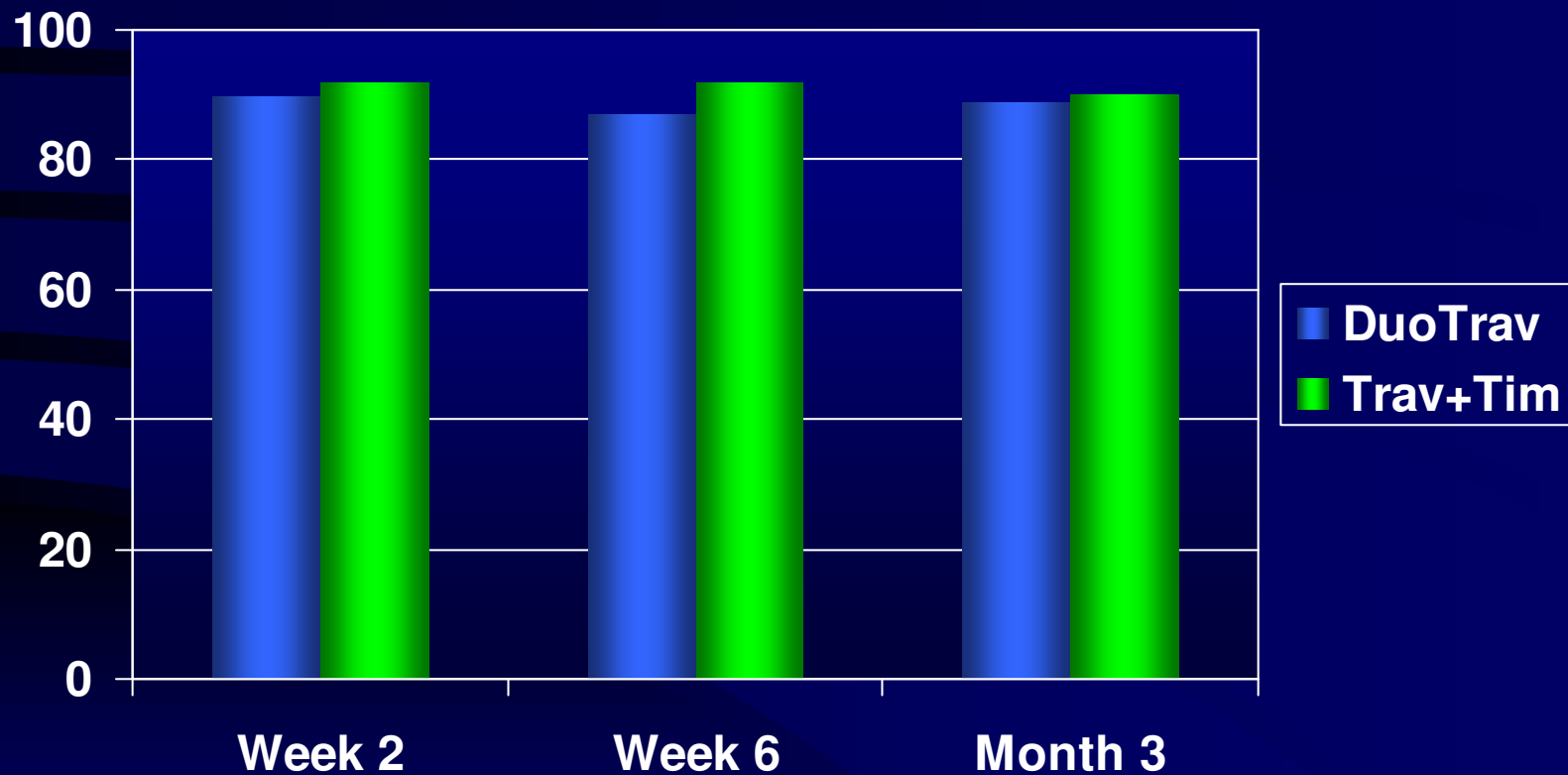


Hughes BA, Bacharach J, Craven ER, et al. A three-month, multicenter, double-masked, study of the safety and efficacy of Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% ophthalmic solution compared to Travoprost 0.004% ophthalmic solution and Timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2005;14:392-9

* $P < 0.05$ DuoTrav vs. TRAV-TIM

Risultati: Responders

% pazienti con IOP \leq 18 mmHg



Hughes BA, Bacharach J, Craven ER, et al. A three-month, multicenter, double-masked, study of the safety and efficacy of Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% ophthalmic solution compared to Travoprost 0.004% ophthalmic solution and Timolol 0.5% does concomitantly in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. In press.

A Three-Month, Multicenter, Double-Masked Study of the Safety and Efficacy of Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% Ophthalmic Solution Compared to Travoprost 0.004% Ophthalmic Solution and Timolol 0.5% Dosed Concomitantly in Subjects With Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension

Bret A. Hughes, MD, Jason Bacharach, MD,† E. Randy Craven, MD,‡ Martin B. Kaback, MD,§ Sushanta Mallick, PhD,¶ Theresa A. Landry, PhD,¶ and Michael V. W. Bergamini, PhD¶*

Conclusions: A fixed combination of travoprost 0.004% and timolol 0.5% produced clinically relevant IOP reductions in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension that were comparable to concomitant therapy with its components. Safety and tolerability of the fixed combination were also equivalent to concomitant therapy. Travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination offers IOP reduction equivalent to concomitant therapy, with potential benefits that include convenience (fewer bottles and drops per day), improved compliance, cost savings (based on fewer co-payments), and elimination of potential washout effects.

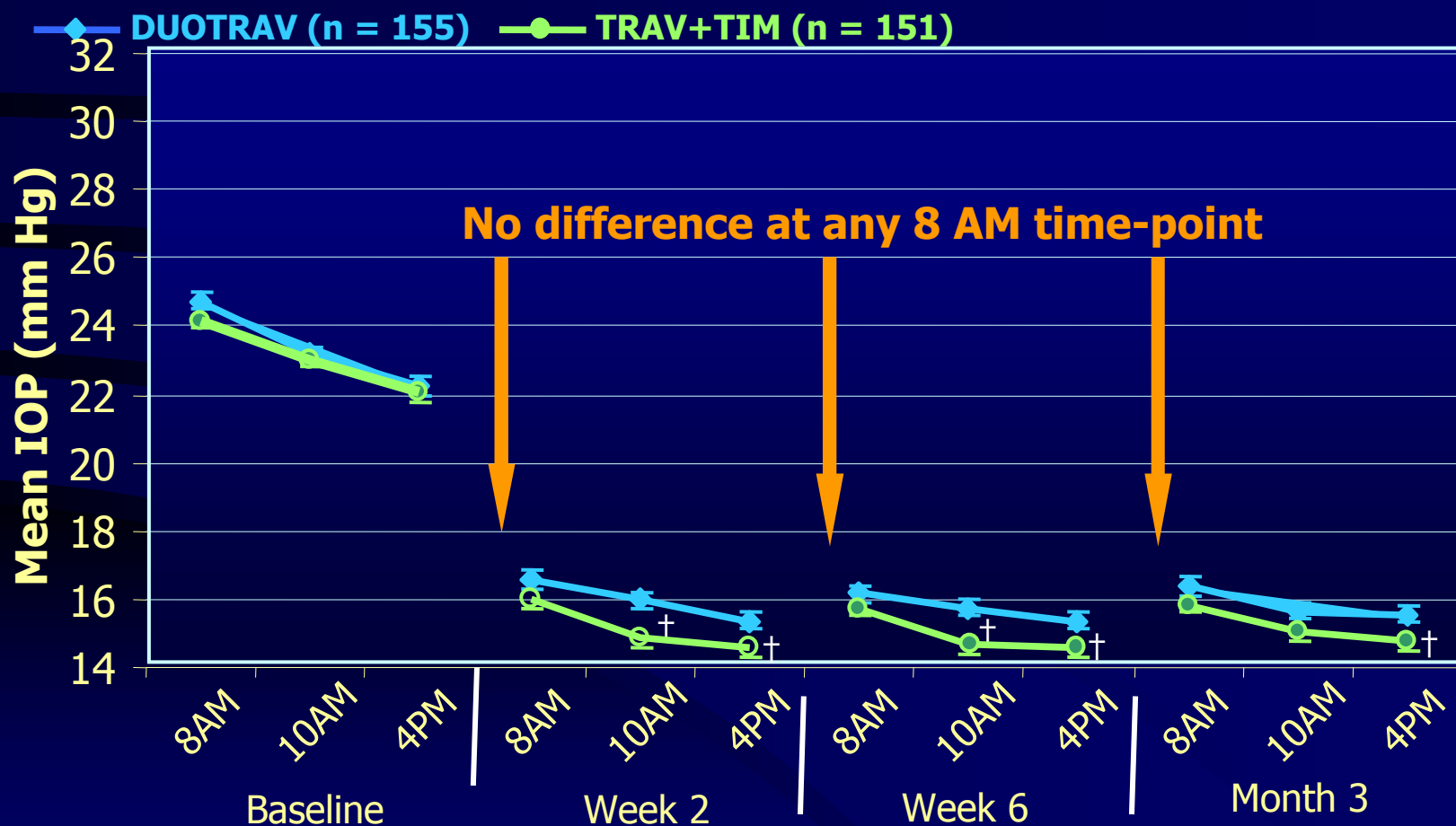
Key Words: β -blocker, compliance, glaucoma, prostaglandin, timolol, travoprost

(J Glaucoma 2005;14:392–399)

Associazione fissa Travoprost 0.004% / Timololo 0.5%: confronto con la corrispondente combinazione non fissa - 2

- DuoTrav (QD-AM): 155
 - Timolol 0.5% (QD- AM) + TRAVATAN® Solution (QD-PM): 148
 - Timolol (BID): 78
-
- Baseline IOP 8 AM \geq 22 mm Hg
 - Wash out da 5 a 28 giorni
 - Visite
 - Screen, Elegibilità, 2 e 6 settimane, 3 mesi
 - IOP misurata alle 8 AM, 10 AM, e 4 PM

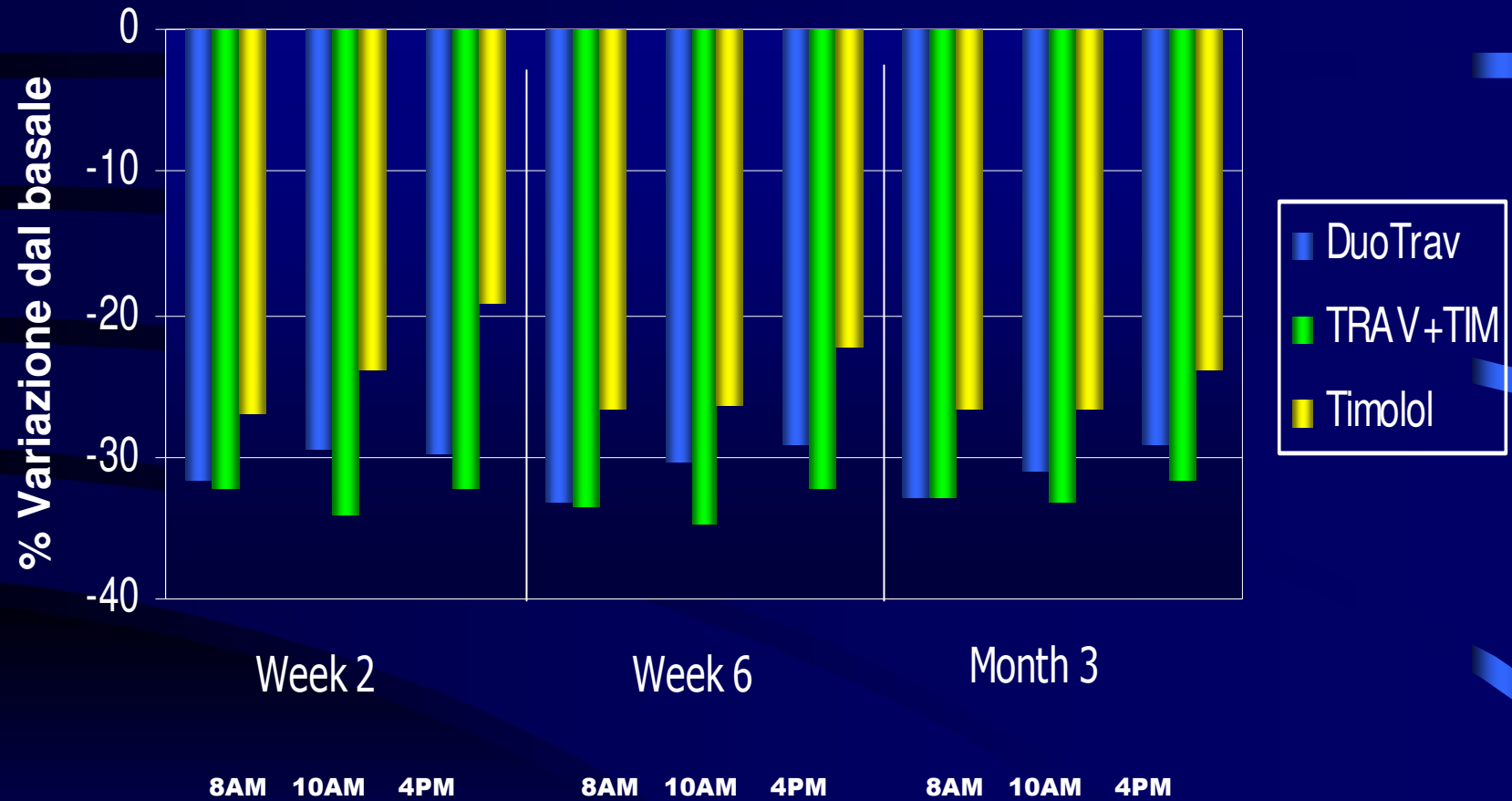
Risultati



† $P < 0.05$ Trav+Tim vs. TRAV-TIM

Schuman JS, Katz GJ, Lewis RA, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:242-250.

Risultati



Schuman JS, Katz GJ, Lewis RA, et al. Efficacy and safety of a fixed combination of Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:242-250.

Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% Ophthalmic Solution Once Daily for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension

JOEL S. SCHUMAN, MD, GREGORY J. KATZ, MD, RICHARD A. LEWIS, MD,
J. CHARLES HENRY, MD, SUSHANTA MALLICK, PhD, DAVID T. WELLS, BSN,
E. KENNETH SULLIVAN, PhD, THERESA A. LANDRY, PhD,
MICHAEL V.W. BERGAMINI, PhD, AND STELLA M. ROBERTSON, PhD

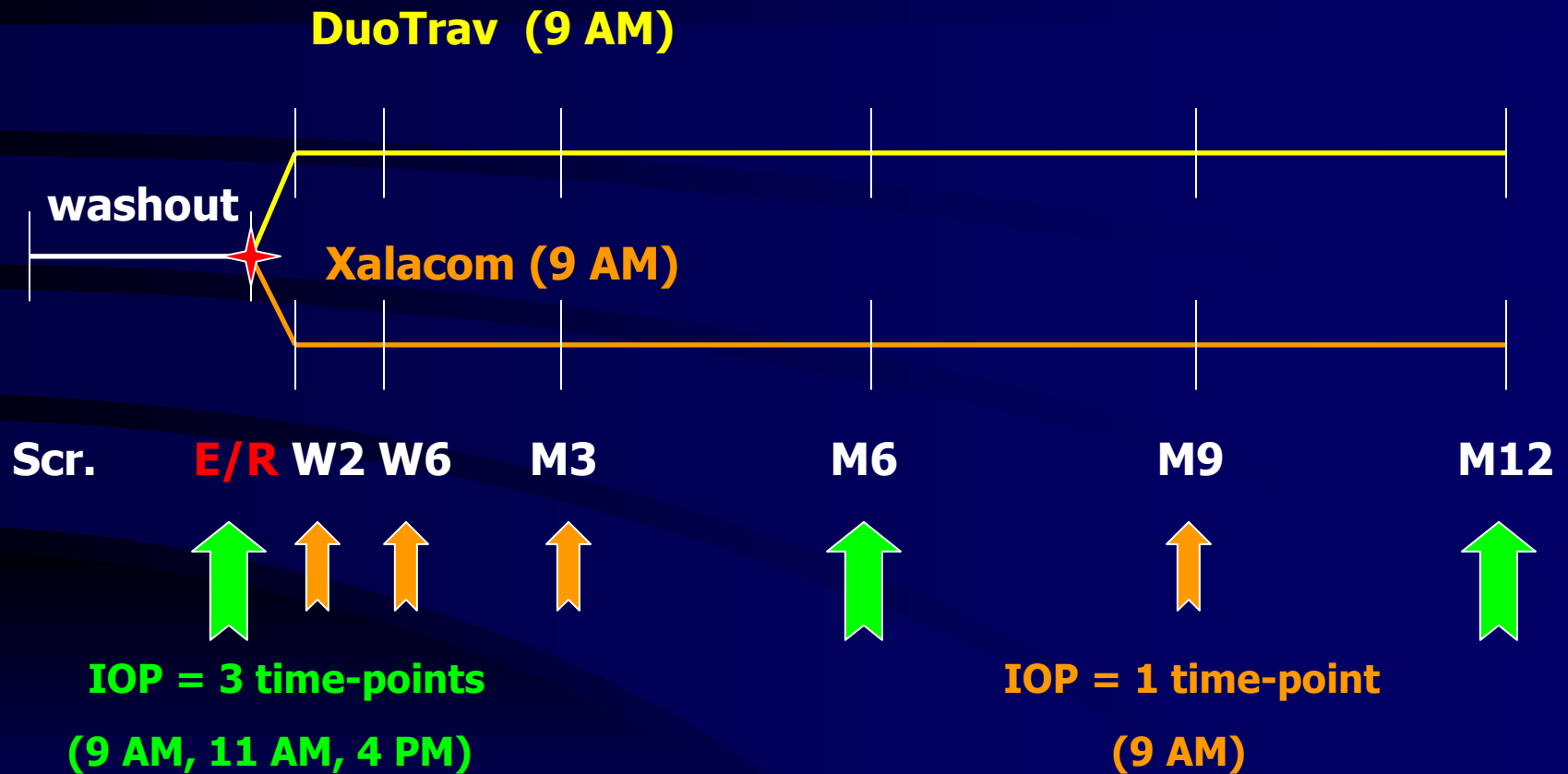
of subjects treated with travoprost/timolol combination and concomitant travoprost + timolol, respectively.

• **CONCLUSIONS:** Travoprost/timolol combination produces greater IOP reductions than the positive control, timolol 0.5%, and reductions that were similar to concomitant travoprost + timolol. This study demonstrates that the fixed combination of travoprost/timolol produces significant and clinically relevant reductions of IOP in a once-daily dosing regimen. (Am J Ophthalmol 2005; 140:242–250. © 2005 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

Associazione fissa Travoprost / Timololo: confronto con la combinazione fissa latanoprost/timololo

- Multicentrico, randomizzato, doppio-cieco
- Follow-up 12 mesi. Visite:
 - Screening, Elegibilità
 - 2 e 6 settimane, 3, 6, 9 mesi e 1 anno.
- IOP media ≥ 24 mmHg alle 9 AM e ≥ 21 mmHg alle 11 AM e alle 4 PM durante la visita per l'inclusione

Disegno



IOP alle 9 am misurata prima della somministrazione

Risultati



* $P < 0.05$

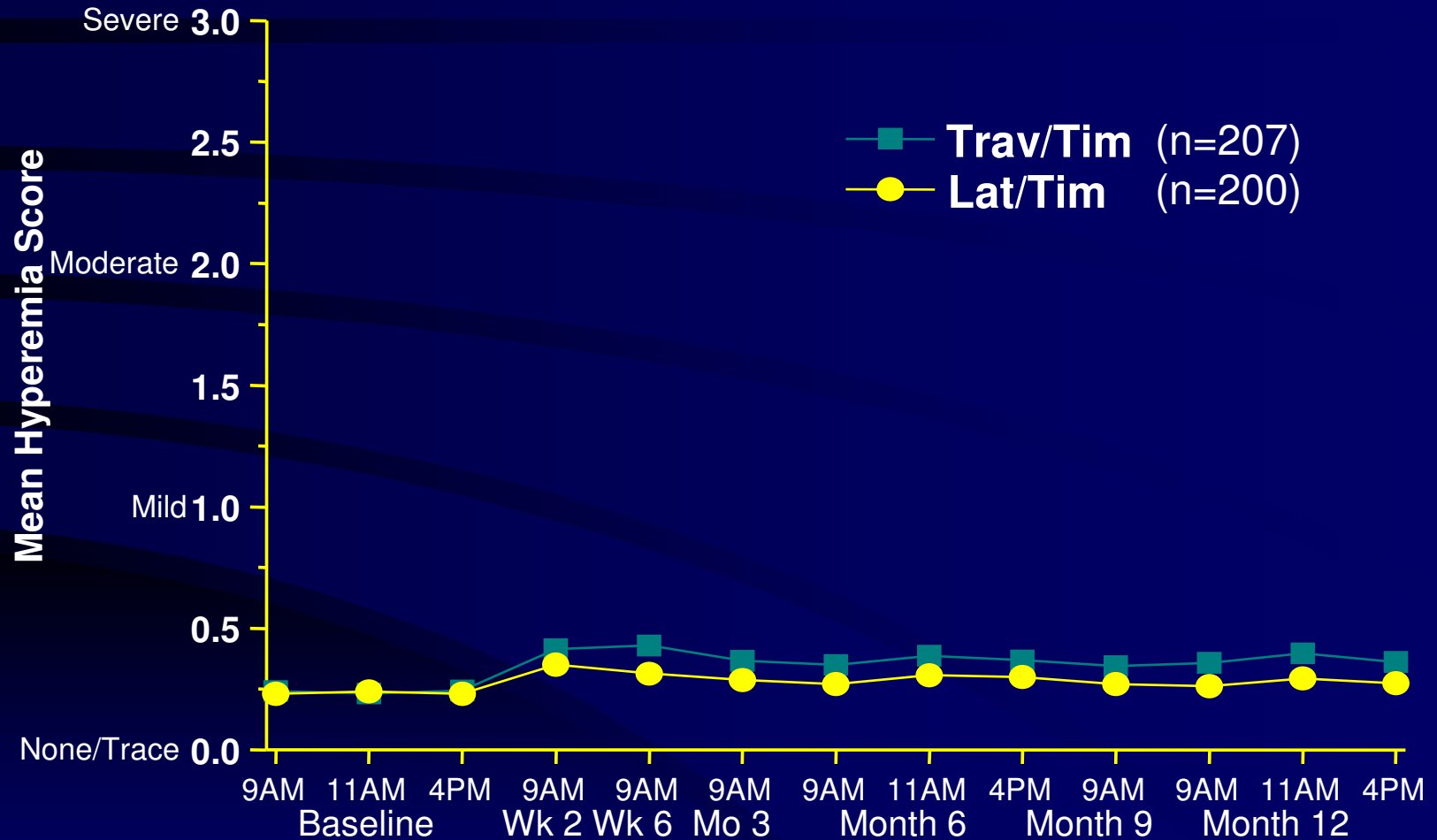
** $P < 0.01$

Visit Day and Time

Danesh-Mayer H, Wells A, Wieland H, and the Trav/Tim 1-year study group A one-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004%/timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. Accepted for presentation at the Asian Oceanic Glaucoma Society, North Queensland, Australia.

Effetti Collaterali

Iperemia congiuntivale media



Danesh-Mayer H, Wells A, Wieland H, and the Trav/Tim 1-year study group A one-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004%/timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. Accepted for presentation at the Asian Oceanic Glaucoma Society, North Queensland, Australia.

Conclusioni

- L'associazione fissa Trav-Tim (DuoTrav) con una goccia al giorno riduce la IOP
 - Più di TRAVATAN® da solo e di timololo da solo
 - Come l'associazione di TRAVATAN® e Timololo
- E' indicata sia per i pazienti già in terapia con BB, che con le Prostaglandine
- E' indicata sia per la somministrazione mattutina che serale
- Non ha limitazioni di conservazione
- Massima efficacia
 - **Alle 8:00 AM: -38%** (Barnebey, AJO 2005)
- Effetto collaterale più frequente: iperemia congiuntivale comunque lieve
- La sicurezza è simile a quella dei singoli componenti o della loro associazione non fissa