



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2019

Date d'examen par la Commission : 20 février 2019

bimatoprost, timolol

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

Flacon de 3 ml (CIP : 34009 375 741 3 6)

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose

Boîte de 30 récipients unidoses (CIP : 34009 275 616 2 7)

Laboratoire ALLERGAN

Code ATC	S01ED51 (timolol en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important.
ASMR	GANFORT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	GANFORT est un traitement de seconde intention chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire à réserver en cas d'échec d'un collyre bêta-bloquant ou des analogues de prostaglandines en monothérapie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Procédure centralisée : Flacon multidose : 19/05/2006 Récipient unidose : 30/05/2013 Derniers rectificatifs les 23/06/2011, 24/10/2012 et 04/10/2013 portant sur les rubriques « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables ».	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	S S01 S01E S01ED S01ED51	Organes sensoriels Médicaments ophtalmologiques Antiglaucomateux et myotiques Agents bêta-bloquants Timolol, association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité GANFORT en flacon multidose réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 10/10/2011.

Examen conjoint de la spécialité GANFORT en récipient unidose inscrite à compter du 26/09/2015 par arrêté du 26/09/2015 (JO du 22/09/2015) en vue de son renouvellement d'inscription.

Lors de l'examen de la demande d'inscription de GANFORT en flacon multidose (avis du 05/07/2006), la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) par cette spécialité était important et qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

A l'occasion du premier renouvellement d'inscription de GANFORT en flacon multidose (avis du 29/02/2012), le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité :

- 3 études randomisées en simple aveugle ayant comparé GANFORT à XALACOM (association latanoprost + timolol) dont 1 d'une durée de 4 semaines¹ et 2 d'une durée de 12 semaines^{2, 3}
- 1 études randomisée en double aveugle de 12 semaines ayant comparé GANFORT à DUOTRAV (association travoprost + timolol)⁴
- 1 étude randomisée en simple aveugle, croisée, de 6 mois ayant comparé GANFORT à LUMIGAN (bimatoprost)⁵.

¹ Martinez A, Sanchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. Curr Med Res Opin 2007 May; 23 (5): 1025-32

² Martinez A, Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. Eye. Epub 2008 Jun 6

³ Centofanti M et al. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. Eur J Ophthalmol. 2009 Jan-Feb; 19(1):66-71.

⁴ Centofanti M et al. Comparison of Travoprost and Bimatoprost plus timolol fixed combinations in open-angle glaucoma patients previously treated with latanoprost plus timolol fixed combination. Am J Ophthalmol. 2010 Oct; 150(4):575-80.

⁵ Konstas A et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. Br J Ophthalmol (2009)

La Commission avait conclu que ces études confirmaient l'efficacité de GANFORT et son intérêt dans le traitement du glaucome à angle ouvert et que les nouvelles données d'efficacité et de tolérance n'étaient pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 5 juillet 2006.

Dans l'avis d'inscription de GANFORT en récipient unidosé sans conservateur en date du 29/10/2014, la Commission a confirmé un SMR important pour cette spécialité.

Pour la présente demande de renouvellement de l'inscription, le laboratoire sollicite le maintien du SMR important et, sur la base de nouvelles données cliniques et de 3 méta-analyses (dont une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau), la réévaluation l'ASMR de niveau V à une ASMR IV pour les deux présentations de GANFORT par rapport aux associations fixes indiquées en seconde intention dans la prise en charge du glaucome :

- associations prostaglandine/timolol (XALACOM ET DUOTRAV),
- associations inhibiteur de l'anhydrase carbonique/timolol (AZARGA, COSOPT),
- associations alpha-2 adrénergique/timolol (COMBIGAN)

et par rapport aux associations non fixes de ces principes actifs en monothérapie.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

04 POSOLOGIE

« 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 atteint(s) une fois par jour, soit le matin, soit le soir. Elle doit être administrée chaque jour à la même heure.

Les données de la littérature sur GANFORT suggèrent qu'une administration le soir peut être plus efficace qu'une administration le matin sur la baisse de la PIO. Cependant, le choix d'administrer GANFORT le matin ou le soir devra être fondé sur le meilleur potentiel d'observance (voir rubrique 5.1⁶).

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).

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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de GANFORT chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

⁶ Du RCP.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de GANFORT sont les associations de collyres antiglaucomateux comportant un bêta-bloquant et un antiglaucomateux d'une autre classe pharmaco-thérapeutique (prostaglandine, alpha-2 adrénergiques ou inhibiteur de l'anhydrase carbonique) ayant une AMM en seconde intention dans le traitement chez l'adulte du glaucome à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire ayant une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/non
Associations fixes contenant un analogue de la prostaglandine et un bêtabloquant					
DUOTRAV <i>travoprost / timolol</i> <i>Alcon France</i>	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.	11/05/2011 (renouvellement de l'inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui
XALACOM <i>latanoprost / timolol</i> <i>et génériques</i> <i>Pfizer</i>	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement	23/07/2014 (renouvellement de l'inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui
BIMATOPROST/TIMOLOL CHAUVIN <i>bimatoprost/timolol</i> <i>Chauvin</i>	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes 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.	21/11/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités GANFORT.	Non
KIVIZIDIAL <i>travoprost/timolol</i> <i>Chauvin</i>	Réduction de la pression intraoculaire chez l'adulte atteint de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.	05/12/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à DUOTRAV 40 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution.	Non

Associations fixes contenant un alapha-2 adrénérique et un bêtabloquant					
COMBIGAN , flacon <i>brimonidine, timolol</i> <i>Allergan</i>	Réduction de la PIO chez les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert ou une hypertension oculaire, associé à une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques.	03/12/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui
Associations fixes contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant					
COSOPT , flacon multidose et récipient unidose <i>dorzolamide, timolol</i> <i>MSD Chibret</i>	Traitement de la PIO chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	22/09/2010 (renouvellement de l'inscription)	Important	COSOPT multidose : ASMR V versus XALATAN COSOPT unidose : ASMR V versus COSOPT	Oui
DUALKOPT <i>dorzolamide, timolol</i> <i>Thea Pharma</i>	Traitement de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	15/04/2015 (inscription)	Important	ASMR V versus COSOPT	Oui
AZARGA , flacon <i>brinzolamide, timolol</i> <i>Alcon</i>	Réduction de la PIO chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante.	18/02/2009 (renouvellement de l'inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui
COSIDIME <i>Dorzolamide/timolol</i> <i>Santen</i>	Traitement de l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie topique par bêtabloquant est insuffisante	13/06/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution sans conservateur en récipient unidose.	Oui

Les associations non fixes de ces principes actifs sont également des comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents de même que l'association libre des principes actifs qui composent ces associations fixes.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

■ GANFORT, flacon multidose

Date de l'avis (motif de la demande)	05/07/2006 (inscription)
Indication	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.
SMR (libellé)	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 (en cours de validation) : 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 GTNDO et constitue donc un besoin important de santé publique. Toutefois, pour cette spécialité, association fixe de deux traitements antiglaucomateux 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.
ASMR (libellé)	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.

Date de l'avis (motif de la demande)	29/02/2011 (renouvellement de l'inscription)
Indication	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.
SMR (libellé)	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. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Ce médicament est un médicament de seconde intention à réserver aux patients dont la réponse aux bêta-bloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante. Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques. Le service médical rendu par GANFORT reste important dans les indications de l'AMM.
ASMR (libellé)	Sans objet

■ GANFORT, récipient unidose

Date de l'avis (motif de la demande)	29/10/2014 (inscription)
Indication	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.
SMR (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR (libellé)	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Rappel des données précédentes

7.1.1 Données soumises lors de l'inscription initiale (avis du 05/07/2006)

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 seuil de non-infériorité de de 1,5 mmHg.

7.1.2 Données soumises lors du premier renouvellement d'inscription (avis du 29/02/2012)

Le laboratoire avait fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- 3 études randomisées en simple aveugle ayant comparé GANFORT à XALACOM (association latanoprost + timolol) dont 1 d'une durée de 4 semaines⁷ et 2 d'une durée de 12 semaines^{8,9}
- 1 étude randomisée en double aveugle de 12 semaines ayant comparé GANFORT à DUOTRAV (association travoprost + timolol)¹⁰

⁷ Martinez A, et al. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. Curr Med Res Opin 2007; 23:1025-32

⁸ Martinez A et al. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. Eye. Epub 2008 Jun 6

⁹ Centofanti M et al. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. Eur J Ophthalmol. 2009; 19:66-71.

¹⁰ Centofanti M et al. Comparison of Travoprost and Bimatoprost plus timolol fixed combinations in open-angle glaucoma patients previously treated with latanoprost plus timolol fixed combination. Am J Ophthalmol. 2010;150:575-80.

- 1 étude randomisée en simple aveugle, croisée, de 6 mois ayant comparé 2 schémas d'administration de GANFORT (administration le soir ou le matin) chez des patients préalablement traités par LUMIGAN (bimatoprost)¹¹.

Ces études sont résumées en annexe 1.

La Commission a conclu que ces études confirmaient l'efficacité de GANFORT et n'a pas modifié son appréciation précédente en termes de SMR et d'ASMR.

07.2 Nouvelles données d'efficacité

Le laboratoire a fourni 5 nouvelles études cliniques :

- 1 étude ayant comparé GANFORT au latanoprost dans une étude de phase IV, [Gutierrez-Diaz et al., 2014] chez des patients naïfs de traitement,
- 3 études ayant comparé GANFORT à des associations fixes :
 - GANFORT versus KRYTANTEK : dorzolamide / brimonidine / timolol, [Garcia Lopez et al., 2014]
 - GANFORT versus DUOTRAV [Lee et al., 2012]
 - DUOTRAV versus GANFORT et versus XALACOM, [Rigollet et al., 2011].
- une analyse en sous-groupes (patients naïfs ou non de traitements) post-hoc d'une étude de non-infériorité ayant comparé l'efficacité de GANFORT en unidose sans conservateur à GANFORT, collyre en solution multidose [Cordeiro et al., 2015].

Le laboratoire a fourni également 3 méta-analyses :

- Aptel et al (2012) : méta-analyse de comparaison directe de 3 associations fixes prostaglandine/timolol (latanoprost/timolol, travoprost/timolol et bimatoprost/timolol) et les prostaglandines correspondantes en monothérapie ;
- Lou et al (2015) : méta-analyse de comparaison directe, ayant inclus 3 études supplémentaires par rapport à celle d'Aptel et al (2012).
- Une méta-analyse de comparaison indirecte selon l'approche Bayésienne (non publiée).

L'étude Gutierrez et al. (2014) ne sera pas décrite dans la mesure où elle a inclus des patients naïfs de traitement, ce qui n'est pas conforme à l'AMM de GANFORT (patients en échec des bêta-bloquants ou des prostaglandines).

L'étude Garcia Lopez et al. (2014) ne sera pas décrite dans la mesure où le comparateur (trithérapie de dorzolamide, brimonidine et timolol) n'a pas d'AMM en France et où les trithérapies doivent être utilisées en échec des bithérapies.

L'étude Cordeiro et al. (2015) ne sera pas décrite dans la mesure où la méthodologie de cette analyse a posteriori est peu robuste et où la non-infériorité de la présentation unidose à la présentation multidose a été démontrée dans une étude incluse dans le dossier d'AMM de GANFORT unidose.

Une étude supplémentaire, l'étude de Macky et al. (2014)¹² sera présentée dans la mesure où elle est incluse dans la méta-analyse de Lou et al. (2015).

Au total les études retenues sont donc :

- étude GANFORT versus DUOTRAV (Lee et al., 2012)
- étude DUOTRAV versus GANFORT et versus XALACOM, (Rigollet et al., 2011)
- et les 3 méta-analyses

¹¹ Konstas A et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2010;94:209-213

¹² Macky et al. Bimatoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in an Egyptian Population : a hospital_based prospective randomized study.

7.2.1 Etudes cliniques versus associations fixes analogue de prostaglandine/timolol

7.2.1.1 Etudes versus travoprost/timolol (DUOTRAV)

► Etude Lee et al. (2012)

Cette étude croisée, monocentrique, randomisée en simple aveugle, avait pour objectif de comparer les associations fixes bimatoprost/timolol (GANFORT) et travoprost/timolol (DUOTRAV) chez des adultes de plus de 40 ans ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire déjà traité par une association non fixe de latanoprost 0,0005 % et de timolol 0,5 % depuis 3 mois avec une PIO $\leq$ de 21 mmHg.

L'étude a comporté deux périodes de 8 semaines sans période de « wash-out » entre les deux périodes.

Le critère de jugement principal était la variation de la PIO moyenne diurne par rapport à l'inclusion après 8 semaines de traitements. La PIO a été mesurée à 8 h, 12 h, 16 h et 20 h.

Un effectif de 41 patients a été calculé pour mettre en évidence une différence de 1,5 mmHg entre les 2 traitements, supposant un SD de 2,4 mmHg, avec un risque α de 5 % et une puissance d'étude de 80 %.

Les auteurs de l'étude n'ont pas précisé quelle était la population d'analyse.

Aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α du fait de la multiplicité des tests n'a été prévue.

Résultats :

A l'inclusion, la PIO moyenne diurne était de 17,3 mmHg. Après 8 semaines, la PIO moyenne diurne a été de 16,4 avec l'association bimatoprost/timolol mmHg, soit une réduction de 0,9 mmHg par rapport à l'inclusion (NS), et de 17,1 mmHg avec l'association travoprost/timolol, soit une réduction de 0,2 mmHg (NS par rapport à l'inclusion).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux associations fixes.

L'effet du croisement des deux traitements a été testé. La PIO moyenne diurne initiale était de 17,1 mmHg chez les patients d'abord traités par l'association bimatoprost/timolol et de 15,1 mmHg chez les patients d'abord traités par l'association travoprost/timolol. Chez les patients ayant reçu secondairement l'association travoprost/timolol, la PIO moyenne diurne a augmenté de 1,2 mmHg ($p = 0,005$) alors que chez les patients ayant reçu secondairement l'association bimatoprost/timolol, il n'a pas été observé de différence significative par rapport à la valeur initiale.

► Etude Macky et al. (2014)

Cette étude randomisée, en simple aveugle (évaluateur masqué), réalisée sur 2 centres, avait pour objectif de comparer les associations bimatoprost/timolol et travoprost/timolol chez des adultes ayant un glaucome primitif à angle ouvert non contrôlé par une monothérapie ou une bithérapie autre que les traitements à l'étude.

Les patients ont eu une période de « wash-out » avant la randomisation en fonction de leur traitement avant la randomisation (6 semaines pour les analogues de prostaglandine, 4 semaines pour les bêta-bloquants en collyre et 2 semaines pour les alpha-2 adrénergiques et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique).

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la PIO, 2 semaines, et 1, 2, 4 et 6 mois par rapport à l'inclusion. La PIO a été mesurée à 10 h et 18 h et la PIO moyenne sur 10 et 18 h a été calculée.

Aucune estimation de la taille de l'échantillon permettant de démontrer une différence significative entre les traitements n'a été présentée. La population d'analyse n'est pas précisée dans le protocole.

Aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α du fait de la multiplicité des tests n'a été prévue.

Résultats :

A tous les points de mesure (2 semaines à 6 mois), l'association bimatoprost/timolol a été supérieure à l'association travoprost/timolol en termes de réduction de la PIO (évaluée à 10 h et 18

h) par rapport à la valeur initiale : variation de la PIO de 11,34 et 6,42 mmHg à 2 semaines et de 11,17 et 7,89 mmHg à 6 mois respectivement dans les groupes bimatoprost/timolol et travoprost/timolol.

7.2.1.2 Etude travoprost/timolol (DUOTRAV) versus bimatoprost/timolol (GANFORT) et versus latanoprost/timolol (XALACOM) [Rigollet et al., 2011]

Cette étude monocentrique, randomisée en simple aveugle, en groupes parallèles, avait pour objectif de comparer trois associations fixes à base d'analogue de prostaglandines/timolol chez des adultes ayant un glaucome à angle ouvert primitif ou une hypertension oculaire ayant une PIO ≥ 21 mmHg à l'inclusion et précédemment traités par au moins deux médicaments hypotenseurs.

Les patients ont été randomisés, après une période de « wash-out » d'un mois, pour recevoir les associations fixes bimatoprost/timolol, travoprost/timolol et latanoprost/timolol. Le critère de jugement principal était la mesure de la PIO sans précision dans la partie méthode des modalités des mesures de la PIO (horaire(s) de la mesure, moyenne sur 12 ou 24 h ?) et de la période d'évaluation. En pratique, la PIO a été évaluée tous les mois jusqu'à 6 mois puis à 12 mois. Aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests (multiplicité des comparaisons et multiplicité des temps de mesure) n'a été prévue au protocole.

Un total de 141 patients a été inclus sans estimation du nombre de patients nécessaire pour montrer une différence entre les traitements en fonction des hypothèses statistiques et de la puissance de l'étude.

Etant donnés les nombreuses faiblesses méthodologiques de cette étude, il ne peut en être tenu compte.

7.2.2 Méta-analyses des études ayant comparé GANFORT aux autres associations fixes analogue de prostaglandine/timolol

► Méta-analyse d'Aptel et al. (2012)

La méta-analyse d'Aptel (2012) avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de 3 bithérapies fixes de prostaglandine et timolol (GANFORT, XALACOM et DUOTRAV) et des prostaglandines correspondantes (respectivement bimatoprost, latanoprost et travoprost) en monothérapie en termes de variation de la PIO. Les études incluses devaient être prospectives comparatives, randomisées, en double insu ou en investigateur en insu, avec analyse en intention de traiter ou en per-protocole. Les patients devaient être adultes, atteints de glaucome primitif à angle ouvert, glaucome exfoliatif ou d'hypertension oculaire.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la réduction de la PIO entre l'inclusion et le 3^{ème} mois (ou entre 1 et 6 mois de traitement si les données à 3 mois n'étaient pas disponibles).

Les données étaient relevées à $9 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$, $12 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$ et $16 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$ et sur la moyenne de la courbe diurne. Cette dernière est définie comme la moyenne de toutes les mesures de PIO enregistrées au 3^{ème} mois (ou entre 1 et 6 mois de traitement si les données à 3 mois n'étaient pas disponibles). La qualité des études a été évaluée notamment par le score de Jadad (score de 0 à 5, les scores < 3 indiquent une qualité médiocre).

L'effet des traitements en termes de PIO était évalué par la différence moyenne (MD) et l'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}).

Les estimations groupées ont été calculées en utilisant la méta-analyse à effet aléatoire, pondérée par l'inverse de leur variance.

L'hétérogénéité entre les études a été analysée par le test du chi² standard (Cochran) et le test I².

Les biais de publication ont été évalués par un graphique funnel plot.

Les données manquantes ont été estimées à partir de la méthode de Follmann.

La significativité statistique a été fixée à $p < 0,05$.

Résultats :

Un total de 20 études ont été incluses dont les 4 études évaluées lors du précédent examen (Martinez et al., 2007, Martinez et al., 2008, Centofanti et al. 2009 et Centofanti et al., 2010). Trois de ces 4 études ont un score Jadad de 3 et une étude (Centofanti et al., 2010) a un score Jadad de 4.

Critère de jugement principal concernant les comparaisons suivantes :

- **bimatoprost/timolol versus latanoprost/timolol** : baisse significativement supérieure avec bimatoprost/timolol sur la PIO aux 3 points de mesure (9 h, 12 h et 16 h) à 3 mois et sur l'ensemble de la courbe diurne (3 études, $I^2 = 97,4 \%$). Différence moyenne entre les traitements :
 - Courbe diurne = 1,24 mmHg ($IC_{95\%} = [0,42 ; 1,33]$)
 - 9 h : 1,37 mmHg ($IC_{95\%} = [0,46 ; 2,28]$)
 - 12 h : 1,48 mmHg ($IC_{95\%} = [-0,18 ; 3,15]$)
 - 16 h : 0,90 mmHg ($IC_{95\%} = [0,12 ; 1,68]$)
- **bimatoprost/timolol versus travoprost/timolol** : baisse significativement supérieure avec bimatoprost/timolol sur la PIO aux 3 points de mesure (9 h, 12 h et 16 h) et sur l'ensemble de la courbe diurne (1 étude). Différence moyenne entre les traitements :
 - Courbe diurne = 0,66 mmHg ($IC_{95\%} = [0,60 ; 0,72]$)
 - 9 h : 0,70 mmHg ($IC_{95\%} = [0,59 ; 0,81]$)
 - 12 h : 0,90 mmHg ($IC_{95\%} = [0,79 ; 1,01]$)
 - 16 h : 0,80 mmHg ($IC_{95\%} = [0,70 ; 0,90]$)
- **travoprost/timolol versus latanoprost/timolol** : pas de différence statistiquement significative entre les traitements sur la courbe diurne (1 étude).

► Méta-analyse de Lou et al. (2015)

La méta-analyse de Lou (2015) avait pour objectif de comparer les associations fixes analogue de prostaglandine/timolol en termes de variation de la PIO moyenne de la PIO à 9h, 12h et 16h et de PIO diurne entre l'inclusion et la fin de l'étude.

Les études incluses devaient être randomisées, comparatives, d'une durée d'au moins un mois. Les patients de ces études devaient être atteints de glaucome primitif et secondaire à angle ouvert (GAO) ou hypertension oculaire (HTO).

Le critère de jugement principal était la variation PIO moyenne à 9 h, 12 h et 16 h et de la PIO diurne entre l'inclusion et la fin de l'étude.

L'hétérogénéité entre les comparaisons a été estimée en utilisant un test Q de Cochran suivant une distribution de Chi2 (valeur du p).

L'hétérogénéité statistique a été quantifiée par test I^2 .

Des biais de publication ont été recherchés par la méthode du Funnel plot.

Résultats :

Neuf études (n = 991) ont été incluses dont :

- 1 étude avec 1 mois de suivi
- 5 études avec 3 mois de suivi
- 1 étude avec 6 mois de suivi
- 2 études avec 12 mois de suivi.

Par rapport à la méta-analyse précédente, deux études supplémentaires ayant évalué l'association bimatoprost/timolol ont été incluses : étude Rigollet (2011) versus travoprost/timolol et latanoprost/timolol et l'étude Macky (2013) versus travoprost/timolol. Le score de Jadad attribué à ces deux études est de 3 pour l'étude Rigollet (2011) et de 5 pour l'étude Macky (2013).

Remarques :

Dans l'étude Macky (2013), les temps de mesure étaient 10h et 18h alors que le protocole prévoyait d'inclure des études ayant des temps de mesure à 9h, 12h et 16h.

Dans les études Macky (2013) et Rigollet (2011), les patients ont eu une période de « wash-out » de leur traitement avant la randomisation, par conséquent, les patients n'étaient pas dans les mêmes conditions de traitement que les patients des autres études.

Il a été attribué à l'étude Macky (2013) un score de Jadad de 5 points, cependant cette étude comporte des biais importants dans la mesure où, notamment, il n'a pas été procédé à une estimation de la taille de l'échantillon nécessaire à démontrer une différence significative entre les traitements et où il n'a pas été prévu de mesure de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests.

Critère de jugement principal concernant les comparaisons suivantes :

- **bimatoprost/timolol versus latanoprost/timolol** (4 études) : baisse significativement supérieure avec BTFC sur la PIO aux 3 points de mesure (9 h, 12 h et 16 h) et sur l'ensemble de la courbe diurne. Différences moyennes entre les traitements :
 - Courbe diurne : 0,88 mmHg (IC_{95%} = [0,42 ; 1,33], 4 études, Q = 8,96 avec p = 0,03)
 - 9 h : 1,27 mmHg (IC_{95%} = [0,68 ; 1,86], 3 études, Q = 12,24 avec p = 0,002)
 - 12 h : 1,16 mmHg (IC_{95%} = [0,85 ; 1,46], 3 études, Q = 25, 64 avec p < 0,00001)
 - 16 h : 0,61 mmHg (IC_{95%} = [0,51 ; 0,70]), 3 études, Q = 3,74 avec p = 0,15)
- **bimatoprost/timolol versus travoprost/timolol** : baisse significativement supérieure avec BTFC sur la PIO aux 3 points de mesure (9 h, 12 h et 16 h) et sur l'ensemble de la courbe diurne (2 études). Différences moyennes entre les traitements :
 - Courbe diurne = 1,94 mmHg (IC_{95%} = [0,19 ; 3,68], 3 études, Q = 21,24 avec p < 0,0001)
 - 9 h : 0,68 mmHg (IC_{95%} = [0,15 ; 1,21], 1 étude)
 - 12 h : 0,90 mmHg (IC_{95%} = [0,41 ; 1,39], 1 étude)
 - 16 h : 1,06 mmHg (IC_{95%} = [0,61 ; 1,51], 1 étude)
- **travoprost/timolol versus latanoprost/timolol** (3 études) : pas de différence statistiquement significative entre les traitements sur la courbe diurne et à 9h, 12 h et 16 h.

► Méta-analyse de comparaison indirecte en réseau

Cette étude avait pour objectif de comparer les bithérapies en association fixe ayant une indication dans le traitement du glaucome primaire à angle ouvert et/ou une hypertension intraoculaire :

- bimatoprost/timolol (GANFORT multidose et unidose)
- latanoprost/timolol (XALACOM)
- travoprost/timolol (DUOTRAV)
- dorzolamide/timolol (COSOPT)
- brinzolamide/timolol (AZARGA)
- brimonidine/timolol (COMBIGAN).

Elle a été réalisée selon une méthode de méta-analyse de comparaison indirecte en réseau selon une approche bayésienne utilisant un modèle à effets variables (Random-effects model) et un total de 200.000 itérations.

Bien que cette analyse porte sur l'efficacité relative des bithérapies en association fixe, l'ensemble des traitements disponibles (en monothérapie et en association non fixe) a été considéré pour créer le réseau d'études le plus complet ceci afin d'obtenir la meilleure comparaison indirecte.

Une recherche systématique de la littérature avait pour objectif de sélectionner les études randomisées réalisées dans une population d'adultes répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion suivants (Tableau 1) :

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion des études

	Critère d'inclusion	Critère d'exclusion
Design de l'étude	Etude comparative randomisée	Etude non comparative, non randomisée.
Population étudiée	Adulte Glaucome primaire à angle ouvert Glaucome chronique à angle ouvert Glaucome chronique à angle fermé avec	Population pédiatrique Autres maladie de la baisse visuelle

	iridectomie/iridotomie Glaucome exfoliatif Glaucome pseudo-exfoliatif Glaucome avec tension normal Glaucome pigmentaire Hypertonie intraoculaire	
Critère clinique étudié	PIO à la ligne de base & à la fin de l'étude et réduction moyenne de la PIO par rapport à la ligne de base	Absence de mesure de la PIO
Durée du traitement	De 4 à 24 semaines	< 4 semaines >24 semaines
Données	Données patients	Données des yeux
Traitement étudié	Dose AMM	Ajout d'un traitement concomitant ou bien changement de la dose au cours de l'étude
Traitement précédent	Exposition au traitement Patient naïf de tout traitement Présence ou absence d'une période de pré-inclusion Présence ou absence d'une période de « wash out »	aucun

Résultats :

La recherche bibliographique a été réalisée en octobre 2012 et a permis de sélectionner au final 132 études prospectives, randomisées versus comparateur qui regroupaient un total de 24 662 patients. Toutes les études sont versus comparateur(s) actif(s) avec des effectifs très variables (10 patients/groupe jusqu'à 533 pour la plus importante). Le critère de jugement principal était la réduction de la PIO évaluée après 4 à 24 semaines de traitement.

Résultats en termes de réduction de la PIO (Tableau 3) :

Les variations moyennes de la PIO par rapport à la valeur à l'inclusion figurent dans le tableau 2.

Tableau 2 : Variation moyenne de la PIO moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion

Traitement	Groupe	Variation de PIO en mm hg	
		moyenne	Écart type
Bimatoprost/timolol (GANFORT UD)	Bithérapie fixe	-8,921	0,596
Bimatoprost/Timolol (GANFORT MD)	Bithérapie fixe	-8,693	0,351
Latanoprost/Timolol (XALACOM)	Bithérapie fixe	-7,791	0,293
Brinzolamide/Timolol (AZARGA)	Bithérapie fixe	-7,474	0,46
Dorzolamide/Timolol FC (COSOPT)	Bithérapie fixe	-7,242	0,242
Travoprost/Timolol (DUOTRAV)	Bithérapie fixe	-7,239	0,291
Brimonidine/timolol (COMBIGAN)	Bithérapie fixe	-6,944	0,337
Brimonidine+Timolol	Association non fixe	-7,348	0,364
Latanoprost + Timolol	Association non fixe	-7,254	0,457
Brinzolamide + Timolol	Association non fixe	-7,0	0,794
Dorzolamide + Timolol	Association non fixe	-6,856	0,377
Bimatoprost 0,03% (Lumigan 0.3 MD)	Monothérapie	-7,371	0,22
Bimatoprost 0,03% (Lumigan UD)	Monothérapie	-7,268	0,512
Bimatoprost 0,01% (Lumigan 0.1)	Monothérapie	-6,967	0,521
Travoprost 0.004% (Travatan)	Monothérapie	-6,884	0,213
Latanoprost 0.05% (Monoprost)	Monothérapie	-6,19	0,736

Traitement	Groupe	Variation de PIO en mm hg	
		moyenne	Écart type
Latanoprost 0.005% (Xalatan)	Monothérapie	-6,495	0,215
Timolol 0.5%	Monothérapie	-5.577	0.17

Les différences moyennes de PIO versus GANFORT unidose montrent la supériorité de GANFORT unidose par rapport à l'ensemble des traitements du réseau à l'exception de GANFORT multidose (Tableau 3).

Tableau 3 : Variation de la PIO relative à GANFORT unidose

Traitement	Différence moyenne de la PIO traitement versus Ganfort unidose (+valeur en faveur de Ganfort unidose)	Intervalle de confiance à 95%
Bimatoprost/timolol, bithérapie fixe (GANFORT multidose)	0,23	[-0,68 ; 1,23]
Latanoprost/timolol bithérapie fixe (XALACOM)	1,14	[0,04 ; 2,30]
Travoprost/Timolol bithérapie fixe (DUOTRAV)	1,68	[0,65 ; 2,75]
Brimonidine/timolol bithérapie fixe (COMBIGAN)	1,99	[0,82 ; 3,22]
Brinzolamide/timolol bithérapie fixe (AZARGA)	1,48	[0,12 ; 2,89]
Dorzolamide/timolol bithérapie fixe (COSOPT)	1,68	[0,62 ; 2,86]
Bimatoprost 0.01%	1,97	[0,56 ; 3,44]
Bimatoprost 0.03%	1,56	[0,54 ; 2,66]
Latanoprost 0.005%	2,43	[1,37 ; 3,60]
Timolol 0.5%	3,36	[2,30 ; 4,49]
Travoprost 0.004%	2,05	[1,01 ; 3,17]
Brimonidine + timolol	1,58	[0,42 ; 2,87]
Brinzolamide + timolol	1,93	[0,17 ; 3,79]
Dorzolamide + timolol	2,07	[0,88 ; 3,30]
Latanoprost + timolol	1,68	[0,42 ; 3,00]
Travoprost + timolol	1,39	[0,31 ; 2,57]
Bimatoprost 0.03%	1,68	[0,28 ; 3,09]
Latanoprost 0,005% sans conservateur en UD	2,73	[1,08 ; 4,42]

07.3 Tolérance

Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance couvrant la période du 01/09/2010 au 15/10/2015. Un total de 633 cas d'événements indésirables (pour un total de 1 410 événements) ont été reçus. Sur les 633 cas dont 89 graves (153 EI non- listés), 330 sont médicalement confirmés. Cinq cas avec issue fatale ont été rapportés, ils n'ont pas été liés au traitement par GANFORT.

L'analyse des événements graves non listés indiquent une relation plausible avec le traitement par GANFORT. Les autres événements indésirables nécessitent une analyse complémentaire.

Donnée du RCP

Le RCP des spécialités GANFORT a fait l'objet de modification le 23/06/2011, le 24/10/2012, le 04/10/2013, pour lesquelles les paragraphes « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » ont été entièrement révisés (voir tableaux en Annexe).

Selon le RCP, les effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant GANFORT ont été limités à ceux rapportés antérieurement pour chacune des substances actives, bimatoprost et timolol prises séparément. Aucun autre effet indésirable spécifique à GANFORT n'a été observé dans les études.

La plupart des effets indésirables observés dans les études clinique utilisant GANFORT ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues à 12 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 26 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement chez 1,5 % des patients.

07.4 Données d'utilisation et de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité GANFORT est estimé à 335 500 prescriptions (56 % pour la présentation en unidose et 44 % pour la présentation en flacon multidose).

La présentation en unidose a été majoritairement prescrite dans le glaucome primitif à angle ouvert (46 % des prescriptions) et le glaucome sans précision (43 %).

La présentation en flacon multidose a été majoritairement prescrite dans le glaucome primitif à angle ouvert (52 % des prescriptions) et le glaucome sans précision (25 %).

07.5 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni deux nouvelles études cliniques publiées ayant comparé l'association bimatoprost/timolol à deux autres associations fixes analogue de prostaglandine/timolol.

L'étude Lee et al., (2012) croisée, monocentrique, randomisée en simple aveugle (investigateur masqué), n'a pas mis en évidence de différence significative entre les associations bimatoprost/timolol et travoprost/timolol en termes de variation de la PIO moyenne diurne chez des adultes ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire déjà traités par une association non fixe de latanoprost 0,0005 % et de timolol 0,5 % depuis 3 mois avec une PIO de 21 mmHg ou moins.

L'étude Rigollet et al. (2011), monocentrique, randomisée en simple aveugle (investigateur masqué), en groupes parallèles, a comparé l'association travoprost/timolol à deux autres associations bimatoprost/timolol et latanoprost/timolol chez des adultes ayant un glaucome à angle ouvert primitif ou une hypertension oculaire ayant une PIO $\geq$ 21 mmHg à l'inclusion et précédemment traités par au moins deux médicaments hypotenseurs. Cette étude ne peut être retenue en raison de biais méthodologiques importants (étude monocentrique, en simple aveugle, pas de calcul de l'effectif, pas de précision sur la méthode de mesure de la PIO, pas de mesure de gestion de l'inflation du risque α).

Le laboratoire a fourni deux méta-analyses de comparaison directe reprenant l'ensemble des études présentées par le laboratoire et une étude supplémentaire, l'étude Macky et al. (2014) qui a comparé les associations bimatoprost/timolol et travoprost/timolol chez des adultes ayant un glaucome primitif à angle ouvert non contrôlé par une monothérapie ou une bithérapie autre que les traitements à l'étude et qui ont eu une période de « wash-out » avant le début de l'étude. A tous les points de mesure (2 semaines à 6 mois), l'association bimatoprost/timolol a été supérieure à l'association travoprost/timolol en termes de réduction de la PIO (évaluée à 10 h et 18 h) par rapport à la valeur initiale : variation de la PIO de 11,34 et 6,42 mmHg à 2 semaines et de 11,17 et 7,89 mmHg à 6 mois respectivement dans les groupes bimatoprost/timolol et travoprost/timolol. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où il s'agit d'une étude réalisée sur seulement 2 centres, en simple aveugle (investigateur masqué) sans calcul de l'effectif de l'étude, sans préciser la population d'analyse et sans gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests.

Ces méta-analyses (Aptel et al., 2012) et (Lou et al., 2015) montrent la supériorité de l'association bimatoprost/timolol par rapport aux associations latanoprost/timolol et travoprost/timolol,

cependant, ces méta-analyses reposent sur des études de faible qualité méthodologique (monocentriques pour la plupart, en simple aveugle, pas toujours de calcul de l'effectif, population d'analyse non précisée, multiplicité des tests sans gestion de l'inflation du risque α , critère de jugement insuffisamment décrit dans une étude), réalisées sur des populations de patients différentes en termes de type de glaucome ou d'hypertension intraoculaire, de PIO à l'inclusion, d'antécédents de traitement (patients sous monothérapie ou déjà contrôlés ou non contrôlés par une bithérapie), de méthodologie de l'étude [étude croisée ou en groupes parallèles, avec ou sans « wash-out » avant traitement (la rémanence de l'effet des prostaglandine est plus important que pour les autres thérapies)], durée de l'étude et de temps de mesure de la PIO dans la journée.

Dans la méta-analyse d'Aptel et al. (2012), la comparaison à l'association latanoprost/timolol repose sur 3 études avec une grande hétérogénéité statistique (test I^2) et la comparaison à l'association travoprost/timolol sur seulement une étude.

Dans la méta-analyse de Lou et al. (2014), la comparaison à l'association latanoprost/timolol repose sur les 3 mêmes études et une étude supplémentaire, l'étude Macky et al. (2014) a été incluse pour la comparaison à l'association travoprost/timolol, toutefois, cette étude a un protocole très différent de l'autre étude (Centofanti et al., 2010) et comporte des biais méthodologiques importants.

Les résultats de ces études et de ces méta-analyses doivent être relativisés du fait de la taille des effets observés avec des réductions de PIO inférieurs au seuil de pertinence clinique 1,5 mmHg.

Ces critiques s'appliquent également à la méta-analyse de comparaison indirecte réalisée par le laboratoire ayant comparé l'ensemble des antiglaucomateux de seconde intention (bithérapies et monothérapies).

Le profil de tolérance de GANFORT n'a pas été modifié depuis le précédent avis. L'effet indésirable le plus fréquent est une hyperhémie conjonctivale généralement minime à modérée, non considérée comme inflammatoire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites méthodologiques des études disponibles GANFORT n'apporte pas d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie par rapport aux autres associations fixes analogue de prostaglandine/timolol et aux autres traitements de seconde intention.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 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 :
 - 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.

Les collyres bêta-bloquants et les analogues de prostaglandines sont les traitements de première intention.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle une tri-thérapie. Dans le cadre d'une bithérapie, les analogues de prostaglandines et les bêta-bloquants peuvent être associés ensemble 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 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 limite son utilisation.

La Commission rappelle que les conservateurs présents dans les collyres peuvent induire, en cas d'administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire et que, de ce fait, les collyres sans conservateur doivent être privilégiés.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

GANFORT, association fixe de bimatoprost et de timolol, est un traitement de seconde intention chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire à réserver en cas d'échec d'un collyre bêta-bloquant ou des analogues de prostaglandines en monothérapie.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 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.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Cette spécialité est un traitement de seconde intention chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire à réserver en cas d'échec d'un collyre bêta-bloquant ou des analogues de prostaglandines en monothérapie.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

▸ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'intérêt de santé publique n'est pas modifiée : GANFORT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités GANFORT reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « 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 » et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution et collyre en solution en récipient unidose n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des 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.

▸ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE 1

Résumé des études cliniques présentées lors du premier renouvellement d'inscription

Etudes Objectifs	Méthode	Effectifs par groupe Durée traitements	Résultats
GANFORT MD versus XALACOM (combinaison fixe LATANOPROST/TIMOLOL)			
Etude Martinez 2007 Comparer l'efficacité et la tolérance de l'association bimatoprost/timolo à l'association latanoprost/timolol chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert avec une PIO élevée insuffisamment contrôlée par des analogues de prostaglandines en monothérapie	Etude randomisée, simple aveugle (évaluateur masqué), monocentrique. <u>Critères de jugement principaux</u> : variation moyenne de la PIO à 9h et de la PIO diurne après 4 semaines de traitement. Analyse sur la population ITT. Pas de calcul de l'effectif. Pas de mesure de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests.	N = 36 4 semaines,	La réduction de la PIO à 9h moyenne après 4 semaines a été significativement plus importante avec GANFORT qu'avec latanoprost/timolol : -3,1 mmHg vs. -2,2 mmHg soit une différence de -0,9 mmHg (p = 0,0214) La réduction de la PIO diurne moyenne après 4 semaines a été significativement plus importante avec GANFORT qu'avec latanoprost/timolol : -2,8 mmHg vs. -2,1 mmHg soit une différence de -0,7 mmHg (p = 0,0214)
Etude Martinez 2008 Comparer la tolérance et l'efficacité de l'association bimatoprost/timolol à l'association fixe latanoprost/timolol chacune administrée le soir, sur la pression intra oculaire (PIO) diurne	Etude croisée, randomisée, en simple aveugle (évaluateur masqué), monocentrique, 6 semaines de traitement par timolol avant l'inclusion. <u>Critères de jugement principaux</u> : variation moyenne de la PIO diurne et à chaque temps de mesure (8, 10, 12, 14, 16, 18 et 20 h). Calcul de l'effectif : puissance de l'étude de 90 % pour détecter une différence de 1,6 mmHg, Correction de Bonferroni pour la valeur de p à chaque temps de mesure sur les 12 h d'évaluation de la PIO diurne (7 temps de mesure, $\alpha/7$ soit différence significative pour p < 0,0073).	N = 54 2 x 12 semaines (1 ^{ère} CF & 2 ^{ème} CF entrecoupé de 6 semaines de wash-out	Après 12 semaines de traitement, la variation de la PIO par rapport à l'inclusion a été plus importante à chaque temps de mesure au cours de la journée dans le groupe GANFORT que dans le groupe latanoprost/timolol avec des différences de -0,2 à -1,0 mmHg (p < 0,001).
Etude Centofanti 2009 Comparer l'efficacité et la tolérance de GANFORT à l'association fixe latanoprost/timolol chez des patients non contrôlés par un analogue des prostaglandines en monothérapie.	Etude randomisée, en simple aveugle (investigateur masqué), multicentrique. <u>Critère de jugement principal</u> : variation de la PIO diurne moyenne à 3 mois par rapport à l'inclusion. Correction de Dunnett pour les comparaisons multiples. Mesures de PIO à 10, 12 et 16 h à 1 et 3 mois versus inclusion.	N = 82 12 semaines	Les deux associations fixes GANFORT et latanoprost/timolol (LTFC) ont été plus efficaces sur la PIO que les prostaglandines en monothérapie, (p < 0,001). Ganfort a démontré une plus grande efficacité que latanoprost/timolol en termes de réduction de la PIO. GANFORT : PIO = 17,9 mmHg à 3 mois vs 22,3 mmHg basal soit une différence de -4,4 mmHg Latanoprost/timolol : PIO : 19,0 mmHg à 3 mois vs 22,1 basal soit

Etudes Objectifs	Méthode	Effectifs par groupe Durée traitements	Résultats
	Pas de calcul de l'effectif.		une différence de -3,1 mmHg. Au total, une différence de -1,3 mmHg en faveur de GANFORT par rapport au latanoprost seul ($p < 0,001$).
GANFORT MD versus DUOTRAV (combinaison fixe TRAVOPROST / TIMOLOL)			
Etude Centofanti 2010 Comparer l'effet hypotenseur de l'association travoprost/timolol à GANFORT chez des patients avec glaucome à angle ouvert préalablement insuffisamment contrôlés par l'association fixe latanoprost + timolol.	Etude prospective, croisée, multicentrique, double aveugle. PIO mesurée à 8 h, 11 h, 14 h, 17 h et 20 h. <u>Critère de jugement principal</u> : PIO diurne moyenne à 3 mois et 6 mois. Calcul de l'effectif : 85 patients pour détecter une différence de 1 mmHg, $\alpha = 5\%$, puissance = 80%	N = 89 2 x 3 mois de traitement (1 ^{ère} CF & 2 ^{ème} CF) sans « wash-out »	Par rapport à la PIO moyenne diurne initiale (16,5 mmHg), la PIO moyenne diurne à 3 mois a été réduite de -1,06 mmHg avec travoprost/timolol et de -1,72 avec GANFORT ($p < 0,0001$) et GANFORT > travoprost/timolol avec une différence de 0,66 mmHg ($p < 0,0041$). Pas d'interaction entre le traitement et la séquence de traitement.
GANFORT MD versus LUMIGAN (BIMATOPROST)			
Etude Konstas 2009 Comparer l'efficacité et la tolérance de <u>GANFORT administré le matin ou le soir</u> chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert exfoliatif avec PIO non traitée > 25 mmHg à 10 h ($\pm 1h$) et traités par bimatoprost pendant au moins 6 semaines.	Etude prospective, croisée, en simple aveugle (investigateur masqué). <u>Critère de jugement principal</u> : PIO moyenne sur 24h après 3 mois de chaque schéma posologique de GANFORT. de l'effectif : puissance de 80 % pour détecter une différence de 1,0 mmHg pour la PIO moyenne sur 24 h et la PIO à chaque temps de mesure.	N = 60 Bimatoprost pour tous les patients : 6 semaines au moins, 1x/j à 20h. Randomisation : GANFORT : 1x/j le soir ou le matin pendant 3 mois, puis cross over de 3 mois en inversant les temps d'administration.	A l'inclusion, la PIO moyenne sur 24h était de 29 mmHg. Après le traitement par bimatoprost, la PIO moyenne sur 24h a été réduite de 8,1 mmHg. Après traitement par GANFORT la PIO moyenne sur 24h a été réduite de 10,2 mmHg quand administré le soir et de 9,8 mmHg quand administré le matin par rapport à l'inclusion. La réduction de la PIO moyenne sur 24h a été plus importante avec GANFORT (soir ou matin) qu'avec le bimatoprost ($p \leq 0,006$ pour tous les temps de mesure) La réduction de la PIO moyenne sur 24h a été plus importante avec GANFORT le soir qu'avec GANFORT le matin (différence de 0,4 mmHg, $p = 0,005$).

ANNEXE 2

Tableau comparatif des versions du RCP en vigueur lors du précédent avis et actuel

Modifications	RCP en date de mars 2009	RCP en date d'octobre 2018
Modification du 23/06/2011 Renouvellement d'AMM	1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT GANFORT 300 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution	1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution
Modification du 23/06/2011 Mise à jour au QRD template lors du renouvellement d'AMM Modification du 24/10/2012 : Mise à jour de la rubrique 4.2 Posologie avec recommandation sur une administration le matin ou le soir	4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques 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. 4.2 Posologie et mode d'administration <i>Posologie recommandée chez les adultes (y compris les sujets âgés)</i> La posologie recommandée est d'une goutte de GANFORT dans l'œil ou les yeux atteint(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.	4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes 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. 4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> <i>Posologie recommandée chez les adultes (y compris les sujets âgés)</i> La posologie recommandée est d'une goutte de GANFORT dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour, soit le matin, soit le soir. Elle doit être administrée chaque jour à la même heure. Les données de la littérature sur GANFORT suggèrent qu'une administration le soir peut être plus efficace qu'une administration le matin sur la baisse de la PIO. Cependant, le choix d'administrer GANFORT le matin ou le soir devra être fondé sur le meilleur potentiel d'observance (voir rubrique 5.1). 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.

	<i>Utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique</i> 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. <i>Utilisation chez les enfants et les adolescents</i> GANFORT n'a été étudié que chez les adultes. En conséquence, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants ou les adolescents.	<i>Insuffisance rénale ou hépatique</i> 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. <i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité de GANFORT chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. <u>Mode d'administration</u> En cas d'administration concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes. Pratiquer une occlusion nasolacrymale ou fermer les paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Cette pratique vise à minimiser les effets secondaires systémiques et à favoriser l'action locale du collyre.
Modification du 23/06/2011 : mise à jour des données sécurité/efficacité lors du renouvellement d'AMM	4.3 Contre-indications ■ Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. ■ Hyperactivité bronchique, incluant asthme bronchique ou antécédent d'asthme bronchique et bronchopneumopathie obstructive chronique grave. ■ Bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.	4.3 Contre-indications ■ Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ■ Hyperactivité bronchique, incluant asthme bronchique ou antécédent d'asthme bronchique et bronchopneumopathie obstructive chronique grave. ■ Bradycardie sinusale, syndrome de dysfonctionnement sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, non contrôlé par pacemaker. Insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.
Modification du 23/06/2011 : mise à jour des données sécurité/efficacité lors du renouvellement d'AMM Modification du 04/10/2013 : mise à jour de la rubrique en accord avec le CCDS	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Comme pour d'autres agents ophtalmiques à usage local, GANFORT peut passer dans la circulation générale. Aucune augmentation de l'absorption systémique de chaque principe actif n'a été observée. Etant donné que le timolol est un bêtabloquant, des effets indésirables cardio-vasculaires et pulmonaires, similaires à ceux rapportés avec les bêta-bloquants par voie générale, sont	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Comme pour d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, les substances actives (timolol/ bimatoprost) contenues dans GANFORT peuvent passer dans la circulation générale. Aucune augmentation de l'absorption systémique de chaque principe actif n'a été observée. En raison de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets indésirables, similaires à ceux rapportés avec les bêta-bloquants par voie générale, sont susceptibles de se produire. Les effets

	susceptibles de se produire. Toute insuffisance cardiaque doit être contrôlée de façon adéquate avant de débiter un traitement par GANFORT. L'apparition de signes d'insuffisance cardiaque et la fréquence cardiaque doivent être surveillées chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiaque grave. Des réactions cardio-respiratoires ont été rapportées après l'administration de maléate de timolol, dont des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques et de rares cas de décès liés à une insuffisance cardiaque. Les bêta-bloquants risquent également de masquer les signes d'hyperthyroïdie et d'entraîner l'aggravation d'un angor de Prinzmetal, de troubles circulatoires périphériques et centraux sévères ou d'une hypotension. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une tendance à l'hypoglycémie spontanée ou chez les patients diabétiques (notamment ceux atteints de diabète instable), car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.	indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique sont plus faibles qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2. <u>Troubles cardiaques</u> Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (par ex. maladie coronarienne, angor de Prinzmetal ou insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par des bêta-bloquants doivent être évalués de manière approfondie, et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de dépister tout signe d'altération de leur maladie et d'effets indésirables. En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants doivent être administrés avec précaution aux patients atteints de bloc cardiaque du premier degré. <u>Troubles vasculaires</u> Il convient de traiter avec prudence les patients atteints de troubles/perturbations sévères de la circulation périphérique (i.e. les formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud). <u>Troubles respiratoires</u> Des réactions respiratoires, dont des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel. <u>Troubles endocriniens</u> Les inhibiteurs bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une tendance à l'hypoglycémie spontanée et chez les patients atteints de diabète instable, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë. Les bêta-bloquants risquent également de masquer les signes d'hyperthyroïdie.
--	--	--

	Durant un traitement par des bêta-bloquants, les patients, qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes, peuvent se montrer réfractaires aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques. Chez des patients, qui avaient avant traitement un antécédent de maladie hépatique modérée ou des taux anormaux d'alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate-aminotransférase (ASAT) et/ou bilirubine, aucun effet secondaire sur la fonction hépatique n'a été rapporté au cours d'un traitement de 24 mois par le bimatoprost. Le timolol par voie oculaire n'est associé à aucun effet indésirable connu sur la fonction hépatique. Avant le début du traitement, les patients doivent être informés	<u>Maladies de la cornée</u> Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent provoquer une sécheresse oculaire. Les patients atteints de maladies de la cornée doivent être traités avec prudence. <u>Autres agents bêta-bloquants</u> L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus du blocage bêta-adrénergique systémique peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients recevant déjà un agent bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêta-bloquants à usage topique n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). <u>Réactions anaphylactiques</u> Durant un traitement par des bêta-bloquants, les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent se montrer plus sensibles aux expositions répétées à ces allergènes ou réfractaires aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques. <u>Décollement de la choroïde</u> Un décollement de la choroïde a été rapporté après administration d'un traitement visant à réduire la sécrétion d'humeur aqueuse (par ex. timolol, acétazolamide), suite à une intervention chirurgicale de filtration. <u>Anesthésie chirurgicale</u> Les préparations ophtalmologiques de bêta-bloquants peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques de l'adrénaline, par exemple. L'anesthésiste doit être informé que le patient suit un traitement par timolol. <u>Hépatiques</u> Chez des patients qui avaient avant traitement un antécédent de maladie hépatique modérée ou des taux anormaux d'alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate-aminotransférase (ASAT) et/ou bilirubine, aucun effet secondaire sur la fonction hépatique n'a été rapporté au cours d'un traitement de 24 mois par le bimatoprost. Le timolol par voie oculaire n'est associé à aucun effet indésirable connu sur la fonction hépatique. <u>Oculaires</u> Avant le début du traitement, les patients doivent être informés
--	---	---

	de la possibilité d'une croissance des cils, d'un assombrissement de la peau de la paupière et d'une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme cela a été observé au cours des études chez les patients traités par le bimatoprost et GANFORT. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. Le changement de pigmentation de l'iris peut être permanent à l'arrêt du traitement par GANFORT. Au bout de 12 mois de traitement par GANFORT, l'incidence a été de 0,2 %. Après un traitement de 12 mois par un collyre contenant du bimatoprost seulement, l'incidence a été de 1,5 % et n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. Des cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés avec GANFORT. Par conséquent, GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (par ex. patients aphaques ou patients pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure).	de la possibilité d'une croissance des cils, d'un assombrissement de la peau de la paupière ou de la peau périoculaire et d'une augmentation de la pigmentation brune de l'iris, comme cela a été observé au cours des études chez les patients traités par le bimatoprost et GANFORT. L'augmentation de la pigmentation de l'iris sera probablement définitive. Elle peut entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. Le changement de pigmentation de l'iris peut être permanent à l'arrêt du traitement par GANFORT. Au bout de 12 mois de traitement par GANFORT, l'incidence du changement de pigmentation de l'iris a été de 0,2 %. Après un traitement de 12 mois par un collyre contenant du bimatoprost seulement, l'incidence a été de 1,5 % et n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. Le changement de pigmentation est dû à une augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à une augmentation du nombre de mélanocytes. On ne connaît pas les effets à long terme d'une augmentation de la pigmentation de l'iris. Les changements de couleur de l'iris que l'on observe avec l'administration ophtalmique de bimatoprost peuvent passer inaperçus pendant plusieurs mois ou plusieurs années. Ni les naevi ni les éphélides de l'iris ne paraissent affectés par le traitement. Chez certains patients, la pigmentation des tissus périorbitaires a été signalée comme étant réversible. Des cas d'œdème maculaire, incluant des cas d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés avec GANFORT. Par conséquent, GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure et chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (par ex. chirurgie intraoculaire, occlusions des veines de la rétine, maladie oculaire inflammatoire et rétinopathie diabétique). GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active (par ex. uvéite) car l'inflammation peut être exacerbée. <u>Peau</u> La croissance pileuse peut être augmentée dans les zones où la solution de GANFORT entre en contact avec la surface de la peau de manière répétée. Il est donc important d'appliquer GANFORT en suivant les consignes et d'éviter un écoulement le long de la joue ou sur d'autres zones cutanées. <u>Excipients</u>
--	---	--

	GANFORT contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation. Elles peuvent être remises au minimum 15 minutes après l'administration. Le chlorure de benzalkonium est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Il faut donc éviter tout contact entre le produit et les lentilles de contact souples. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer une kératite ponctuée superficielle et/ou une kératopathie ulcéreuse toxique. Une surveillance est nécessaire en cas de traitement répété ou prolongé par GANFORT chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne. GANFORT n'a pas été étudié chez les patients présentant un œil inflammatoire, des glaucomes néovasculaires, à angle étroit ou à angle fermé ou congénitaux.	GANFORT contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation. Elles peuvent être remises au minimum 15 minutes après l'administration. Le chlorure de benzalkonium est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Il faut donc éviter tout contact entre le produit et les lentilles de contact souples. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer une kératite ponctuée superficielle et/ou une kératopathie ulcéreuse toxique. Une surveillance est nécessaire en cas de traitement répété ou prolongé par GANFORT chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne. <u>Autres affections</u> GANFORT n'a pas été étudié chez les patients présentant un œil inflammatoire, un glaucome néovasculaire, inflammatoire, à angle étroit ou à angle fermé ou congénital. Des études portant sur bimatoprost 0,3 mg/l chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire ont montré que l'administration de plus d'une dose quotidienne de bimatoprost dans l'œil peut avoir pour résultat une baisse moins importante de la PIO. Les patients qui utilisent GANFORT avec d'autres analogues des prostaglandines doivent être surveillés pour détecter des modifications de leur pression intraoculaire.
Modification du 23/06/2011 : mise à jour des données sécurité/efficacité lors du renouvellement d'AMM	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction Il n'a pas été conduit d'études spécifiques d'interactions médicamenteuses. Des effets additifs ayant pour conséquence une hypotension et/ou une bradycardie marquée peuvent se produire quand le timolol en collyre est administré en association avec des inhibiteurs calciques, la guanéthidine ou des bêta-bloquants, par voie orale, des antiarythmiques, des glucosides digitaliques ou des parasymphomimétiques. Les bêta-bloquants sont susceptibles d'augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Les bêta-bloquants peuvent en outre masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'association fixe bimatoprost/timolol. Des effets additifs ayant pour conséquence une hypotension et/ou une bradycardie marquée peuvent se produire quand une solution ophtalmique contenant des bêta-bloquants est administrée en association avec des inhibiteurs calciques oraux, la guanéthidine, des bêta-bloquants adrénergiques par voie orale, des parasymphomimétiques, des antiarythmiques (dont l'amiodarone) et des glucosides digitaliques. Les bêta-bloquants sont susceptibles d'augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Les bêta-bloquants peuvent en outre masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

	L'hypertension induite par un arrêt brutal de la clonidine peut être potentialisée par la prise de bêta-bloquants.	L'hypertension induite par un arrêt brutal de la clonidine peut être potentialisée par la prise de bêta-bloquants. Une potentialisation du blocage bêta-adrénergique systémique (par ex., réduction de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée au cours d'un traitement associant un inhibiteur du CYP2D6 (par ex., quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol. Des mydriases dues à l'utilisation concomitante de bêta-bloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) ont été rapportées occasionnellement.
Modification du 23/06/2011 : mise à jour des données sécurité/efficacité lors du renouvellement d'AMM	4.6 Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'existe aucune donnée pertinente concernant la sécurité d'utilisation de GANFORT chez la femme enceinte. <i>Bimatoprost</i> Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses de maternotoxiques. <i>Timolol</i> Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de signe de malformation fœtale, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin après une exposition à des bêta-bloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes évocateurs d'un blocage bêta-adrénergique (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né quand un traitement par des bêta-bloquant était administré avant l'accouchement. Si GANFORT est administré avant l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours de sa vie. Les études menées avec le timolol chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction à des doses significativement supérieures à celles qui sont utilisées dans la pratique clinique (voir section 5.3).	4.6 Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'existe aucune donnée pertinente concernant l'utilisation de l'association fixe bimatoprost/timolol chez la femme enceinte. GANFORT ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2. <i>Bimatoprost</i> Il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). <i>Timolol</i> Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de signe de malformation fœtale, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin après une exposition à des bêta-bloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes évocateurs d'un blocage bêta-adrénergique (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né quand un traitement par des bêta-bloquant était administré avant l'accouchement. Si GANFORT est administré avant l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours de sa vie. Les études menées avec le timolol chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction à des doses significativement supérieures à celles qui sont utilisées dans la pratique clinique (voir rubrique 5.3).

	En conséquence, GANFORT ne doit pas être utilisé durant une grossesse à moins d'une nécessité absolue. Allaitement Le timolol est excrété dans le lait maternel. Le passage du bimatoprost dans le lait maternel humain n'est pas connu, mais le bimatoprost est excrété dans le lait de rates allaitantes. Il est donc recommandé de ne pas utiliser GANFORT chez la femme allaitante.	Allaitement <i>Timolol</i> Le timolol est excrété Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable que des quantités suffisamment importantes soient présentes dans le lait maternel pour provoquer des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2. <i>Bimatoprost</i> Le passage du bimatoprost dans le lait maternel humain n'est pas connu, mais le bimatoprost est excrété dans le lait des rates allaitantes. Il est donc recommandé de ne pas utiliser GANFORT chez la femme allaitante. Fertilité Il n'existe aucune donnée sur les effets de GANFORT sur la fertilité humaine.
Modification du 23/06/2011 : mise à jour des données sécurité/efficacité lors du renouvellement d'AMM Modification du 24/10/2012 : - ajout des effets indésirables « hyperpigmentation cutanée (périoculaire) » et « hyperpigmentation de l'iris², approfondissement du sillon palpébral² » - Modification du 04/10/2013 : - mise à jour de la rubrique en accord avec le CCDS - ajout des effets indésirables communs à Ganfort flacon et Ganfort en récipient unidose - ajout des effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate	4.8 Effets indésirables Aucun effet indésirable d'origine médicamenteuse spécifique à GANFORT n'a été observé dans les études cliniques. Ces effets indésirables ont été limités à ceux rapportés antérieurement avec le bimatoprost et le timolol. La plupart des effets indésirables ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues sur 12 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 26 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement dans 1,5 % des cas. Les effets indésirables qui suivent ont été rapportés pendant les essais cliniques de GANFORT (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité) :	4.8 Effets indésirables GANFORT <i>Résumé du profil de sécurité</i> Les effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant GANFORT ont été limités à ceux rapportés antérieurement pour chacune des substances actives, bimatoprost et timolol prises séparément. Aucun autre effet indésirable spécifique à GANFORT n'a été observé dans les études cliniques. La plupart des effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant GANFORT ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues sur 12 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 26 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement chez 1,5 % des patients. <i>Liste tabulée des effets indésirables</i> Le tableau 1 présente les effets indésirables qui ont été rapportés avec toutes les présentations de GANFORT (flacon

Modification du 06/04/2017 : mise à jour des effets indésirables à la suite de la validation de la procédure PSUR de 2016

Troubles du système nerveux
Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : céphalées.

Troubles oculaires

Très fréquents ($\geq 1/10$) : hyperhémie conjonctivale, croissance des cils.

Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : kératite ponctuée superficielle, érosion de la cornée, sensation de brûlure, prurit oculaire, sensation de picotements dans l'œil, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, érythème de la paupière, douleur oculaire, photophobie, écoulement oculaire, troubles visuels, prurit de la paupière.

Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : iritis, irritation oculaire, œdème conjonctival, blépharite, épiphora, œdème de la paupière, douleur de la paupière, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, trichiasis.

Fréquence indéterminée : œdème maculaire cystoïde.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : rhinite.

Troubles de la peau et des annexes

Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : pigmentation palpébrale.

Peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : hypertrichose.

Les événements indésirables additionnels suivants ont été rapportés avec l'un des deux principes actifs, et sont donc susceptibles d'être observés avec GANFORT :

Bimatoprost

Infections et infestations : infection (surtout rhume banal et infections des voies respiratoires supérieures).

Troubles du système nerveux : vertiges.

Troubles oculaires : conjonctivite allergique, cataracte, assombrissement des cils, augmentation de la pigmentation de l'iris, blépharospasme, rétraction de la paupière, hémorragie rétinienne, uvéite.

Troubles vasculaires : hypertension.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, œdème périphérique.

Effets sur les constantes biologiques : Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique.

Timolol

multidose et récipient unidose) pendant les études cliniques (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité) ou après la commercialisation.

La fréquence des effets indésirables possibles présentés ci-dessous est définie à l'aide de la convention suivante :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	Entre $\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	Entre $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
Rare	Entre $\geq 1/10\ 000$ et $1/1\ 000$
Très rare	$< 10\ 000$
Fréquence indéterminée	La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 1

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquence indéterminée	réactions d'hypersensibilité incluant les signes ou symptômes de dermatite allergique, angioœdème, allergie oculaire
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquence indéterminée	insomnie ² , cauchemars ²
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	céphalées, vertiges ²
	Fréquence indéterminée	dysgeusie ²
<i>Affections oculaires</i>	Très fréquent	hyperhémie conjonctivale.
	Fréquent	kératite ponctuée, érosion de la cornée ² , sensation de brûlure ² , irritation conjonctivale ¹ , prurit oculaire, sensation de picotements dans l'œil ² , sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, érythème de la

	<i>Troubles psychiatriques</i> : insomnie, cauchemars, baisse de la libido. <i>Troubles du système nerveux</i> : vertiges, perte de mémoire, aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, ischémie cérébrale. <i>Troubles oculaires</i> : baisse de la sensibilité cornéenne, diplopie, ptosis, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante), troubles de la réfraction (dans certains cas, dus à l'arrêt du traitement par un myotique), kératite. <i>Troubles de l'oreille interne</i> : tinnitus. <i>Troubles cardiaques</i> : bloc cardiaque, arrêt cardiaque, arythmies, syncope, bradycardie, défaillance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive. <i>Troubles vasculaires</i> : hypotension, accident vasculaire cérébral, claudication, phénomène de Raynaud, refroidissement des extrémités, palpitations. <i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i> : bronchospasme (surtout chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux. <i>Troubles gastro-intestinaux</i> : nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale. <i>Troubles de la peau et des annexes</i> : alopecie, éruption psoriasiforme ou aggravation du psoriasis. <i>Troubles du système musculo-squelettique et du tissu conjonctif</i> : lupus érythémateux aigu disséminé. <i>Troubles rénaux et urinaires</i> : maladie de La Peyronie. <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> : œdème, douleurs thoraciques, fatigue.		
			paupière, douleur oculaire, photophobie, écoulement oculaire ² , troubles visuels ² , prurit de la paupière, baisse de l'acuité visuelle ² , blépharite ² , œdème de la paupière, irritation oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, croissance des cils.
		Peu fréquent	iritis ² , œdème conjonctival ² , douleur de la paupière ² , sensation anormale dans l'œil ¹ , asthénopie, trichiasis ² , hyperpigmentation de l'iris ² , approfondissement du sillon palpébral ² , rétraction de la paupière ² , altération de la couleur des cils (assombrissement) ¹
		Fréquence indéterminée	œdème maculaire cystoïde ² , gonflement de l'œil, vision trouble ²
	Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	bradycardie
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	rhinite ²
		Peu fréquent	dyspnée
		Fréquence indéterminée	bronchospasme (surtout chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante) ² , asthme
	Affections de la	Fréquent	pigmentation

peau et du tissu sous-cutané		palpébrale ² , hirsutisme ² , hyperpigmentation cutanée (périoculaire)
	Fréquence indéterminée	alopécie ²
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	fatigue

¹ Effets indésirables observés uniquement avec GANFORT en récipient unidose.

² Effets indésirables observés uniquement avec GANFORT en flacon multidose.

Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques à usage local, GANFORT (bimatoprost/timolol) peut passer dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

D'autres effets indésirables qui ont été rapportés avec l'une des deux substances actives (bimatoprost ou timolol), et sont donc susceptibles d'être observés avec GANFORT, sont répertoriés ci-dessous dans le tableau 2 :

Tableau 2

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	réactions allergiques systémiques incluant anaphylaxie ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypoglycémie ¹
Affections psychiatriques	dépression ¹ , perte de mémoire ¹
Affections du système nerveux	syncope ¹ , accident cérébrovasculaire ¹ , aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave ¹ , paresthésie ¹ , ischémie

			cérébrale ¹
	<i>Affections oculaires</i>		baisse de la sensibilité cornéenne ¹ , diplopie ¹ , ptosis ¹ , décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4) ¹ , kératite ¹ , blépharospasme ² , hémorragie rétinienne ² , uvéite ²
	<i>Affections cardiaques</i>		bloc auriculo-ventriculaire ¹ , arrêt cardiaque ¹ , arythmies ¹ , défaillance cardiaque ¹ , insuffisance cardiaque congestive ¹ , douleurs thoraciques ¹ , palpitations ¹ , œdème ¹
	<i>Affections vasculaires</i>		hypotension ¹ , hypertension ² , phénomène de Raynaud ¹ , refroidissement des mains et des pieds ¹
	<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		exacerbation de l'asthme ² , exacerbation de la BPCO ² , toux ¹
	<i>Affections gastro-intestinales</i>		nausées ^{1,2} , diarrhée ¹ , dyspepsie ¹ , sécheresse buccale ¹ , douleurs abdominales ¹ , vomissements ¹
	<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		éruption psoriasiforme ¹ ou aggravation du psoriasis ¹ , éruption cutanée ¹
	<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		myalgie ¹
	<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>		dysfonctionnements sexuels ¹ , baisse de la libido ¹
	<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		asthénie ^{1,2}
	<i>Investigations</i>		anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique ²
	¹ Effets indésirables observés avec le timolol en monothérapie. ² Effets indésirables observés avec le bimatoprost en monothérapie.		
	Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du		

		<u>phosphate</u> Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.
Modification du 04/10/2013 : mise à jour de la fréquence de certains effets indésirables en accord avec le CCDS	4.9 Surdosage Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, un surdosage a donc peu de chance de se produire lors d'une instillation oculaire. <i>Bimatoprost</i> Si GANFORT est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles : dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m² est au moins 70 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de GANFORT par un enfant de 10 kg. <i>Timolol</i> Les symptômes d'un surdosage systémique par le timolol sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges, difficultés respiratoires et arrêt cardiaque. Une étude chez des patients a indiqué que le timolol n'est pas éliminé facilement par dialyse. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien, doit être mis en place.	4.9 Surdosage Un surdosage topique de GANFORT a peu de chance de se produire ou d'être associé à une toxicité. <i>Bimatoprost</i> Si GANFORT est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles : dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m² est au moins 70 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de GANFORT par un enfant de 10 kg. <i>Timolol</i> Les symptômes d'un surdosage systémique par le timolol incluent : bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges, difficultés respiratoires et arrêt cardiaque. Une étude chez des patients <u>présentant une insuffisance rénale</u> a indiqué que le timolol n'est pas éliminé facilement par dialyse. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place.
Modification du 23/06/2011 : mise à jour des données sécurité/efficacité lors du renouvellement d'AMM	5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Préparation ophtalmologique - agents bêta-bloquants - timolol, en association, code ATC : S01ED 51.	5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Préparation ophtalmologique – agents bêta-bloquants, Code ATC : S01ED51

	<u>Mécanisme d'action :</u> GANFORT contient deux principes actifs : le bimatoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) élevée par des mécanismes d'action complémentaires, et leur effet combiné résulte en une baisse additionnelle de la PIO par comparaison à celle induite par l'un ou l'autre composé en monothérapie. GANFORT a un délai d'action rapide. Le bimatoprost est un agent hypotenseur oculaire puissant. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée. Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéo-scléral. Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta₁- et bêta₂-adrénergiques qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, ni d'action dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice des membranes). Le timolol abaisse la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse. Son mécanisme d'action exact n'est pas clairement élucidé, mais il est probable qu'il fasse intervenir une inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique induite par une stimulation bêta-adrénergique endogène. <u>Effets cliniques :</u> La baisse de la PIO produite par GANFORT n'est pas inférieure à celle observée avec un traitement associant le bimatoprost (une fois par jour) et le timolol (deux fois par jour). Aucune des études effectuées n'a concerné l'administration de GANFORT, le soir. En conséquence, il est recommandé d'effectuer l'administration de GANFORT le matin pour que la baisse maximale de la PIO soit assurément obtenue au moment du pic physiologique de la PIO. Toutefois, si l'observance l'exige, une administration le soir, peut être envisagée. Le timolol à 0,5 % en administrations quotidiennes uniques produit un effet maximal d'installation rapide qui coïncide avec le pic	<u>Mécanisme d'action</u> GANFORT contient deux substances actives : le bimatoprost et le timolol. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) élevée par des mécanismes d'action complémentaires, et leur effet combiné résulte en une baisse additionnelle de la PIO par comparaison à celle induite par l'un ou l'autre composé en monothérapie. GANFORT a un délai d'action rapide. Le bimatoprost est une substance active hypotensive oculaire puissante. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée. Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéo-scléral. Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta₁- et bêta₂-adrénergiques qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, ni d'action dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice des membranes). Le timolol abaisse la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse. Son mécanisme d'action exact n'est pas clairement élucidé, mais il est probable qu'il fasse intervenir une inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique induite par une stimulation bêta-adrénergique endogène. <u>Effets cliniques</u> La baisse de la PIO produite par GANFORT n'est pas inférieure à celle observée avec un traitement associant le bimatoprost (une fois par jour) et le timolol (deux fois par jour). Aucune des études effectuées n'a concerné l'administration de GANFORT, le soir. En conséquence, il est recommandé d'effectuer l'administration de GANFORT le matin pour que la baisse maximale de la PIO soit assurément obtenue au moment du pic physiologique de la PIO. Toutefois, si l'observance l'exige, une administration le soir, peut être envisagée. Le timolol à 0,5 % en administrations quotidiennes uniques produit un effet maximal d'installation rapide qui coïncide avec le pic
--	--	---

	physiologique de PIO, et une baisse de PIO cliniquement utile est maintenue sur l'ensemble de la période de 24 heures, entre deux doses. Les études menées avec le bimatoprost ont indiqué que le contrôle de la PIO obtenu est comparable, que le traitement soit administré le matin ou le soir.	physiologique de PIO, et une baisse de PIO cliniquement utile est maintenue sur l'ensemble de la période de 24 heures, entre deux doses. Les études menées avec le bimatoprost ont indiqué que le contrôle de la PIO obtenu est comparable, que le traitement soit administré le matin ou le soir. Les données de la littérature sur GANFORT suggèrent qu'une administration le soir peut être plus efficace qu'une administration le matin sur la baisse de la PIO. Cependant, le choix d'administrer GANFORT le matin ou le soir devra être fondé sur le meilleur potentiel d'observance. <u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de GANFORT chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.
--	---	--

Modifications	RCP en date d'octobre 2013	RCP en date d'octobre 2018																								
	1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose	1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose																								
Modification du 06/04/2017 : mise à jour des effets indésirables à la suite de la validation de la procédure PSUR de 2016	4.8 Effets indésirables <u>GANFORT en récipient unidose</u> <i>Résumé du profil de sécurité</i> Les effets indésirables observés dans l'étude clinique utilisant GANFORT en récipient unidose ont été limités à ceux rapportés antérieurement pour GANFORT (flacon multidose) ou pour chacune des substances actives, bimatoprost ou timolol prises séparément. Aucun autre effet indésirable spécifique à GANFORT unidose n'a été observé dans les études cliniques. La plupart des effets indésirables observés avec GANFORT en récipient unidose ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues au cours d'une étude de 12 semaines du GANFORT en récipient unidose administré une fois par jour, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec GANFORT en récipient unidose est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 21 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement chez 1,4 % des patients. <i>Liste sous forme de tableau des effets indésirables</i> Le Tableau 1 présente les effets indésirables qui ont été signalés pendant une étude clinique d'une durée de 12 semaines portant sur GANFORT en récipient unidose (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité). La fréquence des effets indésirables possibles présentés ci-dessous est définie à l'aide de la convention suivante : <table><tr><td>Très fréquent</td><td>≥1/10</td></tr><tr><td>Fréquent</td><td>Entre ≥1/100 et <1/10</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Entre ≥1/1 000 et <1/100</td></tr><tr><td>Rare</td><td>Entre ≥1/10 000 et 1/1 000</td></tr><tr><td>Très rare</td><td><10 000</td></tr><tr><td>Fréquence indéterminée</td><td>La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles</td></tr></table>	Très fréquent	≥1/10	Fréquent	Entre ≥1/100 et <1/10	Peu fréquent	Entre ≥1/1 000 et <1/100	Rare	Entre ≥1/10 000 et 1/1 000	Très rare	<10 000	Fréquence indéterminée	La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles	4.8 Effets indésirables <u>GANFORT en récipient unidose</u> <i>Résumé du profil de sécurité</i> Les effets indésirables observés dans l'étude clinique utilisant GANFORT en récipient unidose ont été limités à ceux rapportés antérieurement pour GANFORT (flacon multidose) ou pour chacune des substances actives, bimatoprost ou timolol prises séparément. Aucun autre effet indésirable spécifique à GANFORT unidose n'a été observé dans les études cliniques. La plupart des effets indésirables observés avec GANFORT en récipient unidose ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues au cours d'une étude de 12 semaines du GANFORT en récipient unidose administré une fois par jour, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec GANFORT en récipient unidose est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 21 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement chez 1,4 % des patients. <i>Liste tabulée des effets indésirables</i> Le tableau 1 présente les effets indésirables qui ont été signalés pendant les études cliniques portant sur GANFORT en récipient unidose et GANFORT en flacon multidose (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité) ou après la commercialisation. La fréquence des effets indésirables possibles présentés ci-dessous est définie à l'aide de la convention suivante : <table><tr><td>Très fréquent</td><td>≥1/10</td></tr><tr><td>Fréquent</td><td>Entre ≥1/100 et <1/10</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Entre ≥1/1 000 et <1/100</td></tr><tr><td>Rare</td><td>Entre ≥1/10 000 et 1/1 000</td></tr><tr><td>Très rare</td><td><10 000</td></tr><tr><td>Fréquence indéterminée</td><td>La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles</td></tr></table>	Très fréquent	≥1/10	Fréquent	Entre ≥1/100 et <1/10	Peu fréquent	Entre ≥1/1 000 et <1/100	Rare	Entre ≥1/10 000 et 1/1 000	Très rare	<10 000	Fréquence indéterminée	La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles
Très fréquent	≥1/10																									
Fréquent	Entre ≥1/100 et <1/10																									
Peu fréquent	Entre ≥1/1 000 et <1/100																									
Rare	Entre ≥1/10 000 et 1/1 000																									
Très rare	<10 000																									
Fréquence indéterminée	La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles																									
Très fréquent	≥1/10																									
Fréquent	Entre ≥1/100 et <1/10																									
Peu fréquent	Entre ≥1/1 000 et <1/100																									
Rare	Entre ≥1/10 000 et 1/1 000																									
Très rare	<10 000																									
Fréquence indéterminée	La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles																									

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections oculaires</i>	Très fréquent	hyperhémie conjonctivale
	Fréquent	kératite ponctuée, irritation oculaire, irritation conjonctivale, prurit de l'œil, douleur oculaire, sensation de corps étrangers dans les yeux, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, érythème de la paupière, photophobie, croissance des cils
	Peu fréquent	sensation anormale dans l'œil, prurit des paupières, œdème des paupières, asthénopie, coloration des cils (assombrissement)
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	céphalée
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Peu fréquent	fatigue
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	hyperpigmentation cutanée (périoculaire)

Le Tableau 2 mentionne d'autres effets indésirables signalés avec GANFORT (flacon multidose) qui pourraient survenir avec

Tableau 1

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquence indéterminée	réactions d'hypersensibilité incluant les signes ou symptômes de dermatite allergique, angioœdème, allergie oculaire
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquence indéterminée	insomnie ² , cauchemars ²
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	céphalées, vertiges ²
	Fréquence indéterminée	dysgeusie ²
	Très fréquent	hyperhémie conjonctivale
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent	kératite ponctuée, érosion de la cornée ² , sensation de brûlure ² , irritation conjonctivale ¹ , prurit oculaire, sensation de picotements dans l'œil ² , sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, érythème de la paupière, douleur oculaire, photophobie, écoulement oculaire ² , troubles visuels ² , prurit de la paupière, baisse de l'acuité visuelle ² , blépharite ² , œdème de la paupière, irritation oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, croissance des cils
	Peu fréquent	iritis ² , œdème

GANFORT en récipient unidose. La plupart des effets étaient oculaires et peu sévères, et aucun n'était grave.

Tableau 2

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections oculaires	Fréquent	érosion de la cornée, écoulement oculaire, troubles visuels.
	Peu fréquent	iritis, œdème conjonctival, blépharite, douleur de la paupière, baisse de l'acuité visuelle, trichiasis, hyperpigmentation de l'iris, approfondissement du sillon palpébral.
	Fréquence indéterminée	œdème maculaire cystoïde.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	rhinite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	hirsutisme

D'autres effets indésirables rapportés avec l'une des deux substances actives (bimatoprost ou timolol), et qui sont donc susceptibles d'être observés avec GANFORT en récipient unidose sont énumérés dans le Tableau 3 pour le bimatoprost et dans le Tableau 4 pour le timolol,

Bimatoprost 0,3 mg/ml (flacon multidose et récipient unidose)

Tableau 3

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections du système nerveux	vertiges

		conjonctival ² , douleur de la paupière ² , sensation anormale dans l'œil ¹ , asthénopie, trichiasis ² , hyperpigmentation de l'iris ² , approfondissement du sillon palpébral ² , rétraction de la paupière ² , altération de la couleur des cils (assombrissement) ¹
	Fréquence indéterminée	œdème maculaire cystoïde ² , gonflement de l'œil, vision trouble ²
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	bradycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	rhinite ²
	Peu fréquent	dyspnée
	Fréquence indéterminée	bronchospasme (surtout chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante) ² , asthme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	pigmentation palpébrale ² , hirsutisme ² , hyperpigmentation cutanée (périoculaire)
	Fréquence indéterminée	alopécie ²
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	fatigue

¹ Effets indésirables observés uniquement avec GANFORT en récipient unidose.

² Effets indésirables observés uniquement avec GANFORT en flacon multidose.

<i>Affections oculaires</i>	conjonctivite allergique, blépharospasme, rétraction de la paupière, hémorragie rétinienne, uvéite, vision trouble
<i>Affections vasculaires</i>	hypertension
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	asthénie
<i>Affections gastro-intestinales</i>	nausée
<i>Investigations</i>	anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique

Timolol

Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques à usage local, GANFORT (bimatoprost/timolol) peut passer dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Liste des effets indésirables potentiels qui ont été observés avec les bêta-bloquants ophtalmiques et qui peuvent éventuellement aussi se produire avec GANFORT en récipient unidose (Tableau 4) :

Tableau 4

Classe de système d'organes	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Réactions allergiques systémiques incluant angioedème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit, anaphylaxie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie
<i>Affections psychiatriques</i>	Insomnie, dépression, cauchemars, perte de mémoire
<i>Affections du système</i>	Syncope, accident

Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques à usage local, GANFORT (bimatoprost/timolol) peut passer dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

D'autres effets indésirables qui ont été rapportés avec l'une des deux substances actives (bimatoprost ou timolol), et sont donc susceptibles d'être observés avec GANFORT, sont répertoriés ci-dessous dans le tableau 2 :

Tableau 2

Classe de système d'organes	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	réactions allergiques systémiques incluant anaphylaxie ¹
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	hypoglycémie ¹
<i>Affections psychiatriques</i>	dépression ¹ , perte de mémoire ¹
<i>Affections du système nerveux</i>	syncope ¹ , accident cérébrovasculaire ¹ , aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave ¹ , paresthésie ¹ , ischémie cérébrale ¹
<i>Affections oculaires</i>	baisse de la sensibilité cornéenne ¹ , diplopie ¹ , ptosis ¹ , décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4) ¹ , kératite ¹ , blépharospasme ² , hémorragie rétinienne ² , uvéite ²
<i>Affections cardiaques</i>	bloc auriculo-ventriculaire ¹ , arrêt cardiaque ¹ , arythmies ¹ , défaillance cardiaque ¹ , insuffisance cardiaque congestive ¹ , douleurs thoraciques ¹ , palpitations ¹ , œdème ¹

	<i>nerveux</i>	cérébrovasculaire, vertiges, aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, ischémie cérébrale	<i>Affections vasculaires</i>	hypotension ¹ , hypertension ² , phénomène de Raynaud ¹ , refroidissement des mains et des pieds ¹
	<i>Affections oculaires</i>	Baisse de la sensibilité cornéenne, diplopie, ptosis, décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4), kératite, vision trouble	<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	exacerbation de l'asthme ² , exacerbation de la BPCO ² , toux ¹
	<i>Affections cardiaques</i>	Bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, arythmies, bradycardie, défaillance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, douleurs thoraciques, palpitations, œdème	<i>Affections gastro-intestinales</i>	nausées ^{1,2} , diarrhée ¹ , dyspepsie ¹ , sécheresse buccale ¹ , douleurs abdominales ¹ , vomissements ¹
	<i>Affections vasculaires</i>	Hypotension, phénomène de Raynaud, refroidissement des mains et des pieds	<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	éruption psoriasiforme ¹ ou aggravation du psoriasis ¹ , éruption cutanée ¹
	<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Bronchospasme (surtout chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux	<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	myalgie ¹
	<i>Affections gastro-intestinales</i>	Dysgueusie, nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements	<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	dysfonctionnements sexuels ¹ , baisse de la libido ¹
	<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Alopécie, éruption psoriasiforme ou aggravation du psoriasis, éruption cutanée	<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	asthénie ^{1,2}
	<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Myalgie	<i>Investigations</i>	anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique ²
	<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Dysfonctionnements sexuels, baisse de la libido	¹ Effets indésirables observés avec le timolol en monothérapie. ² Effets indésirables observés avec le bimatoprost en monothérapie.	
	<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie	Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.	
	Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.		Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V* .	

	Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V* .	
--	---	--

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 octobre 2014

GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose

B/30 récipients unidoses de 0,4 ml (CIP : 34009 275 616 2 7)

Laboratoire ALLERGAN France S.A.S.

DCI	Bimatoprost, timolol
Code ATC (année)	S01ED51 (antiglaucomeux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	☒ Sécurité Sociale (CSS L.162-17) ☒ Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	19/05/2006 (procédure centralisée) Ajout de la présentation en récipient unidose : 30/05/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

02 CONTEXTE

GANFORT en récipient unidose est un complément de gamme de GANFORT en flacon multidose de 3 ml. La formulation de la présentation en récipient unidose diffère de celle de la présentation en flacon multidose uniquement par la suppression du conservateur.

Cette nouvelle présentation répond aux recommandations de l'EMA¹ (2009) et de l'*European Glaucoma Society*² (2009) en faveur du développement de collyres sans conservateur.

03 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

03.1 Efficacité

Une étude randomisée en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire a montré la non-infériorité de l'association bimatoprost/timolol en unidose sans conservateur par rapport à la formulation en flacon multidose avec conservateur de cette même association en termes de variation de la PIO mesurée à H0, H2 et H8 à la semaine 12 (critère de jugement principal). Dans la population *Per Protocole*, après 12 semaines, la PIO a varié de -7,98 à -9,06 mmHg avec la formulation sans conservateur et de -7,72 à -8,72 mmHg avec la formulation avec conservateur par rapport à la valeur à l'inclusion. Les différences entre les traitements ont été de -0,37 mmHg (IC_{95%} = [-0,83 ; 0,10]) à H0, -0,30 mmHg (IC_{95%} = [-0,73 ; 0,14]) à H2 et de -0,36 mmHg (IC_{95%} = [-0,78 ; 0,07]) à H8, la borne supérieure de ces IC_{95%} étant inférieure à la borne de non-infériorité prédéfinie de +1,5 mmHg.

Une analyse complémentaire demandée par la FDA a montré l'équivalence entre les deux formulations.

03.2 Tolérance/Effets indésirables

L'étude ayant comparé les formulations avec et sans conservateurs de l'association bimatoprost/timolol n'a pas mis en évidence d'effets indésirables spécifiques à la formulation sans conservateur.

¹ EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 8 déc 2009

² European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes. 3^{ème} édition 2009. Edition Dogma.

L'événement indésirable le plus fréquent a été une hyperémie conjonctivale généralement minime à modérée non considérée comme inflammatoire (21,2 % avec la formulation sans conservateur et 19,5 % avec la formulation avec conservateur). Aucun autre événement indésirable n'a été rapporté chez plus de 5 % des patients. Les autres événements indésirables (rapporté par < 2 % mais < 5 % des patients dans chacun des groupes) ont été : prurit oculaire, hyperpigmentation de la peau, œil sec, kératite ponctuée, douleur oculaire, sensation de corps étranger, irritation oculaire, croissance des cils, érythème de la paupière.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.