

Timololo/Brimonidina in combinazione fissa

*Luca Rossetti, Università di Milano
Ospedale San Paolo*



IOP lowering with monotherapy is ideal, but might not be enough for many patients

- *The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* (Lichter et al, 2001):

- After first 2 years, >75% of patients required 2 or more medications to reach individualized target IOP

- *OHTS* (Kass et al, 2002):

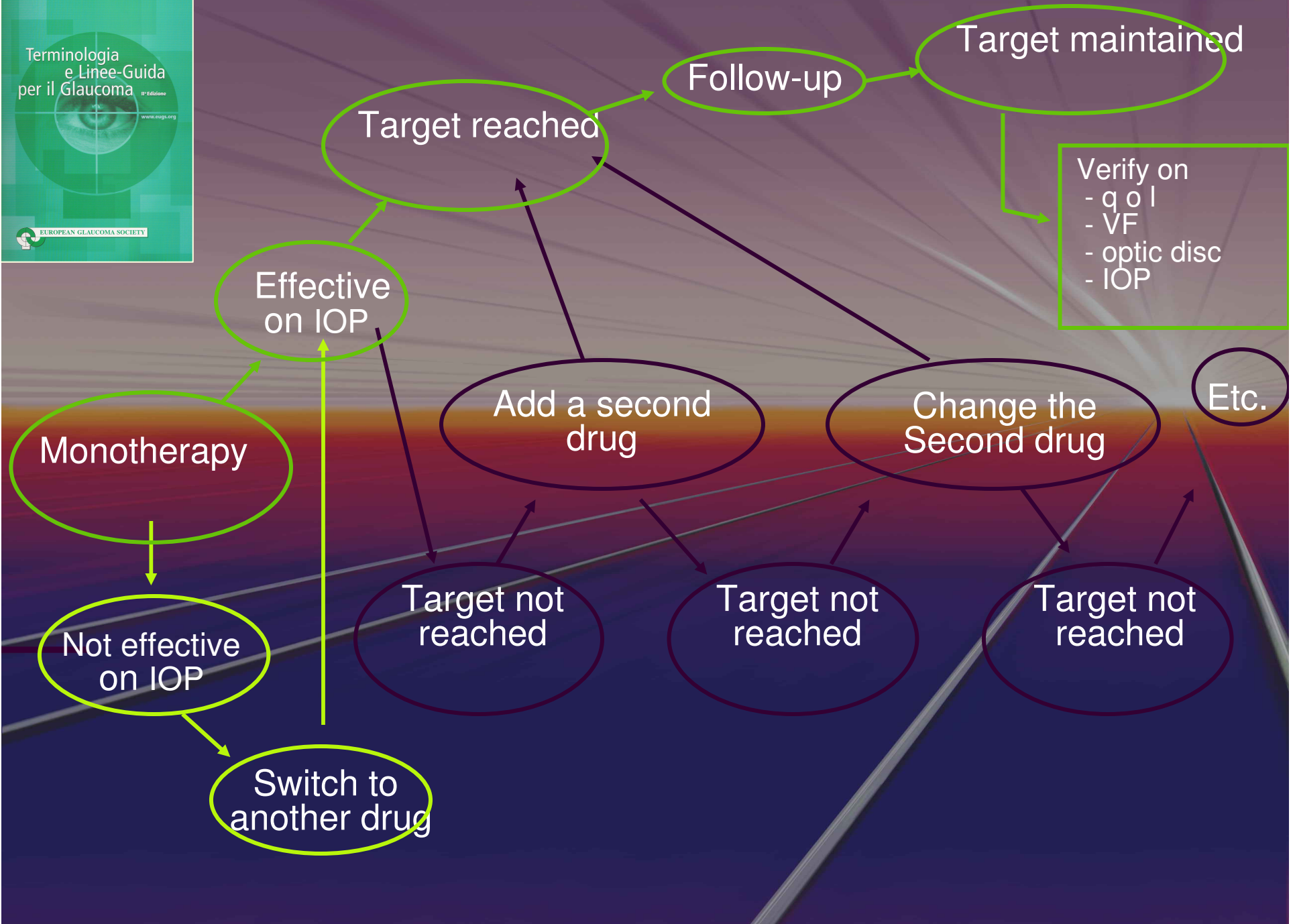
- At month 60, 49% required 2 or more medications to reach 20% IOP reduction

Quando è necessaria la terapia di associazione si dovrebbe:

- **Pensare ad utilizzare farmaci con meccanismi d'azione complementari**
 - Così da ottenere il massimo abbassamento della PIO
- **Pensare a lungo termine e comporre le combinazioni prudentemente**
 - Scegliere farmaci con profili di sicurezza e tollerabilità favorevoli

Terapia di associazione

- La somministrazione di due farmaci in un singolo flacone ha più vantaggi di due farmaci somministrati separatamente
 - Maggiore comodità
 - La compliance del paziente può migliorare
 - Diminuisce il rischio di washout/diluizione che c'è se il secondo farmaco viene somministrato in concomitanza al primo
 - Il paziente è meno sottoposto all'esposizione cronica dei conservanti potenzialmente dannosi



BRIMONIDINA / TIMOLOLO IN ASSOCIAZIONE FISSA

Combigan®

- Brimonidina 0.2%
- Timololo 0.5%
- Concentrazione del BAK 0.005%:
1/3 di quella del associazione non fissa Timololo (BAK 0.01%) e Brimonidina (BAK 0.005%) nelle dosi comunemente utilizzate
- Potenziale neuroprotettivo della brimonidina

MECCANISMI D'AZIONE COMPLEMENTARI

Timololo

↓ Produzione umore acqueo

Brimonidina

↓ Produzione umore acqueo

↑ Deflusso uveosclerale

Gli studi clinici

- Per ottenere l'approvazione di un'associazione fissa da parte dell'EMA è necessario dimostrare:
 - Che è superiore rispetto ai singoli farmaci (*Studi di superiorità*)
 - Che ha la stessa efficacia dell'associazione non fissa (*Studi di non inferiorità*)

Studi di superiorità

L'associazione fissa
Brimonidina/Timololo vs la
monoterapia con Brimonidina o Timololo

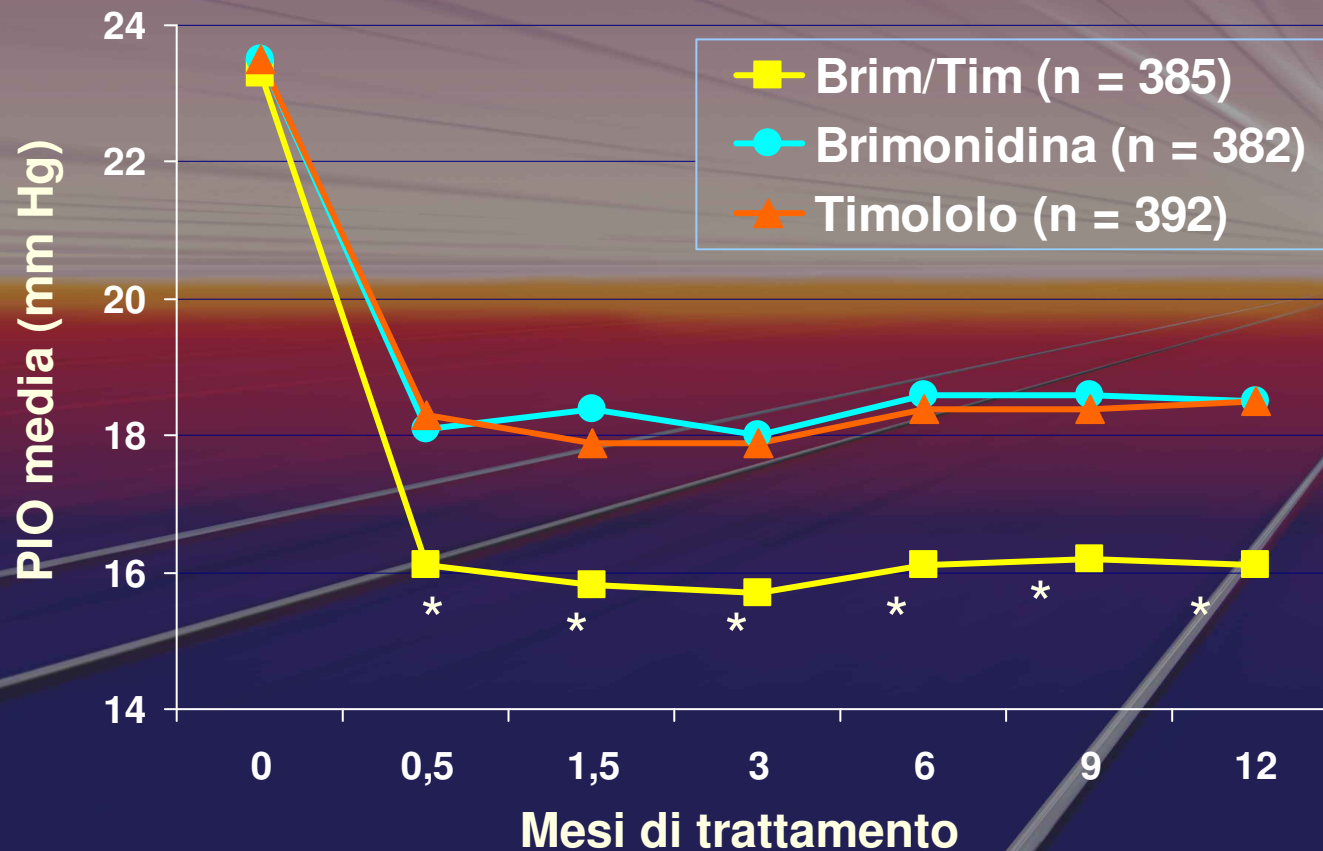
***Studio della durata di 12
mesi: Sicurezza ed efficacia***

Sherwood et al. Arch Ophthalmol. 2006;124:1230-1238

Disegno dello studio

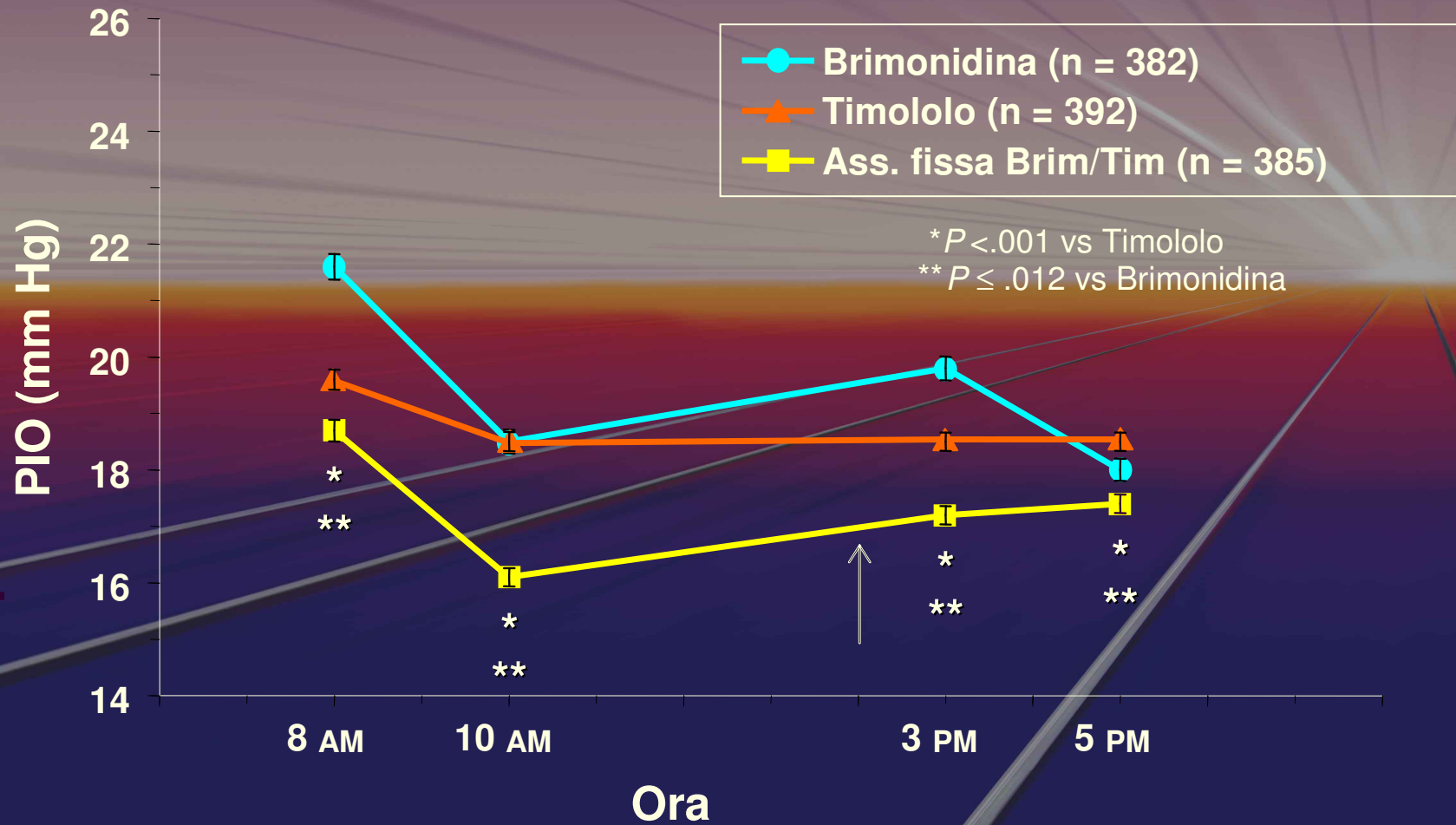
- Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, su pazienti con ipertensione oculare (OH) o glaucoma ad angolo aperto (POAG)
- Tre gruppi di trattamento (n = 1159):
 - Brimonidina/Timololo BID (n = 385)
 - Brimonidina TID (n = 382)
 - Timololo BID (n = 392)
- **Controlli:**
 - Prima dello studio, basale (giorno 0), settimana 2, 6; mese 3, 6, 9, 12
 - PIO misurata alle 8 AM, 10 AM, 3 PM e 5 PM
- **Washout:**
 - Per tutti i farmaci, prima del basale

Risultati, PIO media (10 AM)

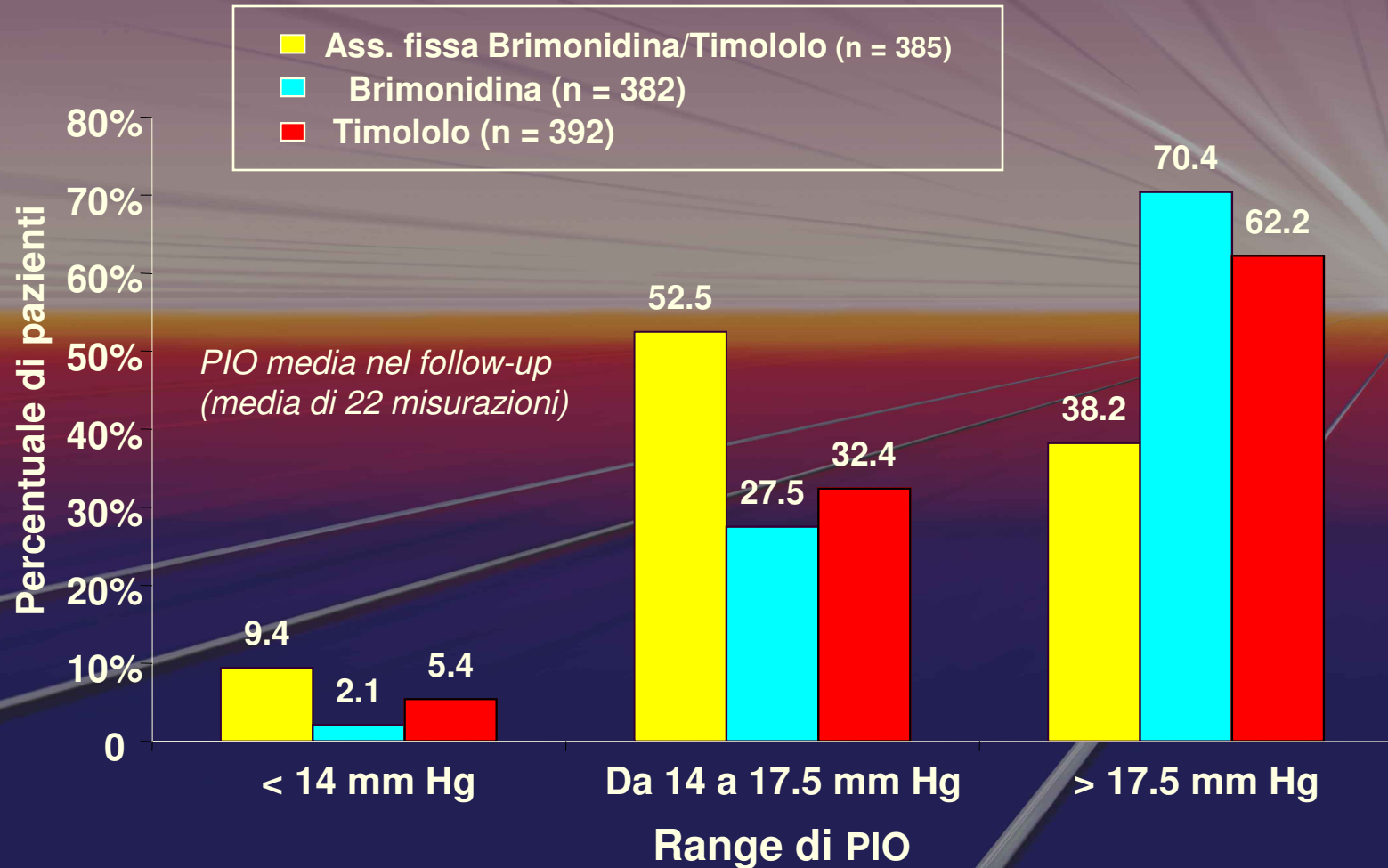


* $P < .001$ vs brimonidina o timololo

PIO bassa e mantenuta tale per tutto il giorno



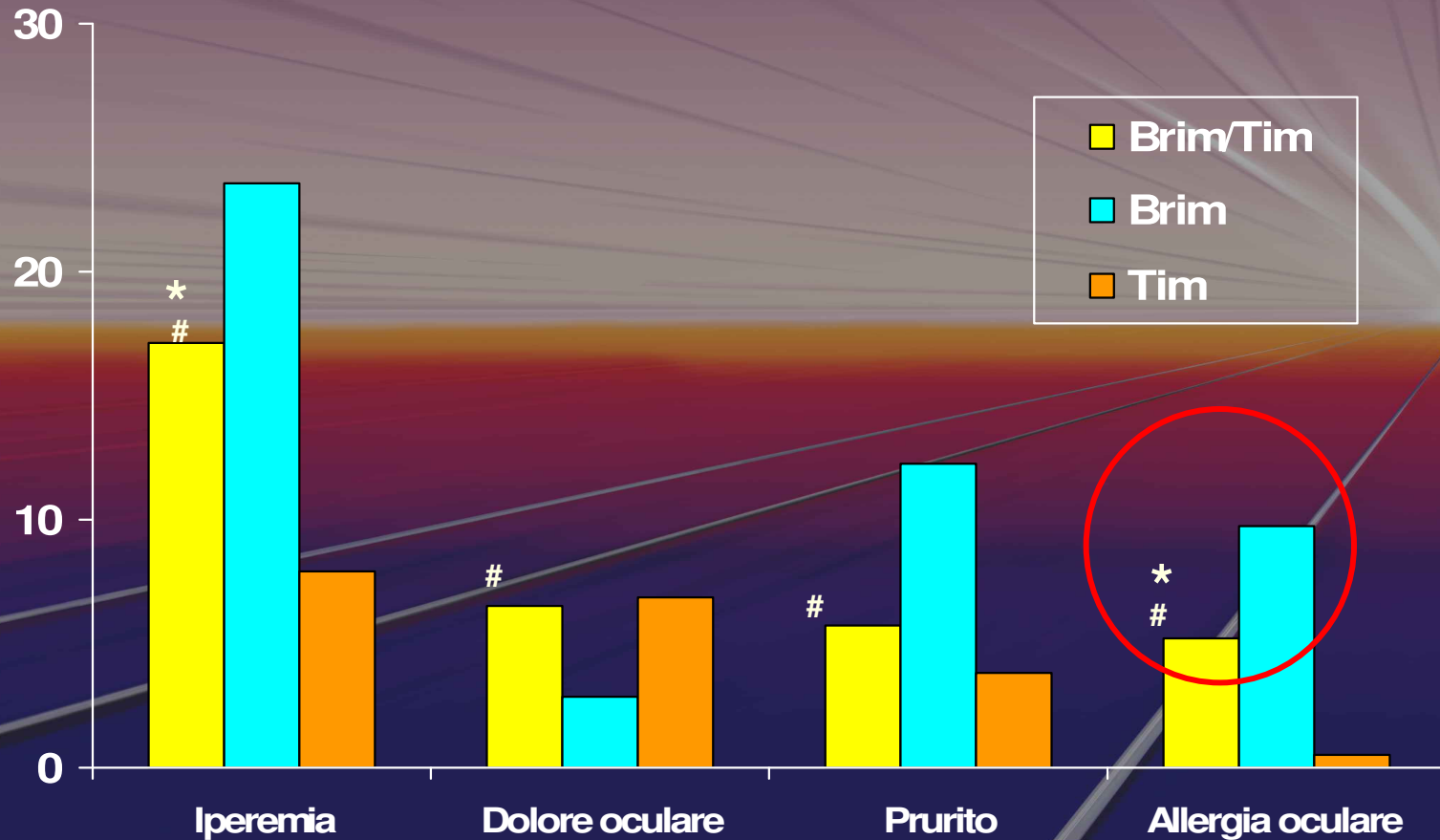
Risultati: obiettivo pressorio



Maggiore tendenza verso pressioni più basse con la ass.fissa rispetto alle singole monoterapie ($P < .001$)

Sherwood et al. Arch Ophthalmol. 2006

EFFETTI COLLATERALI



* Brimonidina/timololo vs timololo $P < .001$

Brimonidina/timololo vs brimonidina $P \leq .049$

ALLERGIA

Pazienti precedentemente trattati con Brimonidina

Associazione N = 60	Brimonidina N = 60	Timololo N = 60
3.3%	3.3%	0.0%

Pazienti NON precedentemente trattati con brimonidina

Associazione N = 325	Brimonidina N = 322	Timololo N = 332
5.5%	10.9%	0.6%

Michael A Motolko, MD, and Andrew Crichton, MD

**Un confronto tra la percentuale di Allergia presente
in pazienti glaucomatosi in trattamento con
Brimonidina in Monoterapia rispetto la
Combinazione fissa Brimonidina/Timololo**

**Poster presentato
all'American Glaucoma Society**

¹Ivey Eye Institute, University of Western Ontario, London, ON, Canada, N6A 4G5
and ²University of Calgary, Calgary, AB, Canada, T3E 7M8

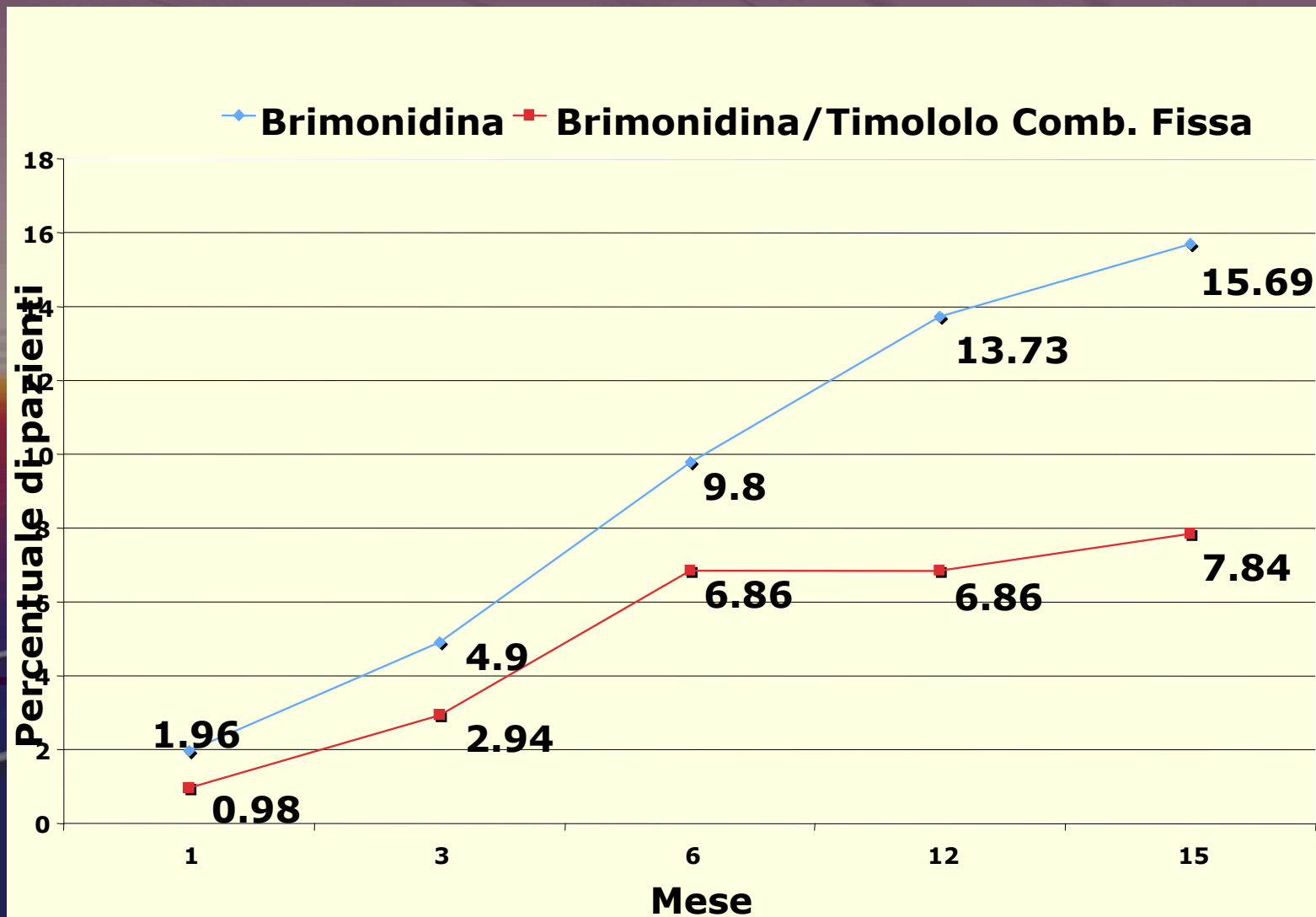
Scopo:

- **Valutare l'incidenza dell'allergia oculare in pazienti trattati con brimonidina 0.2% / timololo 0.5% in combinazione fissa rispetto alla monoterapia con brimonidina 0.2%.**

Disegno dello studio:

- La percentuale di allergia veniva determinata:
 - in modo prospettico a 102 pazienti a cui veniva prescritto Combigan®
 - con un'analisi retrospettiva di 102 pazienti a cui era stata prescritta brimonidina 0,2% BID nei primi 15 mesi dopo l'immissione della stessa sul mercato.
- Nessuno di questi pazienti aveva mai usato prima brimonidina o aveva avuto allergie oculari
- Veniva valutata la percentuale di allergia nei pazienti ai mesi 1, 3, 6, 12, e 15 di trattamento.
- I pazienti che sviluppavano allergia interrompevano la terapia.

Percentuale di pazienti con allergia oculare



Studi di non inferiorità

European Journal of Ophthalmology / Vol. 15 no. 5, 2005 / pp. 581-590

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

F.J. GOÑI^{1,2}, for the BRIMONIDINE/TIMOLOL FIXED COMBINATION STUDY GROUP

¹Servei Integrat Oftalmologia Vallès Oriental, Hospital Granollers, Mollet, Sant Celoni, Barcelona

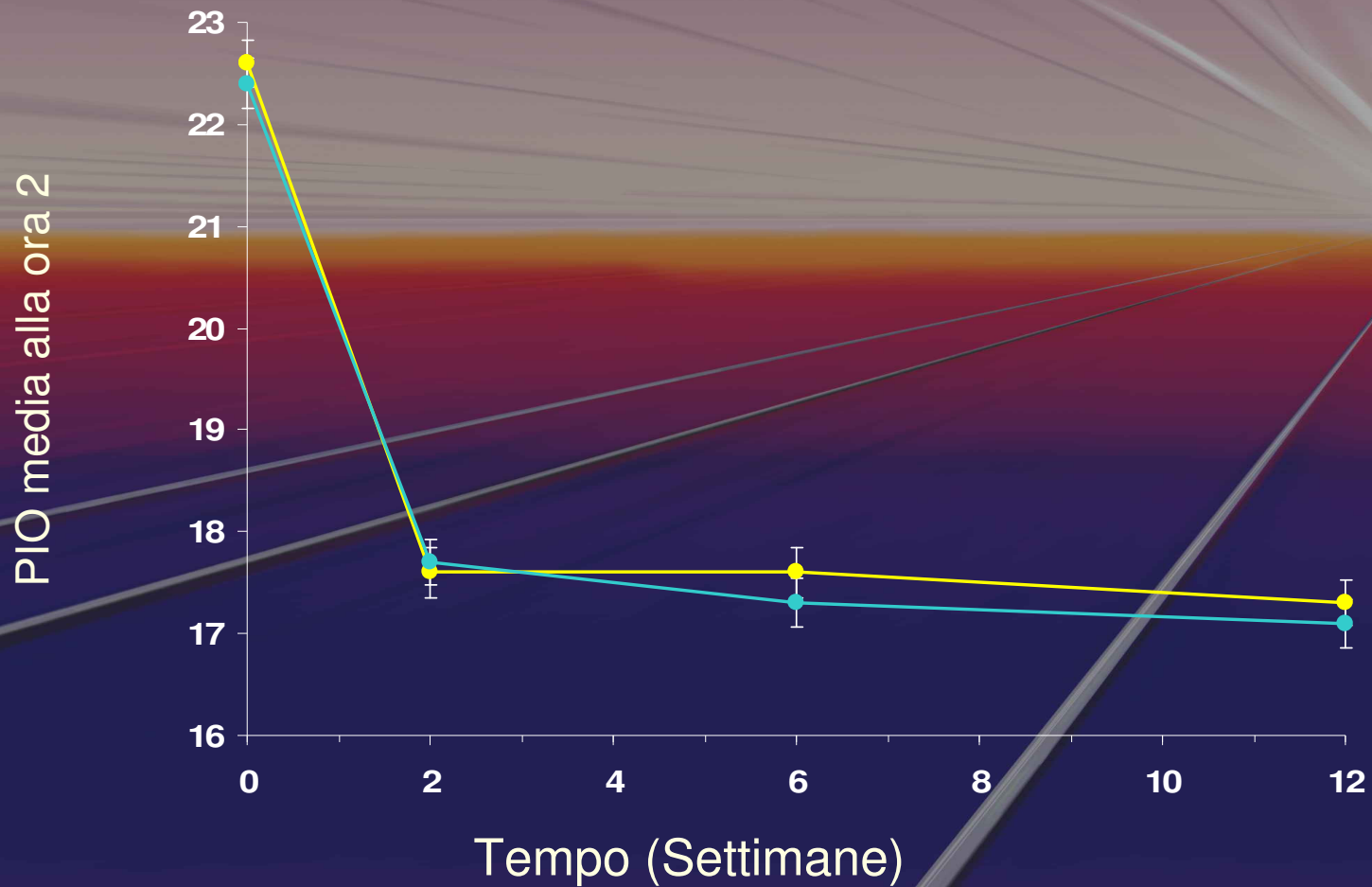
²IMO, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona - Spain

Disegno dello studio

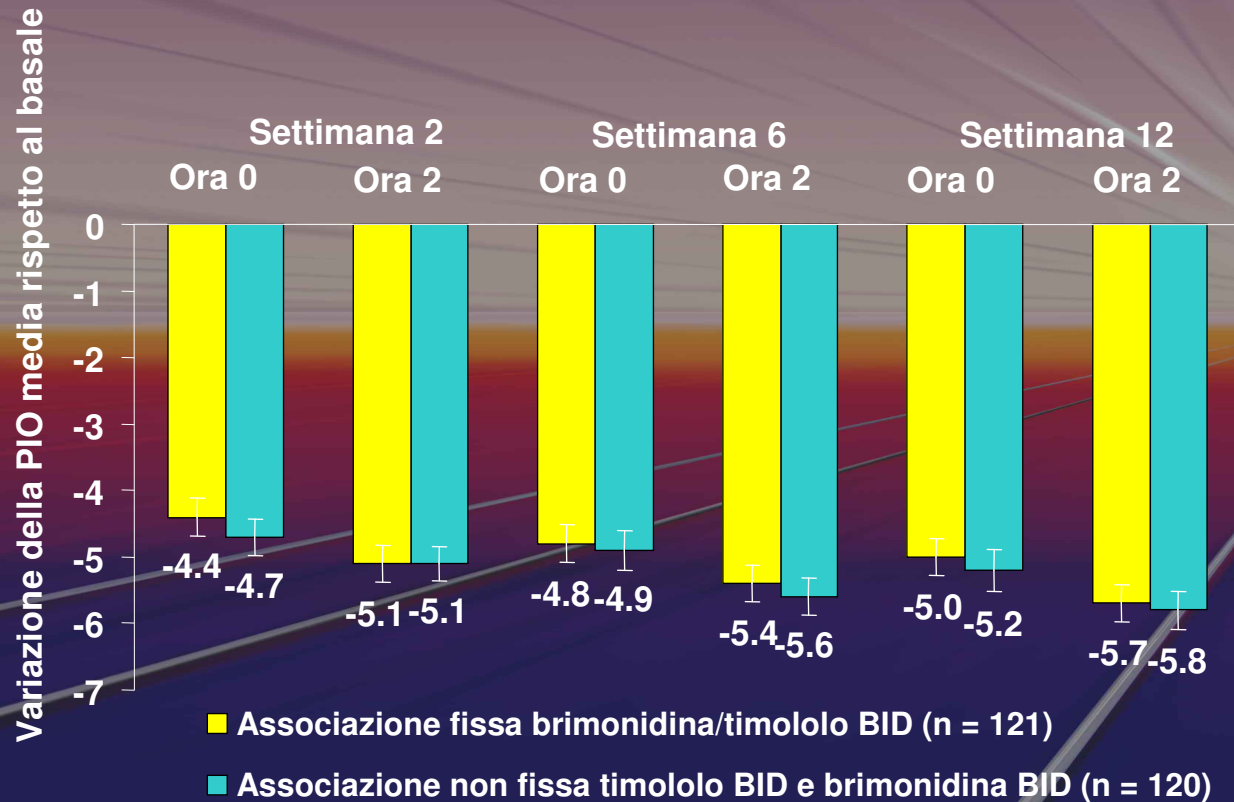
- Studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco
- **(371 pazienti con PIO non sufficientemente controllata**
(PIO: 22-34 mm Hg) dopo ≥ 3 settimane di trattamento con una qualsiasi monoterapia (no wash-out, cambio diretto della terapia)
- I pazienti sono stati trattati con l'associazione fissa Brimonidina/Timololo BID (n = 188) o con il trattamento in associazione non fissa con Brimonidina BID e Timololo BID (n = 183)
- La PIO è stata controllata prima della somministrazione (ora 0) e 2 ore dopo la somministrazione della mattina alla 2^a, 6^a e 12^a settimana

PIO media: Ora 2

- Combinazione fissa Brimonidina/Timololo BID (n=188)
- Combinazione non fissa Brimonidina e Timololo BID (n=183)



Risultati dei pazienti che in precedenza erano trattati con beta bloccanti



Effetti collaterali imputabili al trattamento

	Associazione fissa	Associazione non fissa	Valore <i>P</i>
Dolore oculare	10 (5.3%)	7 (3.8%)	0.491
Mal di testa	9 (4.8%)	8 (4.4%)	0.848
Prurito oculare	8 (4.3%)	4 (2.2%)	0.260
Iperemia congiuntivale	6 (3.2%)	5 (2.7%)	0.794
Disturbi della vista	4 (2.1%)	5 (2.7%)	0.748
Astenia	4 (2.1%)	3 (1.6%)	0.999
Secchezza delle fauci	4 (2.1%)	2 (1.1%)	0.685
Congiuntivite allergica	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0.999
Sensazione di bruciore degli occhi	2 (1.1%)	4 (2.2%)	0.444
Sonnolenza	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0.623

Profilo di Sicurezza

- Le terapie di associazione fissa e non fissa sono state entrambe ben tollerate e hanno mostrato profili di sicurezza simili
- L'incidenza totale degli effetti collaterali è stata simile

Timolol/Brimonidine Combination Therapy in Glaucoma Management

Andrew C.S. Crichton, MD, FRCSC

Primi dati dell'esperienza con
l'associazione fissa
Brimonidina/Timololo

Crichton ACS. Timolol/brimonidine combination therapy in glaucoma management. Clin and Surg J of Ophthalmol. 2005;23:356-359.

Scopo:

- Valutare l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza dell'associazione fissa Brimonidina e Timololo nella pratica clinica

Disegno dello studio:

- Studio di controllo in aperto, prospettico, della durata di 2 mesi
- L'associazione fissa Brimonidina/Timololo è stata usata sia come terapia di sostituzione che come terapia aggiuntiva
- Parametri primari: PIO media & soddisfazione del paziente
- Parametri secondari: Effetti collaterali & soddisfazione del clinico

■ Criteri di inclusione:

- Pazienti che avevano bisogno di un ulteriore abbassamento della PIO o che potevano trarre beneficio dalla maggiore comodità e compliance fornita da una terapia di associazione

■ Criteri di esclusione:

- Pazienti con controindicazioni ad almeno uno dei farmaci in studio secondo quanto riportato sui foglietti illustrativi
- Pazienti che avevano avuto precedentemente allergia alla Brimonidina

Trattamento

■ Terapia al basale:

Pazienti in monoterapia = 51%

Pazienti in terapia di associazione = 49%

■ Farmaci al basale:

	(n)	(%)
Latanoprost	163	36%
Timololo	123	27.2%
Brimonidina	95	21%
Timololo/dorzolamide	80	17.7%
Bimatoprost	58	12.8%

■ Terapia dopo l'inizio dell'utilizzo della associazione fissa Brimonidina/Timololo:

Solo l'associazione fissa Brimonidina/Timololo = 47.7% (un prodotto)

Terapia di associazione = 52.3% (più prodotti)

▪ Di più frequente utilizzo:

Latanoprost	31.3%
Travoprost	5.5%
Bimatoprost	11.8%

PIO media totale, ottenuta con la associazione fissa Brimonidina/Timololo

Visita 1 (Basale): 20.7 mm Hg

Visita 2 (mese 1): 17.5 mm Hg → -3.2 mm Hg (-13.6%)

Visita 3 (mese 2): 16.9 mm Hg → -3.8 mm Hg (-16.1%)

Numero di occhi: basale (n=803), visita 2 (n=766), visita 3 (n=695). N=453 pazienti.

Riduzione aggiuntiva della PIO del 16.1% o di -3.8mmHg rispetto al basale

Sostituzione dell'associazione fissa timololo/dorzolamide con l'associazione fissa Brimonidina/Timololo

PIO media negli occhi trattati:

Visita 1 (Basale): 21.9 mm Hg

Visita 2 (mese 1): 18.5 mm Hg → -3.4 mm Hg (-15.2%)

Visita 3 (mese 2): 18.6 mm Hg → -3.3 mm Hg (-14.4%)

Numero di occhi: basale (n=47), visita 2 (n=45), visita 3 (n=44). N=25 pazienti.

Quando la monoterapia con l'associazione fissa timololo/dorzolamide viene sostituita con l'associazione fissa Brimonidina/Timololo:

- ***Riduzione della PIO aggiuntiva maggiore del 14% (- 3.3 mm Hg)***

Concludendo

- Il Combigan® risulta essere significativamente più efficace della Brimonidina al 0,2% o del Timololo allo 0,5% somministrati separatamente
- Il Combigan® quando somministrato singolarmente risulta essere tanto efficace quanto la Brimonidina al 0,2% ed Timololo il 0,5% somministrati come terapia concomitante
- Il Combigan® permette di ottenere un'ulteriore riduzione della pressione quando somministrato come terapia sostitutiva o aggiuntiva
- Il Combigan® ha un profilo di sicurezza ben definito e risulta essere ben tollerato