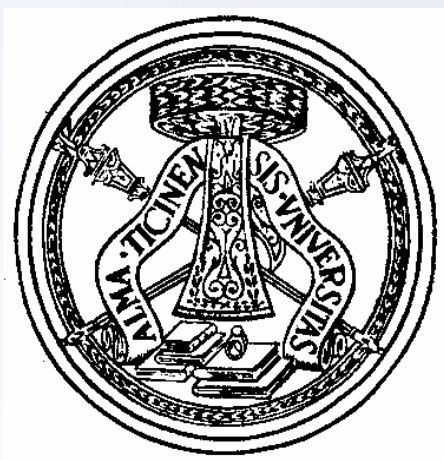


UNIVERSITA' degli STUDI di PAVIA
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Rianimatorie-
riabilitative e dei Trapianti d'organo
SEZIONE di CLINICA OCULISTICA

Direttore: Prof. P. E. Bianchi



I.R.C.C.S. POLICLINICO SAN MATTEO
PAVIA

TERAPIA DEL GLAUCOMA
Associazioni farmacologiche fisse
Bimatoprost - Timololo

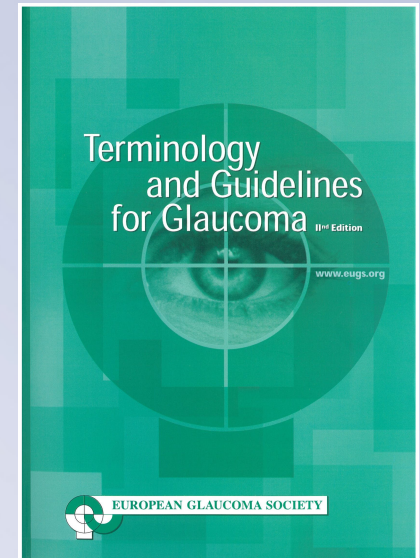
Giovanni Milano

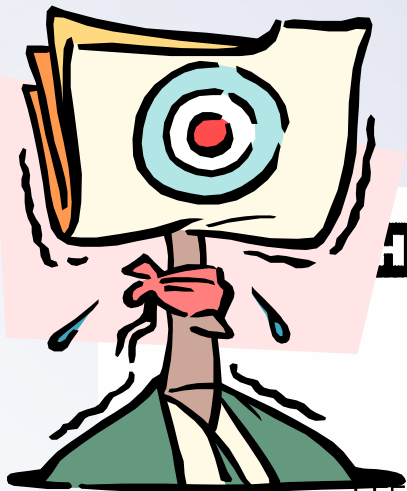
Scelta del farmaco

- Usare la minima quantità **indispensabile** di farmaci



- Minori effetti collaterali
- Maggiore tollerabilità (-BAK)
- Maggiore compliance





Percorso terapeutico

THERAPEUTIC TRIAL OF GLAUCOMA MEDICATIONS

FIRST CHOICE MONOTHERAPY

Compliance ??

EFFECTIVE ON IOP
VERIFY TOLERABILITY

NON-EFFECTIVE ON IOP

Target IOP

Tolerability ??

CHANGE MONOTHERAPY

Target IOP reached

Target IOP not reached

Continue

Add 2nd drug

Target IOP maintained

Target IOP reached

Target IOP not reached

effective on IOP

Non-effective on IOP

↓ IOP Efficace: effetto pari a quello medio riportato in letteratura

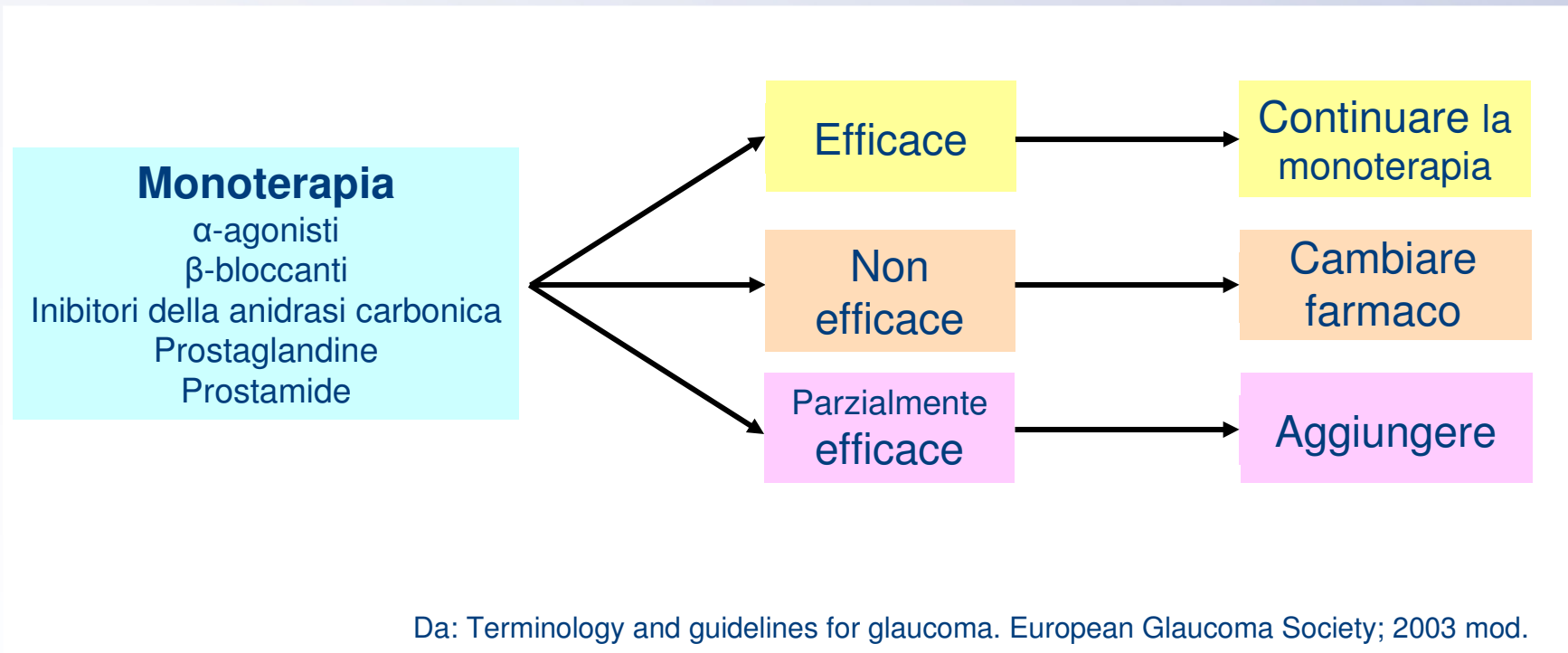
Other treatments
e.g. Surgery, Laser, etc

PERIODICALLY VERIFY ENDPOINTS
- Quality of life
- Visual Field
- Optic disc
- IOP

Substitute the 2nd drug and verify efficacy/tolerability

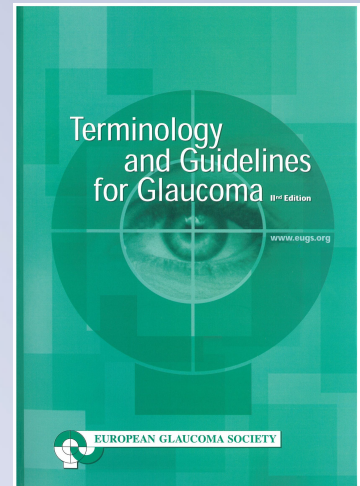
if poor response to several different medications, consider non-compliance

Linee Guida della European Glaucoma Society



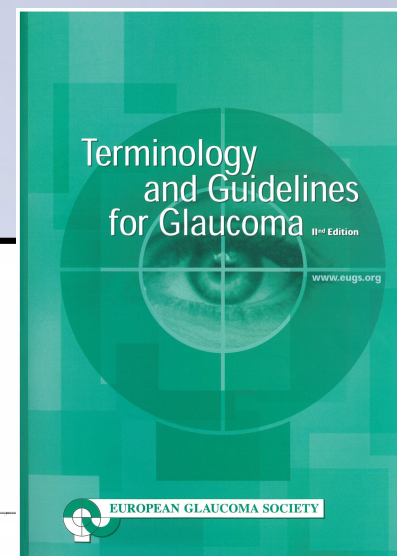
**Verificare: -Tollerabilità
- Compliance**

Associazione di farmaci



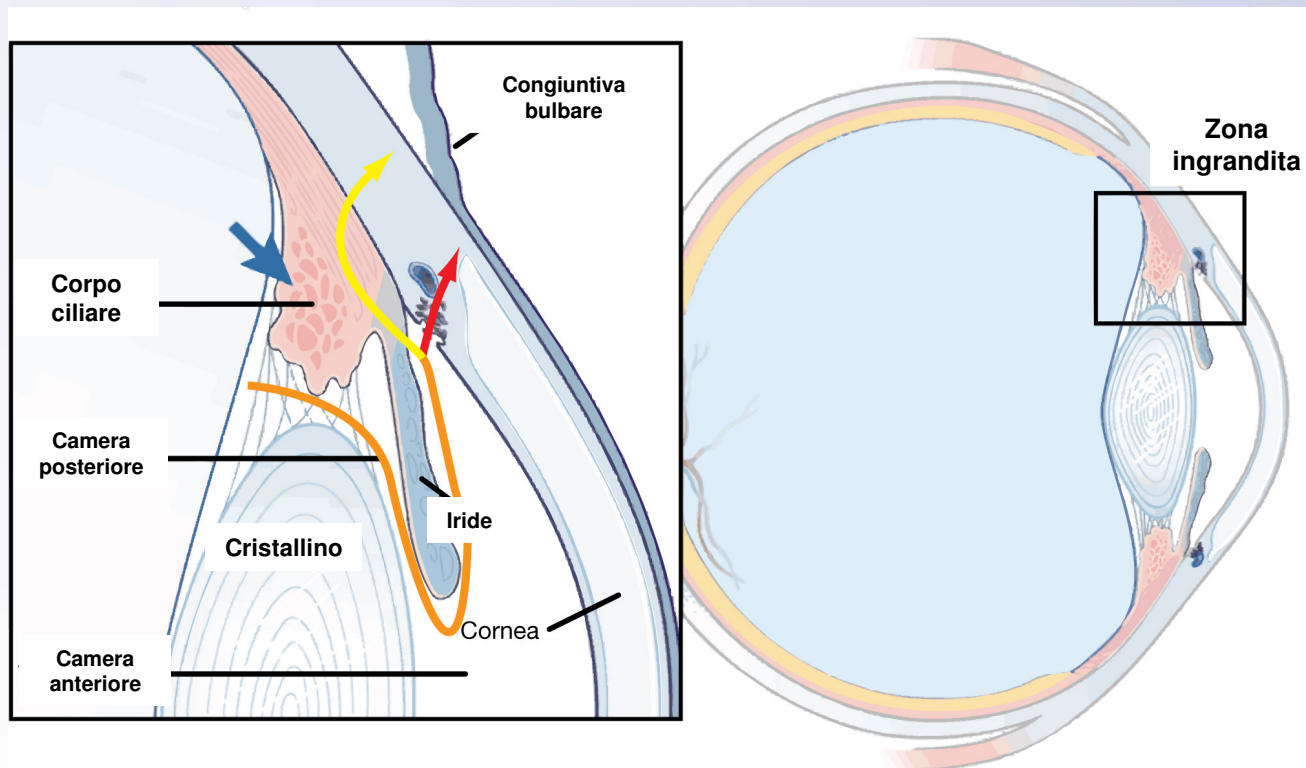
- Usare farmaci efficaci
- È preferibile combinare farmaci con meccanismo d'azione complementare
- Farmaco che inibisce la produzione di UA + farmaco che favorisce il deflusso
- Più probabile effetto ipotonzante additivo

I farmaci più efficaci secondo l'EGS



	β -bloccanti	α_2 agonisti selettivi (Brimonidina)	Derivati delle Prostaglandine Prostamidi	inibitori dell'anidrasa carbonica topici	Pilocarpina	
Efficacia ipotonizzante	+++ 20-25%	++ / +++ 20-25%	++++ (*) 25-30%	+ / ++ 15-20%	+++ 20-25%	
Gosto	+	++	+++	++	-	
Frequenza delle instillazioni	1-2 volte al di	2-3 volte al di	1 volta al di (*)	2-3 volte al di	3-4 volte al di	2-3 volte al di
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/Bradipatia	+	-	-	-	-	-
Iperensione/Tachicardia	-	-	-	-	-	+
Broncocostrizione	+++	-	-	-	++	-
Iperlipidemia	+++	-	-	-	-	-
Aumento delle cadute accidentali normali per l'età	++	-	-	-	-	-
Apnea (nell'infanzia)	-	++	-	-	-	-
Saonchezza/sonnolenza/affaticamento	++	+++	-	-	-	-
Bocca asciutta	+/-	+ to +++	-	-	-	-
Note						
*) Unoprostone: 2 volte al di, 20% di efficacia ipotonizzante È stata usata una scala da 0 (minimo) a ++++ (massimo)						

GANfort® utilizza principi attivi complementari per un effetto aggiuntivo di abbassamento della IOP



- **Timololo abbassa la IOP:**

➡ **diminuendo la produzione di umore acqueo da parte del corpo ciliare**

- **Bimatoprost abbassa la IOP:**

➡ **aumentando il deflusso dell'umore acqueo attraverso il trabecolato**

➡ **aumentando il deflusso uveosclerale dell'umore acqueo**

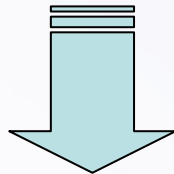
Profilo di sicurezza ...

Timololo

Broncocostrizione

↓ Frequenza cardiaca

↓ Pressione arteriosa



SELEZIONE DEI PAZIENTI

Bimatoprost

↑ Pigmentazione iridea/cutanea

↑ Crescita delle ciglia

Iperemia congiuntivale

La terapia con associazione fissa unisce i benefici di due farmaci separati, in una sola soluzione

Associazione non fissa

Due tipi di gocce
+ complicata da somministrare

Associazione fissa

Una sola goccia
+ semplice da somministrare



Aumento della tollerabilità



Aumento della compliance



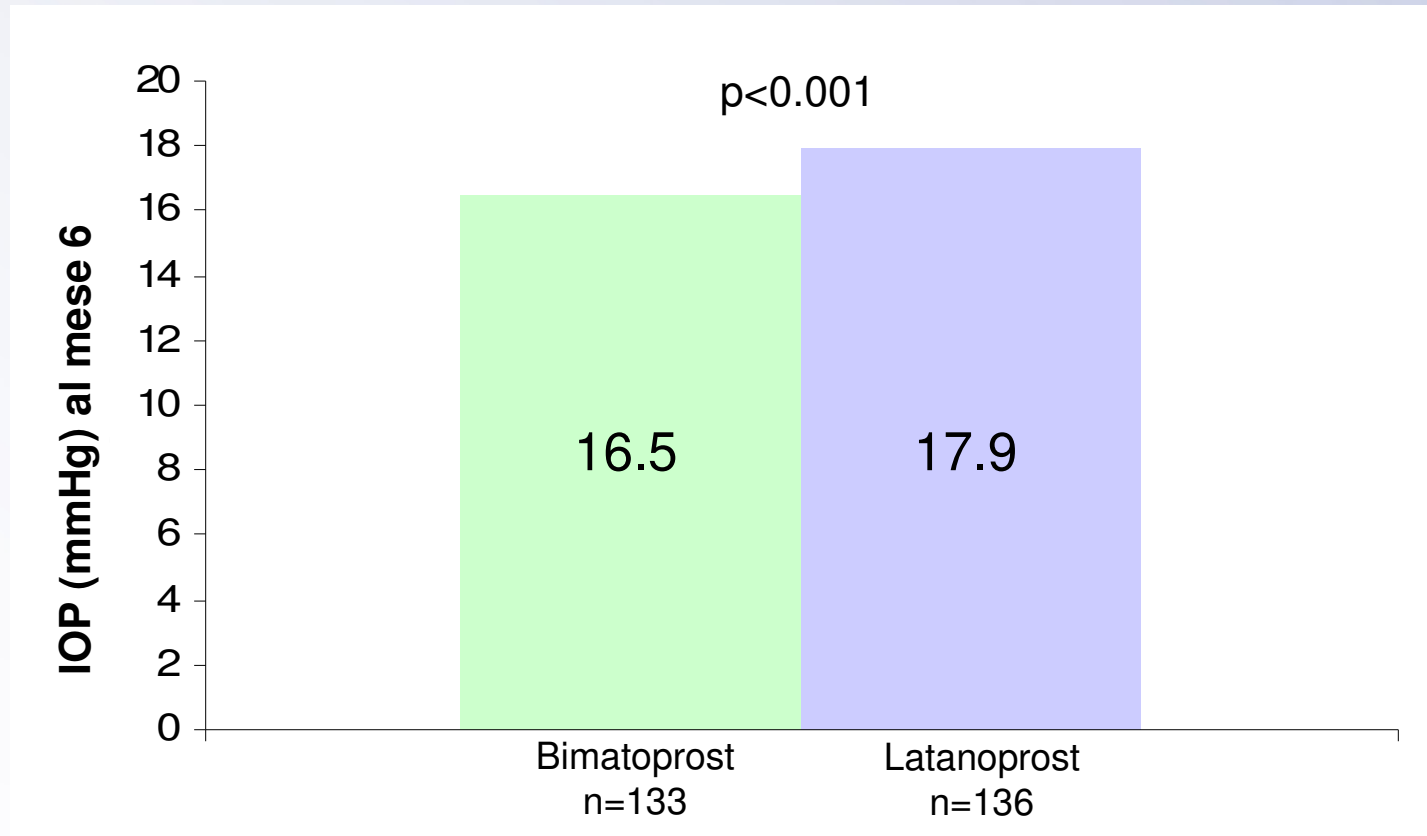
Aumento dell'efficacia

Associazioni fisse per il glaucoma disponibili

	GANfort®	Combigan®	Cosopt®	Xalacom®	Timpilo®	Probeta®	DuoTrav®
Principi attivi	bimatoprost + timololo	brimonidina + timololo	dorzolamide + timololo	latanoprost + timololo	pilocarpina + timololo	dipivefrina + levobutalolo	travoprost + timololo
MDA* del principio attivo 1	↑ Deflusso Uveosclerale + ↑ Deflusso Trabecolare	↓ Produzione Umore Acqueo + ↑ Deflusso Uveosclerale	↓ Produzione Umore Acqueo	↑ Deflusso Uveosclerale	↑ Deflusso Trabecolare	↑ Deflusso Trabecolare	↑ Deflusso Uveosclerale
MDA* del principio attivo 2	↓ Produzione Umore Acqueo	↓ Produzione Umore Acqueo	↓ Produzione Umore Acqueo	↓ Produzione Umore Acqueo	↓ Produzione Umore Acqueo	↓ Produzione Umore Acqueo	↓ Produzione Umore Acqueo

* MDA = Meccanismo d'azione

Bimatoprost è più efficace del Latanoprost nell'abbassare la IOP



IOP media riscontrata, dopo 6 mesi di trattamento, con bimatoprost o con latanoprost (Ora 4)

Prostamidi – Prostaglandine: efficacia secondo l'EBM

ARVO 2006

Session Date: Sunday, April 30

Location: Hall B/C

Program Number/Poster Board Number: 423/B81

Abstract Title: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing the Efficacy and Safety of Latanoprost, Travoprost, and Bimatoprost in Reducing the Intraocular Pressure

Presentation Time: 2:30 PM - 4:15 PM

Reviewing Code: 189 glaucoma: pharmacological intervention or cellular mechanism - GL

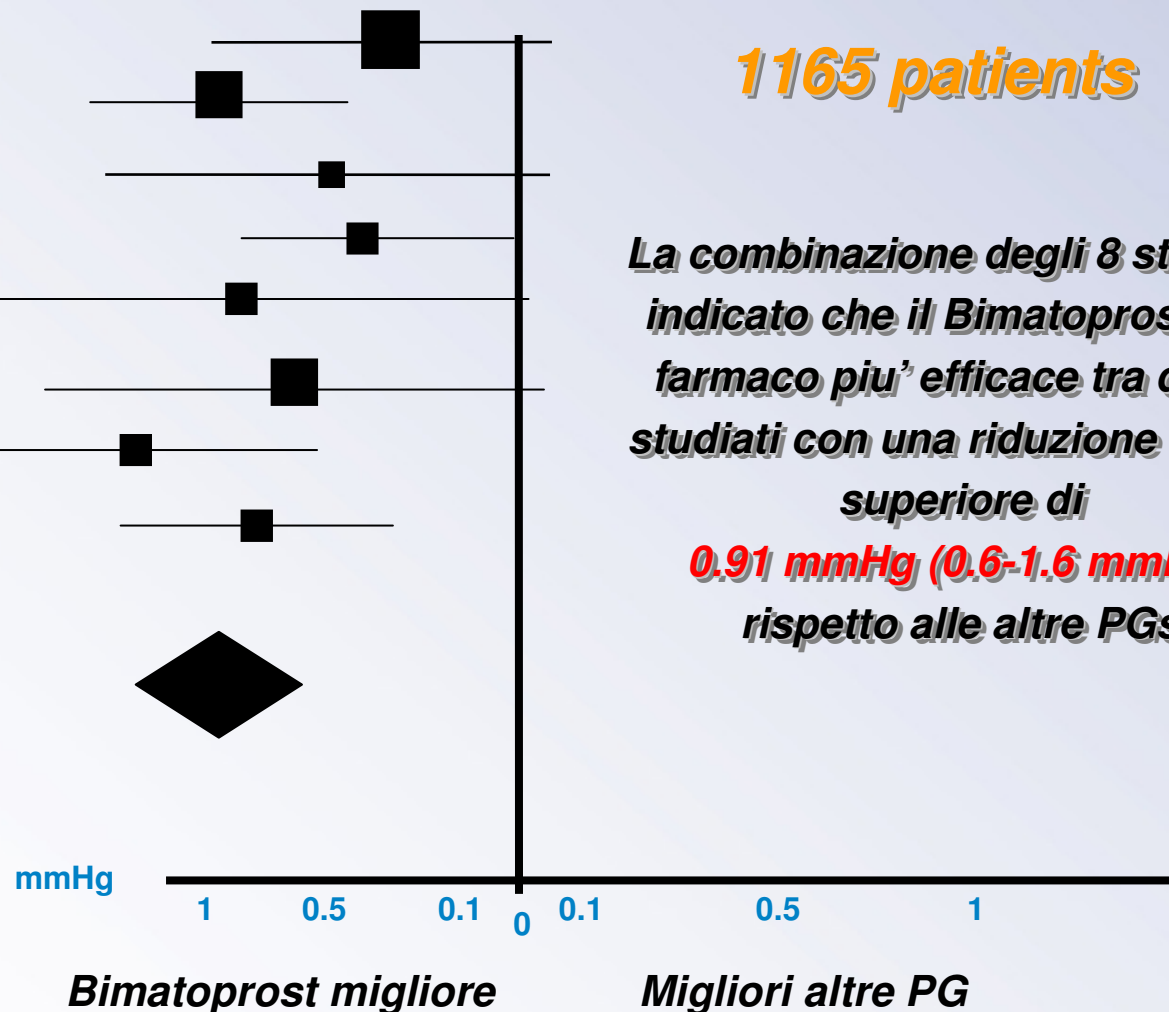
Author Block: *N.Orzalesi, L.Rossetti*. University, San Paolo Hospital, Milan, Italy.

Prostamidi – Prostaglandine: efficacia secondo l'EBM

Risultato del pool dei dati di efficacia tra bimatoprost e altre PG

Parrish, 2003	411
Noecker 1, 2003	269
Noecker 2, 2003	31
DuBiner, 2001	64
Orzalesi, 2003	44
Gandolfi, 2001	232
Walters, 2004	76
Konstas, 2005	44

All trials 1,165
0.91 mm Hg; 0.6-1.2
p < 0.00001

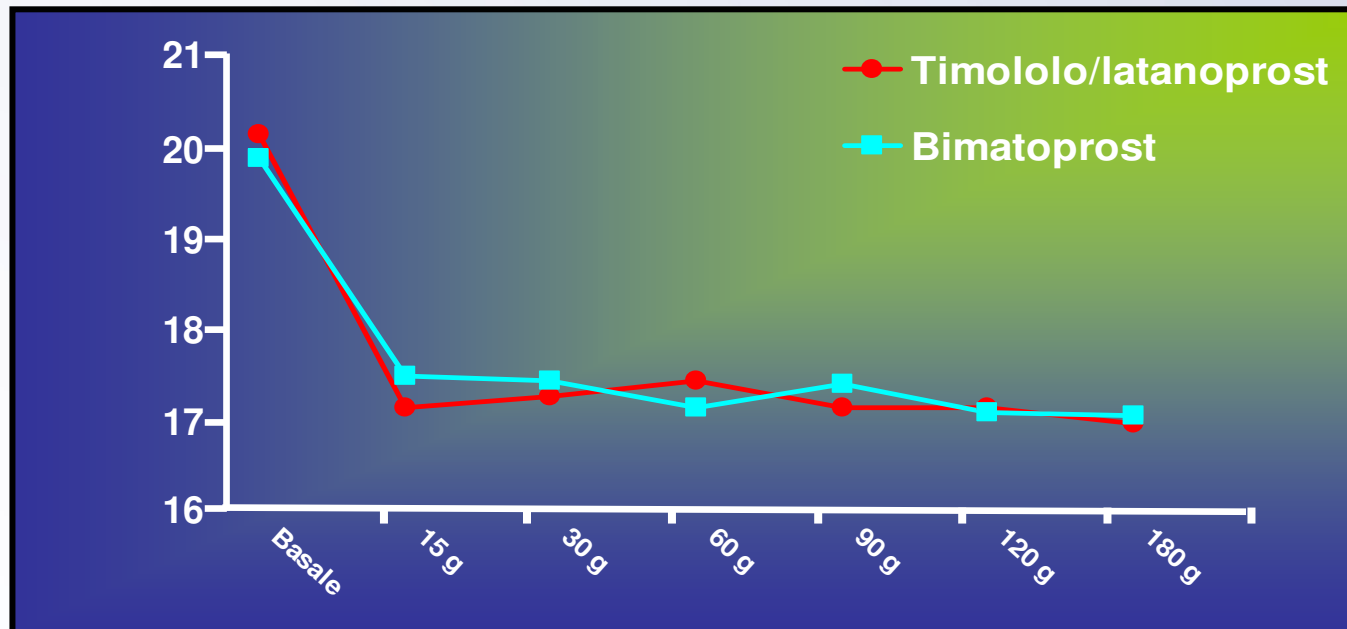


Heterogeneity among trials' results not significant

Bimatoprost efficace quanto l'associazione latanoprost+timololo

- Parallelo, randomizzato, singolo cieco – 6 mesi

Bimatoprost VS Latanoprost + Timololo



Bimatoprost efficace quanto l'associazione latanoprost+timololo

Session Date: Sunday, April 30

Location: Hall B/C

Program Number/Poster Board Number: 440/B175

Abstract Title: A 12-Week Comparison of Bimatoprost 0.03% and a Fixed Combination of Latanoprost 0.005% and Timolol 0.5% in Reducing the 24-Hour IOP in Glaucoma Patients. A European Multi-Centre, Randomised, Double-Masked Trial

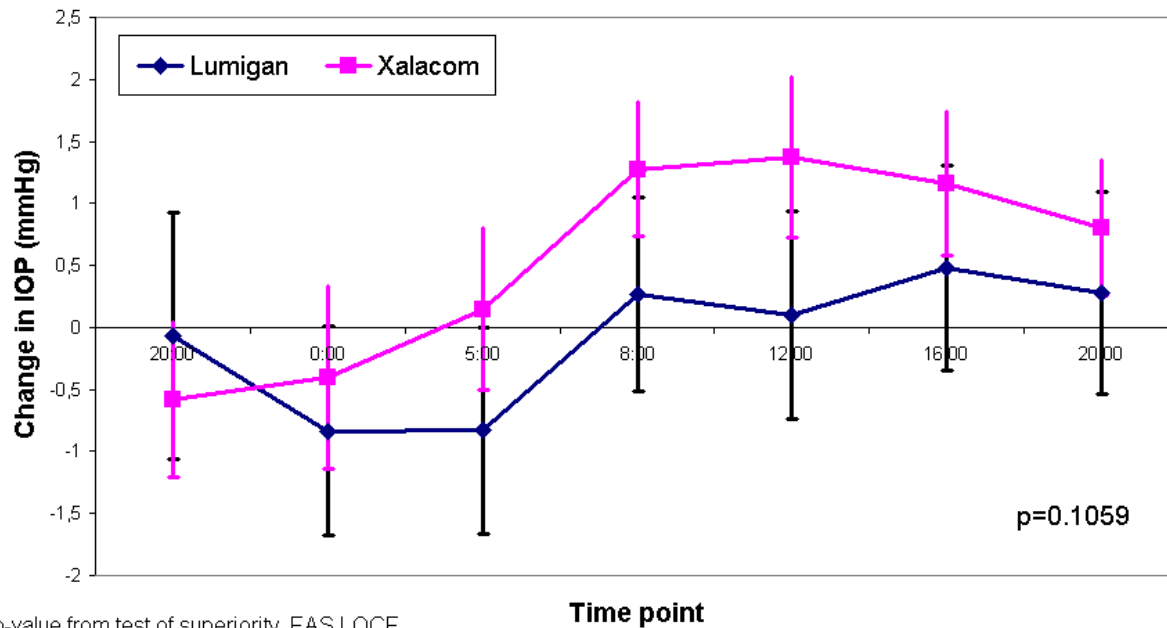
Presentation Time: 2:30 PM - 4:15 PM

Reviewing Code: 179 glaucoma: clinical research - GL

Author Block: L. Rossetti, European Glaucoma Panel Eye, University, Milan, Italy.

... conferma nelle 24h

Change from baseline to week 12 in Goldmann IOP at each time point \pm 2 SEM, FAS



p-value from test of superiority, FAS LOCF

Ophthalmology (in press)

Dalla carta alla realtà clinica...

- Per ottenere l'approvazione di un'associazione fissa di due principi attivi è necessario dimostrare:
 - La superiorità dell'associazione rispetto ai singoli farmaci
 - La non inferiorità rispetto all'associazione non fissa

www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/ganfort/ganfort.htm

Popolazione in studio

- **Pazienti naïve al trattamento**
 - IOP ≥ 24 mmHg ai controlli prestudio e al basale
- **Pazienti in monoterapia**
 - IOP ≥ 18 mmHg ai controlli prestudio
 - IOP ≥ 24 mmHg al basale dopo il *washout*
- **NO uso di betabloccanti nei 6 mesi precedenti lo studio**

Primary Endpoints

- **Efficacia**

- Percentuale di pz con IOP < 18 mmHg (CCT)
- Modificazione media IOP da baseline
- IOP basale 23 – 26 mmHg

Primary Endpoints

- **Efficacia**

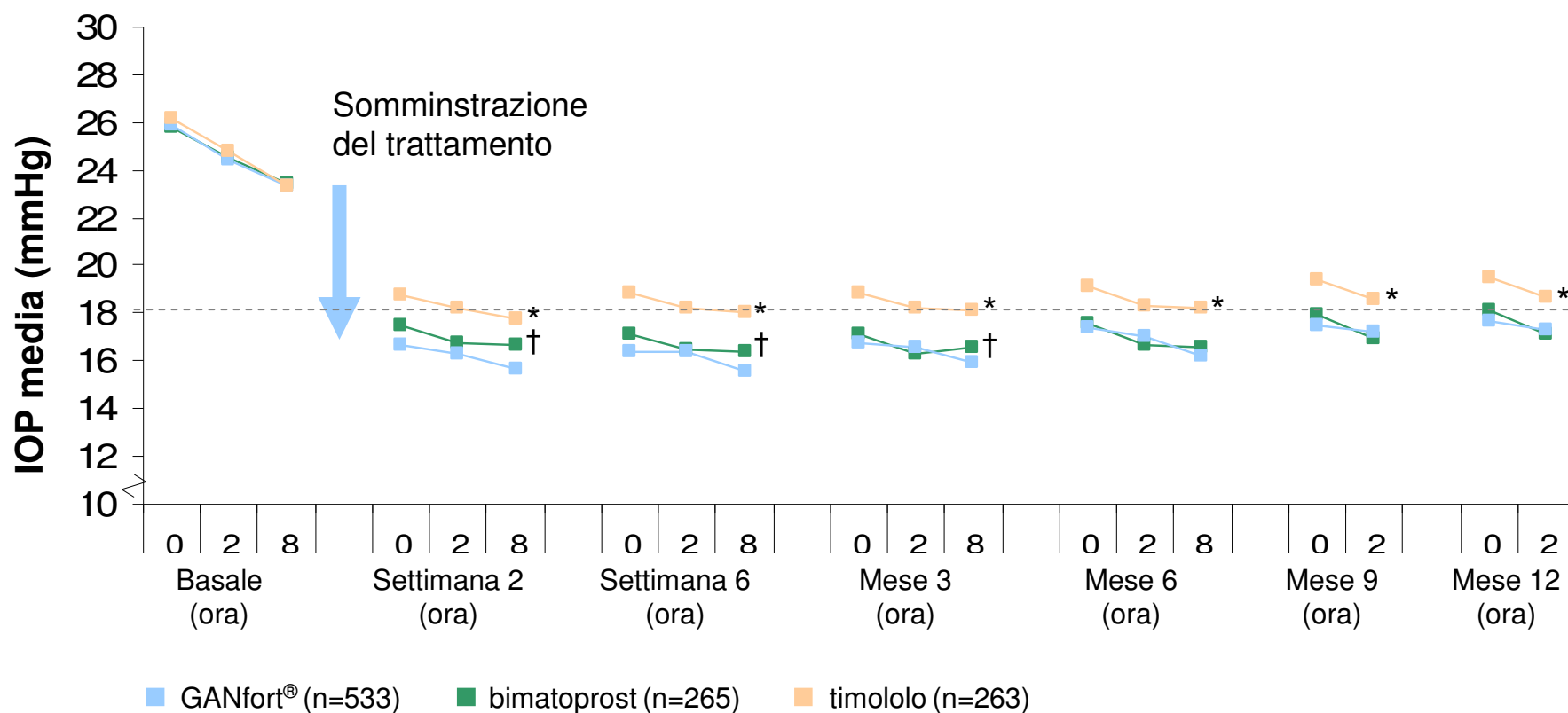
- Percentuale di pz con IOP < 18 mmHg (CCT)

- GANfort 62 – 67 %
- Bimatoprost 57 – 60 %
- Timololo 45 – 48 % *

- Modificazione media IOP da baseline

- GANfort – 7 // - 10 mmHg
- Bimatoprost – 6 // - 9 mmHg
- Timololo – 5 // - 8 mmHg *

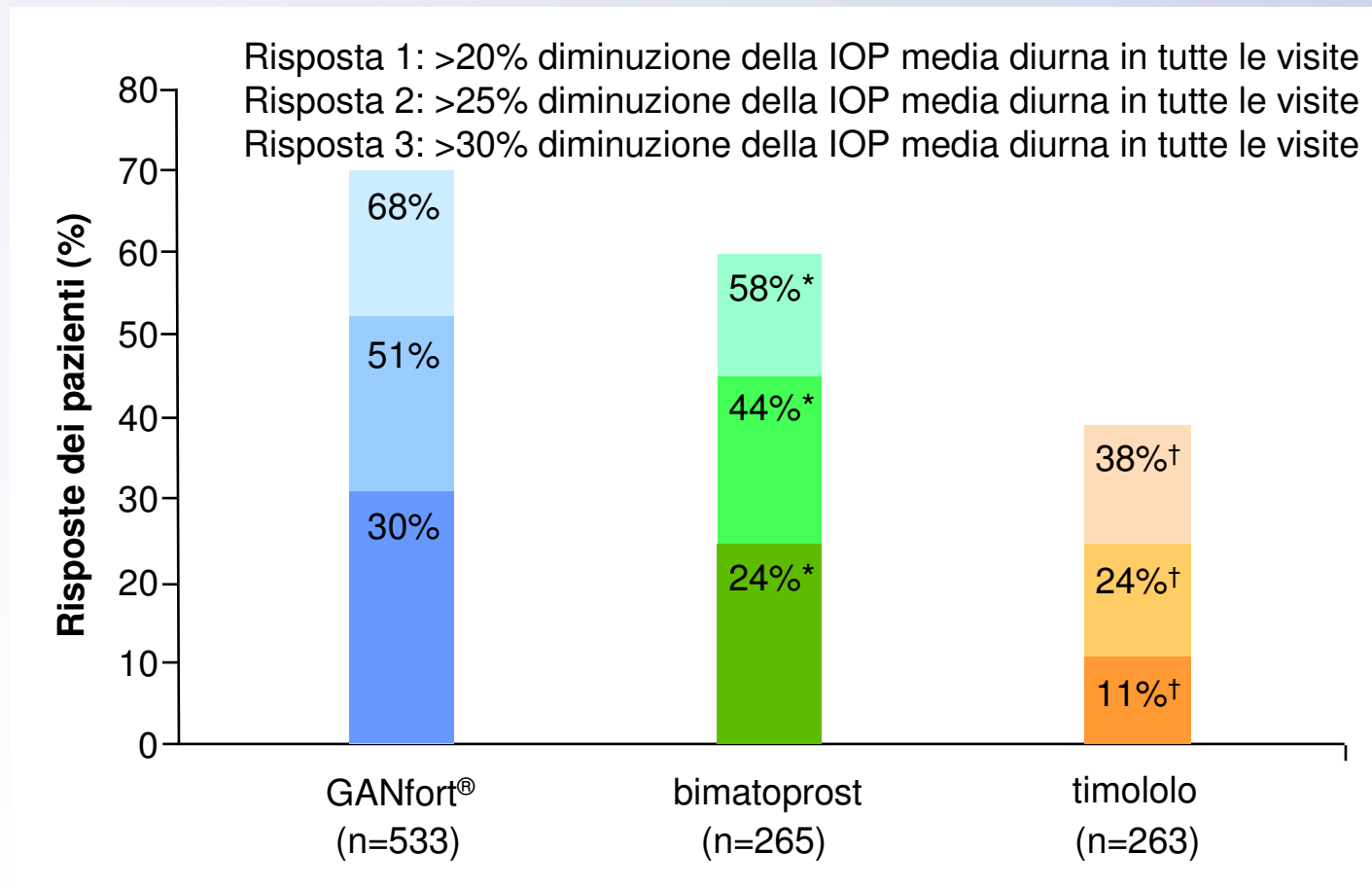
GANfort® assicura una riduzione della IOP media rapida e prolungata



*GANfort® vs timololo, $p < 0.001$ (tutte le misurazioni)

†GANfort® vs bimatoprost, $p \leq 0.007$ (settimana 2, tutte le misurazioni; settimana 6, ora 0 e ora 8; mese 3, ora 8)

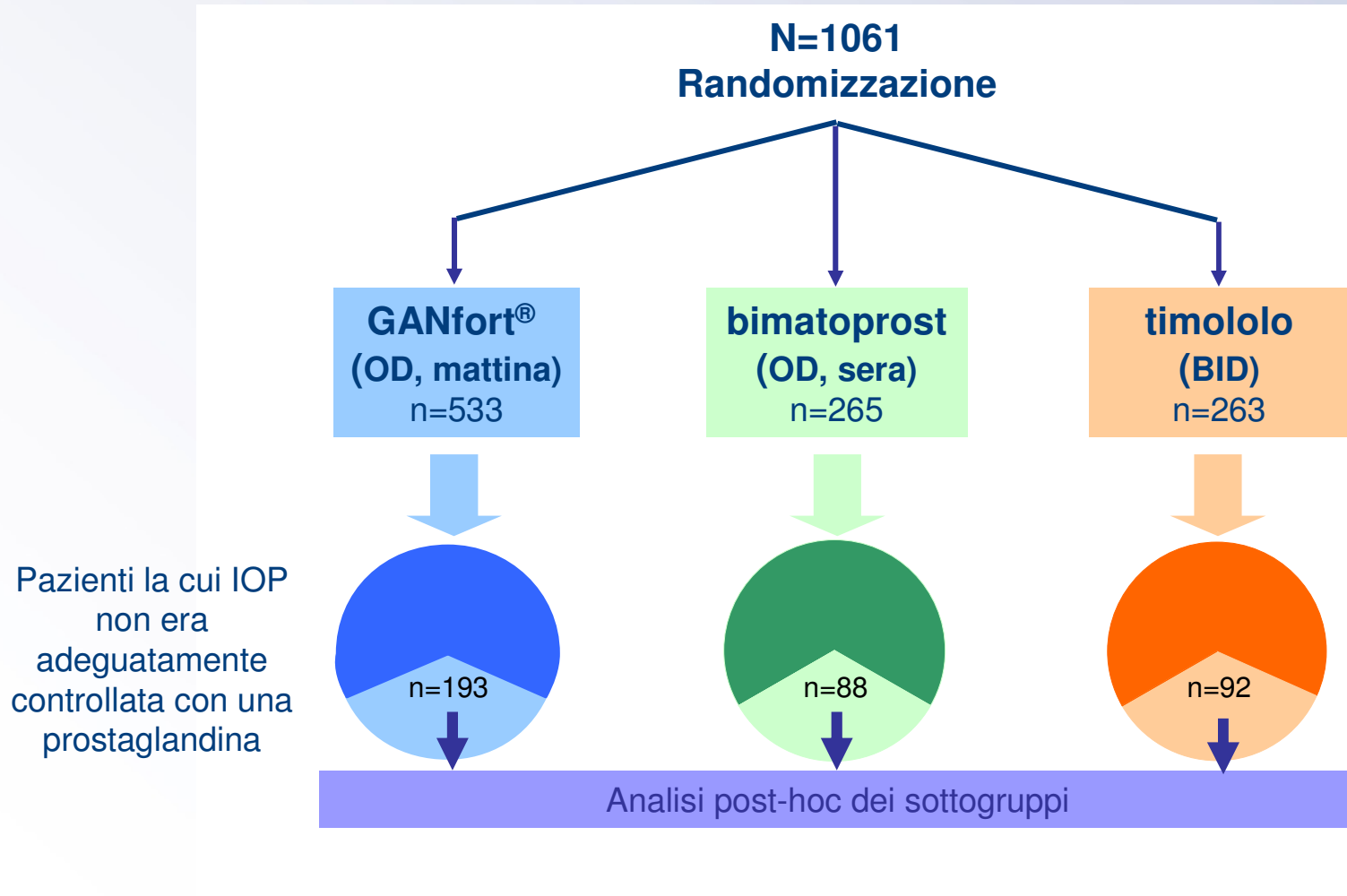
Con GANfort® si ottengono percentuali di abbassamento pressorio maggiori rispetto a bimatoprost e timololo in monoterapia



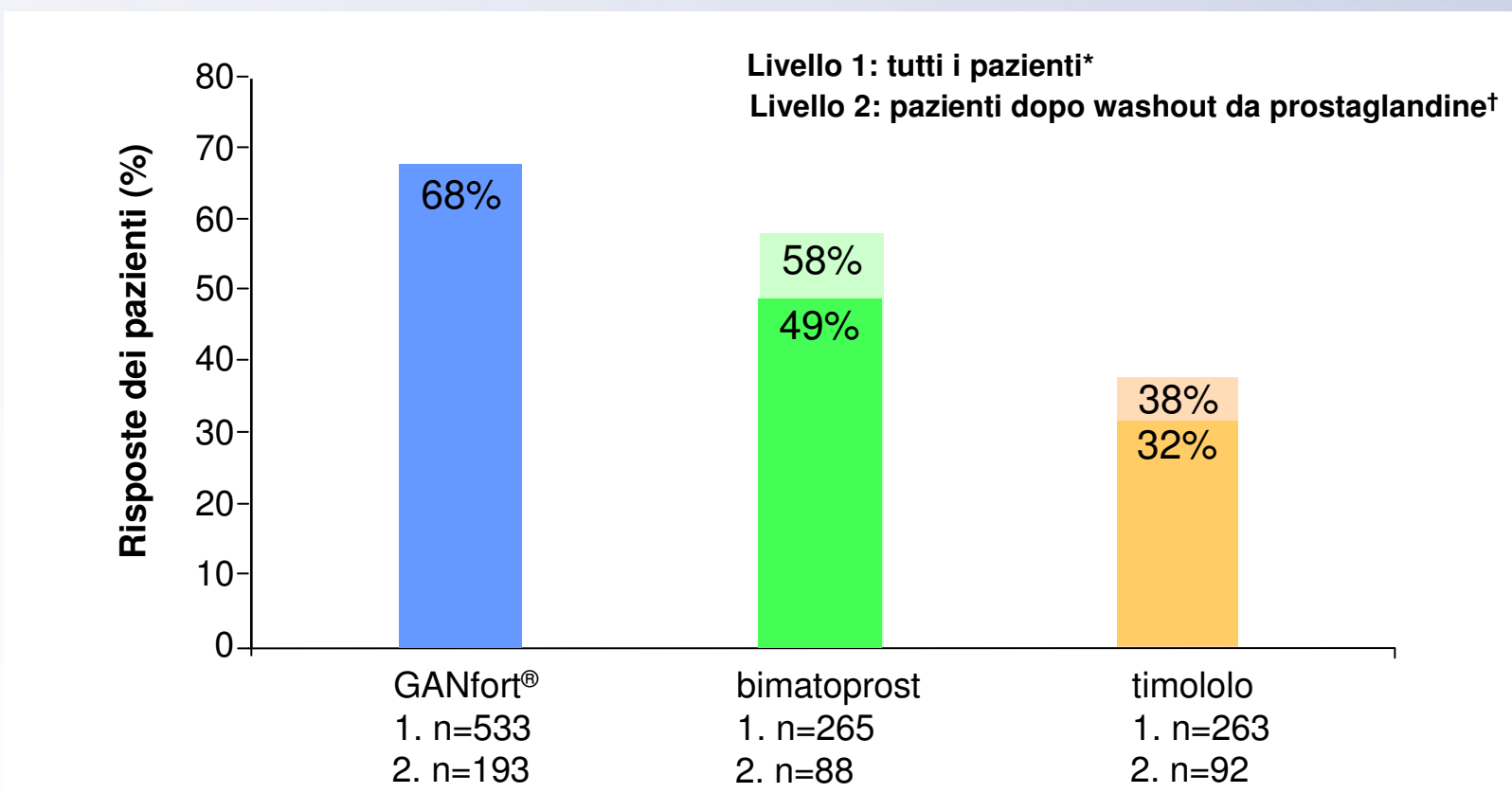
*GANfort® vs bimatoprost, $p \leq 0.05$

†GANfort® vs timololo, $p < 0.001$

Un terzo dei pazienti in ogni braccio, prima dell'arruolamento, non era adeguatamente controllato da un analogo delle prostaglandine



Con GANfort® un numero significativamente maggiore di pazienti, rispetto a bimatoprost o timololo, ha ottenuto una riduzione della IOP media diurna >20% in tutte le visite

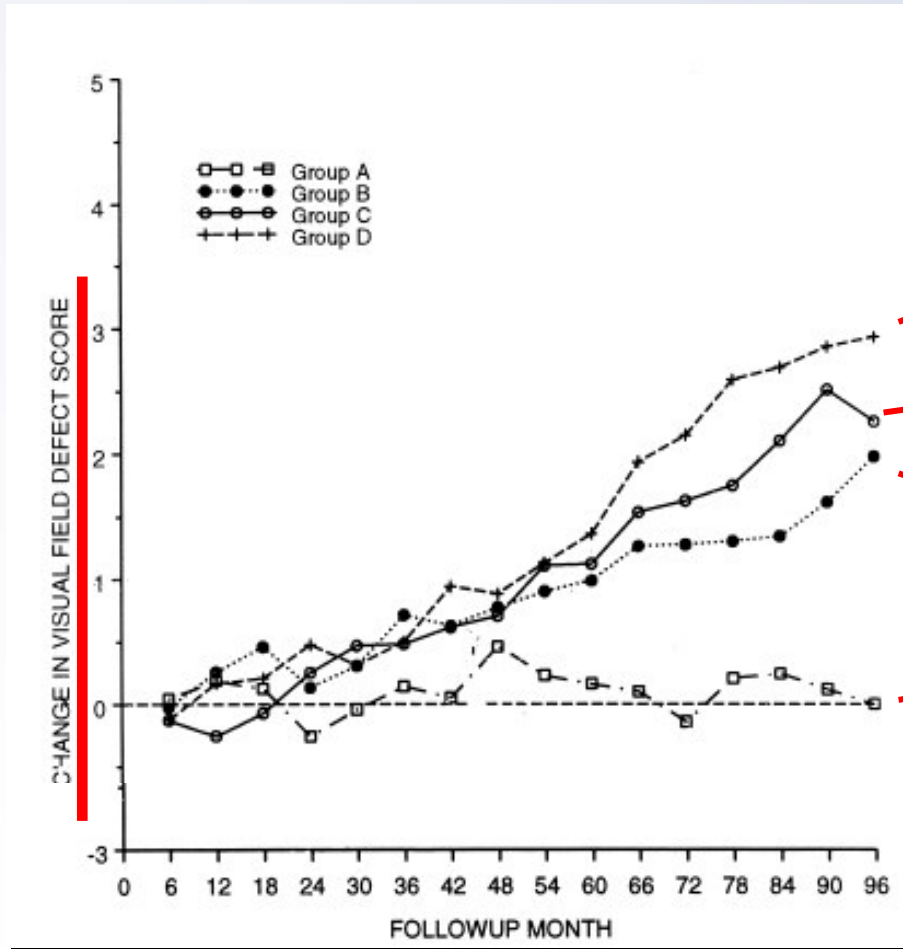


*GANfort® vs bimatoprost, $p=0.003$; GANfort® vs timololo, $p<0.001$

†GANfort® vs bimatoprost, $p=0.019$; GANfort® vs timololo, $p=0.002$

AGIS

IOP < 18mmHg



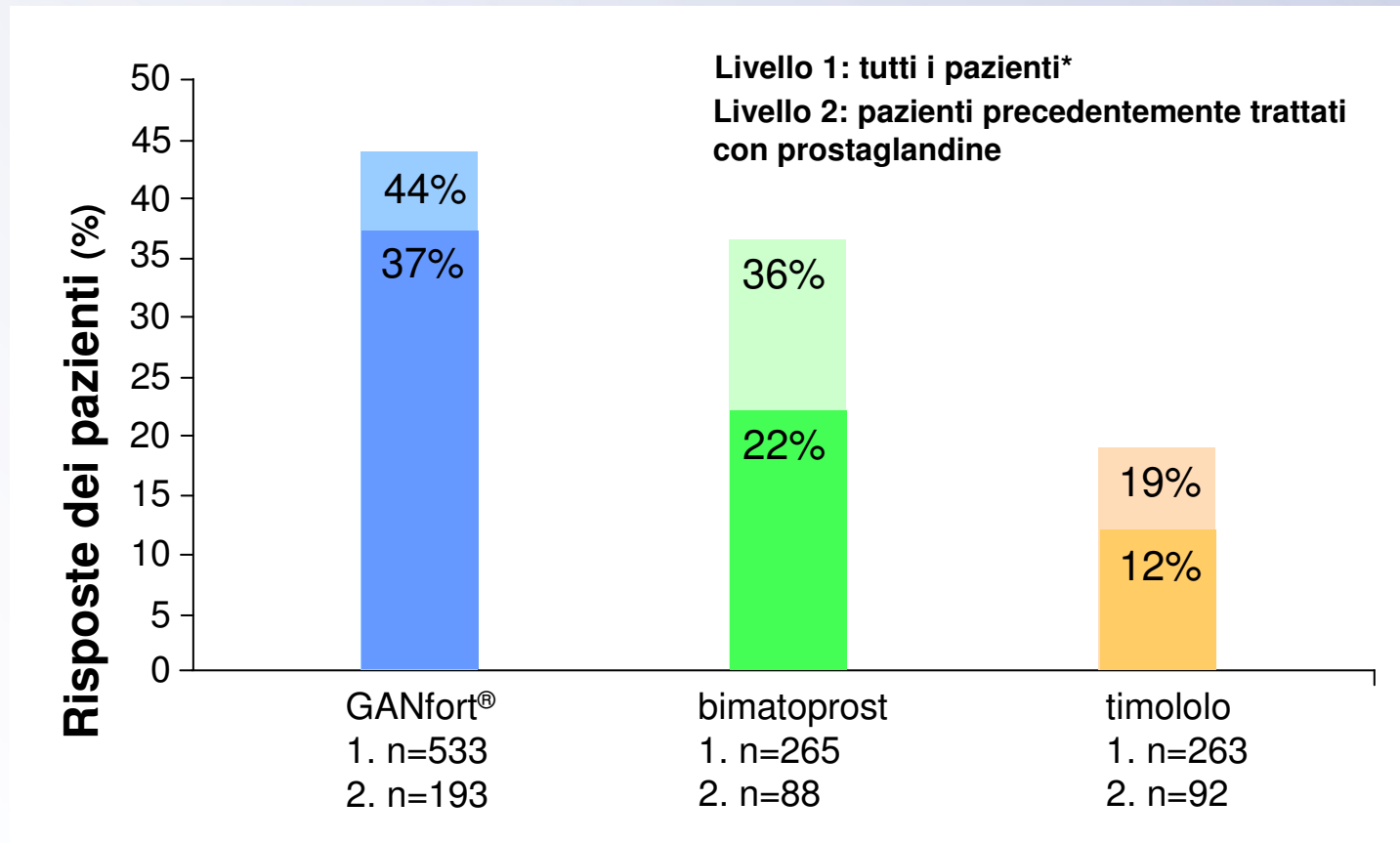
0-49% of visits

50-74% of visits

75-99% of visits

100% of visits

Con GANfort® un numero significativamente maggiore di pazienti, rispetto a bimatoprost o timololo, ha ottenuto una IOP media diurna <18 mmHg in tutte le visite



*GANfort® vs bimatoprost, p=0.021; GANfort® vs timololo, p<0.001

†GANfort® vs bimatoprost, p=0.001; GANfort® vs timololo, p<0.001

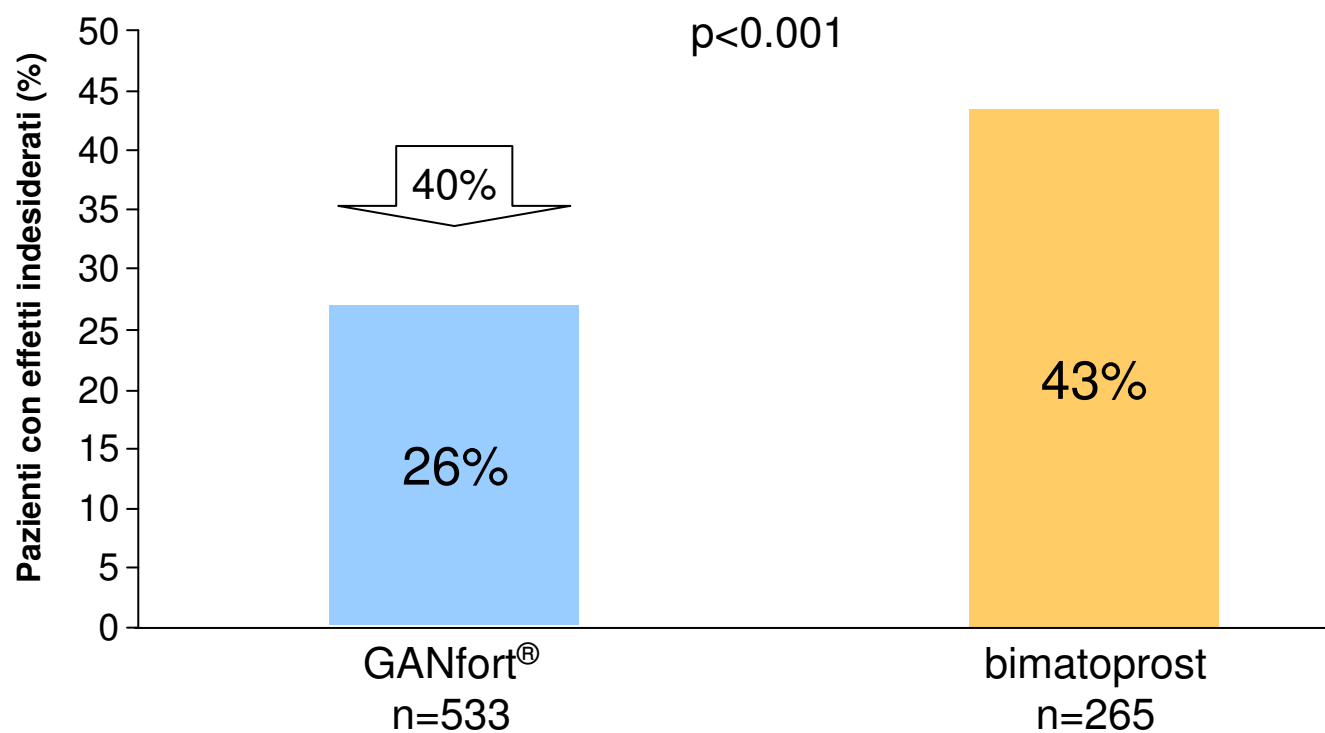
Effetti indesiderati più frequenti associati al trattamento

Effetto indesiderato	GANfort[®] (n=533)	bimatoprost (n=265)	timololo (n=263)
Iperemia congiuntivale	137 (25.7%)	115 (43.4%) [†]	23 (8.7%)
Sensazione di bruciore	44 (8.3%)	12 (4.5%)	27 (10.3%)
Allungamento delle ciglia	39 (7.3%)	22 (8.3%)	3 (1.1%) [†]
Prurito oculare	32 (6.0%)	24 (9.1%)	4 (1.5%) [†]
Cheratite puntata superficiale	23 (4.3%)	7 (2.6%)	6 (2.3%)
Secchezza oculare	18 (3.4%)	9 (3.4%)	4 (1.5%)
Pigmentazione delle palpebre	17 (3.2%)	24 (9.1%) [†]	1 (0.4%)
Sensazione di corpo estraneo	17 (3.2%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)*
Dolore all'occhio	16 (3.0%)	2 (0.8%)*	12 (4.6%)

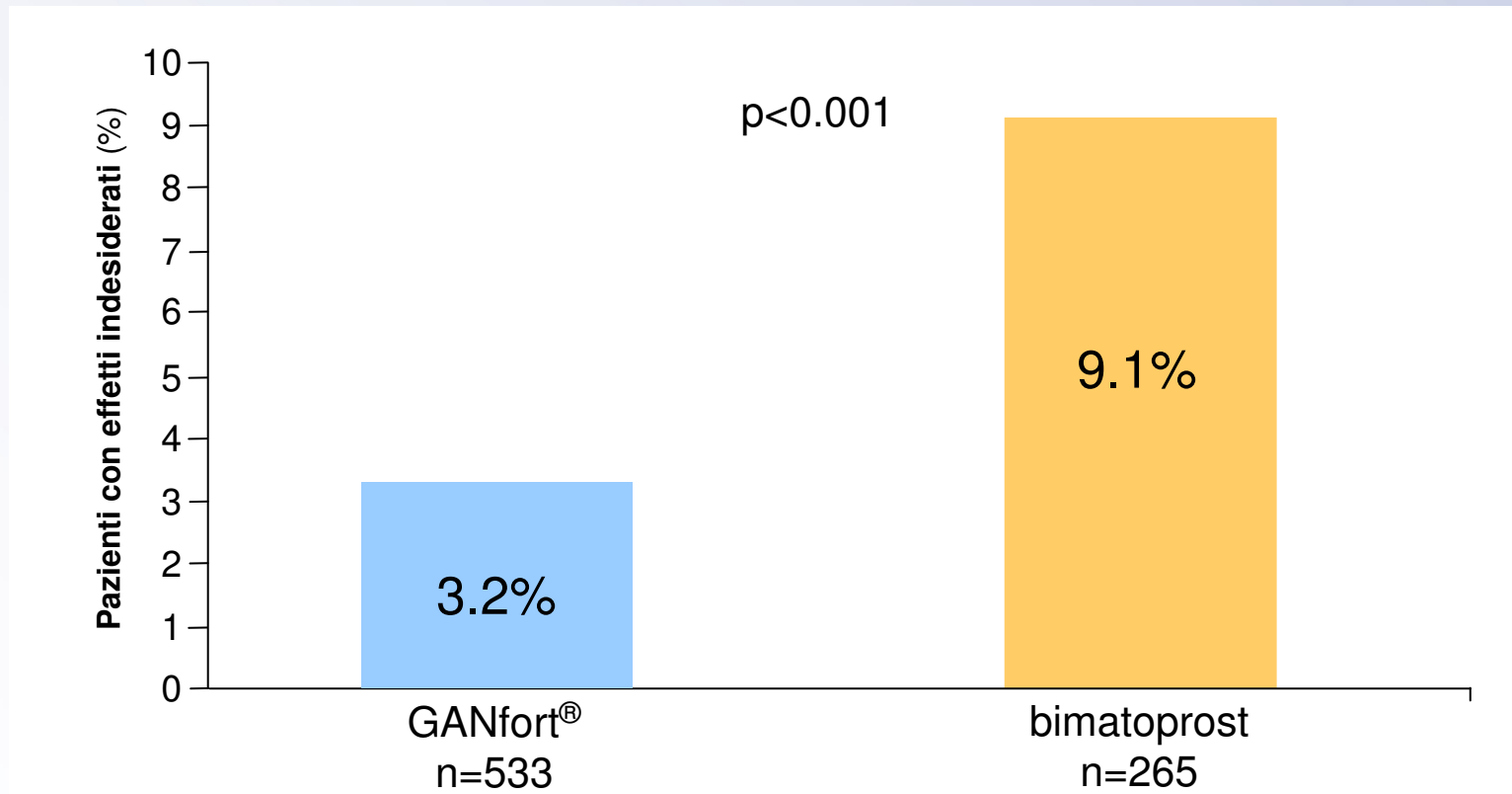
*Percentuale diversa in misura statisticamente significativa rispetto a GANfort[®] (p<0.05)

† Percentuale diversa in misura statisticamente significativa rispetto a GANfort[®] (p<0.001)

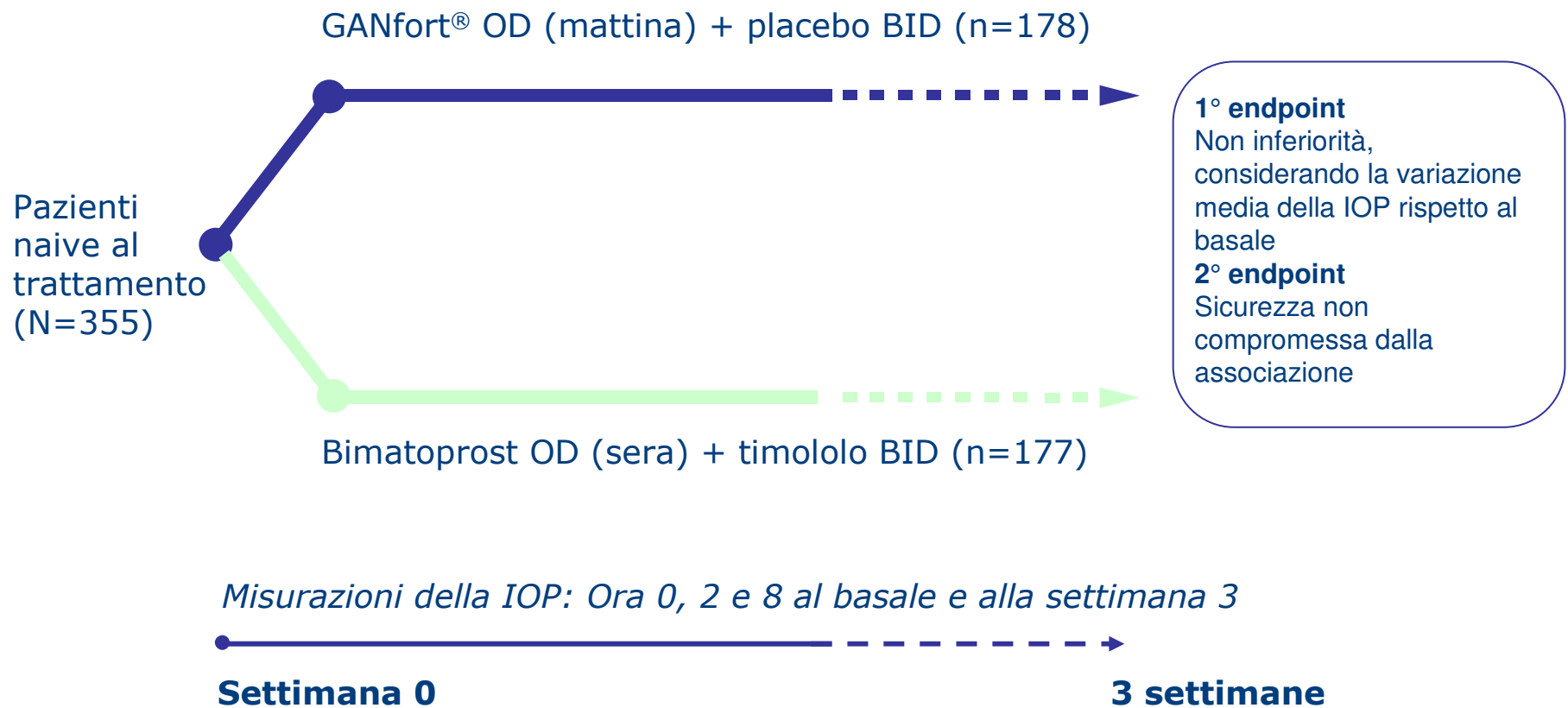
40% meno iperemia congiuntivale con GANfort® rispetto a bimatoprost



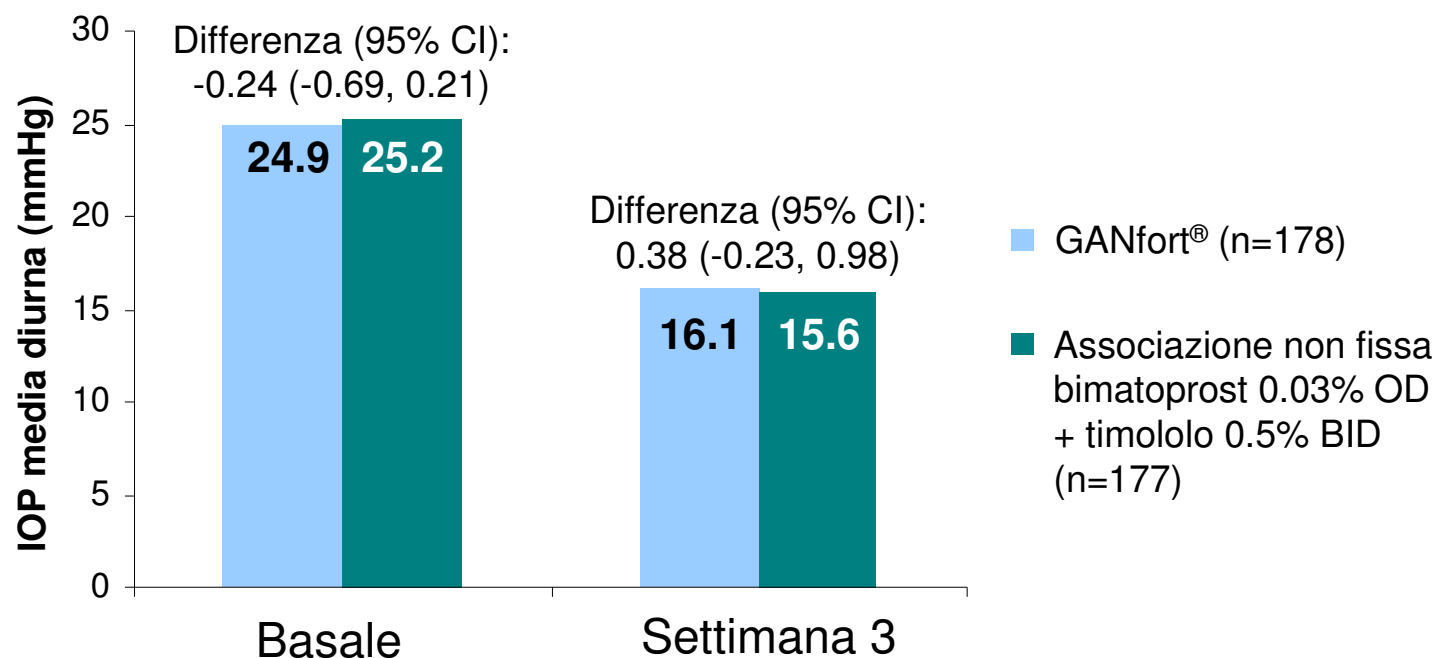
Pigmentazione delle palpebre significativamente minore con GANfort[®] rispetto a bimatoprost



GANfort® studio di non-inferiorità



L'abbassamento della IOP con GANfort® è non-inferiore a quello ottenuto con l'associazione non fissa bimatoprost e timololo



Incidenza degli effetti indesiderati relativi al trattamento nello studio di non-inferiorità di GANfort® della durata di 3 settimane

	GANfort®	Associazione non fissa bimatoprost + timololo
	(n=176)	(n=176)
	n (%)	n (%)
Effetti indesiderati		
Totale	62 (35.2)	74 (42.0)
Iperemia congiuntivale	34 (19.3)	45 (25.6)
Sensazione di bruciore nell'occhio	12 (6.8)	25 (14.2)*
Reperti biomicroscopici		
Iperemia congiuntivale	15 (8.5)	22 (12.5)

*p=0.024 versus GANfort®

Conclusioni

- GANfort® associa due principi attivi con meccanismi d'azione complementari
- L'efficacia è non-inferiore alla associazione non fissa Bimatoprost e Timololo
- Si ottengono percentuali di risposta superiori che con Bimatoprost e Timololo in monoterapia
- GANfort® è ben tollerato, con effetti indesiderati minori rispetto alla monoterapia con Bimatoprost

Grazie per l'attenzione e

Auguri !!!!



Riferimenti

AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000; **130**: 429-40.

Bimatoprost Summary of Product Characteristics, UK, April 2006.

Covert D and Robin AL. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:971-6.

GANfort® European Public Assessment Report, available from the EMEA website.

GANfort® Summary of Product Characteristics, UK, June 2006.

Kass MA, et al. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701-13.

Noecker RS, et al. *Am J Ophthalmol* 2003;135:55-63.

Orzalesi N and Rossetti L. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing the Efficacy and Safety of Latanoprost, Travoprost, and Bimatoprost in Reducing the Intraocular Pressure. 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology.

Patel SC and Spaeth GL. *Ophthalmic Surg* 1995;26(3):234-6.

Taylor SA, et al. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:401-9.

Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society; 2003.

Timoptol Ophthalmic Solution Summary of Product Characteristics, UK, April 2006.

Tsai JC, et al. *J Glaucoma* 2003;12:393-8.

Wilensky J, et al. *Am J Ophthalmol* 2006;141:S28-S33.