

GELTIM 0,1% , gel ophtalmique en récipient unidose
TIMOFLUID 0,1% , gel ophtalmique en récipient unidose

Rapport public d'évaluation

INTRODUCTION

Le 3 janvier 2006 une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire THEA pour les spécialités GELTIM® 0,1%, gel ophtalmique en récipient unidose et TIMOFLUID® 0,1%, gel ophtalmique en récipient unidose.

Le principe actif de ces deux médicaments, strictement identiques, est le maléate de timolol ; il est généralement utilisé à la concentration de 0,5% ; le timolol est un bêta-bloquant non-sélectif qui n'exerce aucune activité cardiaque stimulante significative, dépressive directe ou anesthésique locale (stabilisant de membrane) ; instillé dans l'œil, il réduit la pression intraoculaire (PIO) élevée et normale. Bien que l'on ne connaisse pas encore tous les mécanismes d'action du timolol, on pense qu'il diminue principalement la production d'humeur aqueuse ; il aurait aussi un effet sur l'écoulement de l'humeur aqueuse, à un degré moindre.

Les gels ophtalmiques Geltim® et Timofluid® sont des formulations sans conservateur présentées en récipients unidoses. A l'exception du conservateur, leur composition est strictement similaire à celle de la spécialité Nyogel® 0,1%, gel ophtalmique de timolol en flacon multidose.

Geltim® et Timofluid® sont indiqués dans le traitement de l'hypertonie intraoculaire et du glaucome chronique à angle ouvert. La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil (les yeux) malade(s), une fois par jour, le matin. Geltim® et Timofluid® n'ont pas fait l'objet d'études cliniques chez le prématuré, le nouveau-né et l'enfant. Leur utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'un principe actif connu, la firme a déposé un dossier bibliographique qui n'a pas soulevé de discussion particulière.

3. DONNEES PHARMACOCINETIQUES

La mesure du passage systémique du timolol avec Geltim® a été testée comparativement à Nyogel®, gel ophtalmique de timolol 0,1% contenant un conservateur. Des prélèvements plasmatiques ont été réalisés chez 27 patients de l'étude de phase III (décrite dans la partie Efficacité) après 12 semaines de traitement (J84), au creux d'activité avant l'instillation du matin (H0) et au pic d'activité, 2 heures après l'instillation du matin (H2). Les concentrations plasmatiques du timolol ont été mesurées au moyen d'une technique HPLC-MS dont la limite de quantification (LOQ) s'établissait à 0,8 ng/ml.

Les résultats de cette exploration ont montré que les taux circulants de timolol étaient généralement très faibles avec les deux produits. Après 12 semaines de traitement, la concentration plasmatique en timolol a été supérieure à la LOQ pour seulement 2 patients sur 27: 1 patient du groupe Geltim à H0 présentait une concentration plasmatique de 2,92 ng/ml mais sa concentration à H2 n'était plus quantifiable (valeur à H0 aberrante) ; 1 patient du groupe Nyogel LP à H2 présentait une concentration plasmatique de 1,2 ng/ml.

Les données pharmacocinétiques, issues de l'essai comparatif réalisé chez des patients, suggèrent une exposition systémique négligeable, pas plus importante que celle obtenue avec Nyogel®.

Ceci permet d'anticiper un niveau de tolérance systémique du même ordre pour les deux gels ophtalmiques.

4. DONNEES CLINIQUES

Le laboratoire a présenté à l'appui de ce dossier les études suivantes :

- une étude de tolérance (phase I) en simple insu, randomisée, portant sur 40 volontaires sains, dans laquelle a été comparée une instillation (le matin) de Geltim® 0,1% à deux instillations (matin et soir) de collyre unidose conventionnel à base de maléate de timolol 0,5% ;
- une étude d'efficacité et de sécurité (phase III) en simple insu, randomisée, portant sur 175 patients glaucomateux ou ayant une hypertension oculaire, dans laquelle a été comparée une instillation (le matin) de Geltim® 0,1% à une instillation (le matin) de Nyogel® 0,1%.

Type d'étude	N° de Protocole	Produit testé Concentration	Posologie	Produit de référence	Durée	Nb de patients
Etude de tolérance (phase I)	LTG1030-PI-09/01	Geltim 0,1% gel en unidose (sans conservateur)	1 goutte, 1 fois par jour, le matin	Timolol 0,50% unidose collyre (sans conservateur)	28 jours	40 volontaires sains
Efficacité et sécurité (phase III)	LTG1030-PIII-01/02	Geltim 0,1% gel en unidose sans conservateur	1 goutte, 1 fois par jour, le matin	Timolol 0,1% gel, avec conservateur (chlorhydrate de benzalkonium)	12 semaines	175 patients

4.1. JUSTIFICATION DE LA DOSE

Des études ont été précédemment menées pour l'enregistrement de Nyogel® 0,1%. Dans ces études Nyogel® 0,1%, gel ophtalmique a été comparé au collyre conventionnel à base de maléate de timolol à 0,5%, administré deux fois par jour ; ces études ont permis de valider une posologie efficace d'une goutte de gel, une fois par jour.

4.2. EFFICACITE

- Résultats d'efficacité de l'étude de phase III

L'étude pivot de phase III a comparé Nyogel® 0,1% multidose (contenant un conservateur, le chlorure de benzalkonium) et Geltim® 0,1% unidose (sans conservateur). Il s'agissait d'une étude multicentrique, ouverte, randomisée, en groupes parallèles, d'une durée de 12 semaines, conduite chez des patients glaucomateux ou hypertoniques de plus de 18 ans, ayant une pression intraoculaire (PIO) comprise entre 20 et 31 millimètres de mercure (mm Hg) à la visite d'inclusion.

Cette étude avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de l'effet de Geltim® 0,1% sur la baisse de PIO par rapport à Nyogel® 0,1%, à la posologie d'une goutte par jour, le matin. L'œil étudié était celui qui avait la PIO la plus élevée à J1 ou l'œil droit en cas de similarité des PIO. Pour que Geltim® soit non inférieur à Nyogel®, la borne supérieure de l'Intervalle de Confiance (IC) à 95% de la différence de PIO entre Geltim® et Nyogel® ne devait pas excéder 1,5 mm Hg [Déviation Standard (DS) = 3 ; Puissance = 80%]. Pour ce faire, le nombre de sujets a été estimé à 63 patients dans chaque groupe. Pour tenir compte de 20% d'abandons, il a été calculé que 160 patients devaient être inclus. Une valeur positive indiquait une réduction de la PIO par rapport à l'état de base.

L'analyse principale d'efficacité a été réalisée sur la base de l'échantillon per-protocole (PP); puis confirmée par une analyse en intention de traiter (ITT).

184 patients ont été sélectionnés dans 54 centres et 175 randomisés (87 pour le groupe Nyogel® et 88 pour le groupe Geltim®) ; sur les 175 patients de l'échantillon ITT, 165 patients (94,3%) ont terminé l'étude (81 pour le groupe Nyogel® et 84 pour le groupe Geltim®) ; 10 patients (5,7%) ont arrêté l'étude prématurément. 146 patients (72 pour le groupe Nyogel® et 74 pour le groupe Geltim®) constituaient l'échantillon PP.

L'âge moyen des patients était de 61,5 ± 11,2 ans [33,9-87,0] avec une proportion légèrement plus élevée de femmes (n = 98 ; 56,0%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes traités en terme d'âge ou de sexe. A l'entrée dans l'étude 81 patients avaient un traitement et 65 patients n'étaient pas traités. Le traitement le plus fréquent avant inclusion dans l'étude était le timolol. Une fenêtre thérapeutique adaptée au traitement reçu par les patients a été mise en place ; elle était de 3 semaines dans le cas du timolol.

Dans la population ITT la moyenne (médiane) des PIO de base (H0, jour 0) était 23,41 ± 1,97 (23,00) mm Hg pour le groupe Nyogel® et 23,57 ± 2,07 (23,50) mm Hg pour le groupe Geltim®.

Le critère principal d'efficacité était la réduction de la PIO au creux d'efficacité (H0), c'est-à-dire avant l'instillation du matin. Il était estimé par calcul de la différence de PIO (mm Hg) entre J0 (état de base) et la dernière visite.

Analyse per-protocole :

Heure, visite	Différence par rapport à la baseline (PP)				Analyse de non-infériorité paramétrique (Nyogel®-Geltim®)	
	Nyogel® (N=72)		Geltim® (N=74)		Différence Entre les moyennes	IC bilatéral à 95 % de la différence entre les moyennes
	Moyenne±DS	Médiane	Moyenne±DS	Médiane		
H0, dernière visite	5,63±2,93	5,50	5,63±2,76	5,00	0,00	[-0,66 ; 0,66] non-infériorité acceptée

L'analyse en ITT a confirmé ces résultats.

Les critères secondaires étaient :

- la différence de PIO au creux d'activité H0 (mesure avant l'instillation), entre J0 et les semaines 4 (J28) et 12 (J84) ou la dernière visite.

Analyse per protocole :

Heure, visite	Différence par rapport à la baseline (PP)				Analyse de non-infériorité Paramétrique Nyogel®-Geltim®)	
	Nyogel® (N=72)		Geltim® (N=74)		Différence Entre les moyennes	IC à 95 % de la différence entre les moyennes
	Moyenne±DS	Médiane	Moyenne±DS	Médiane		
H0, J28	5,88±2,69	6,00	6,15±2,58	6,00	-0,27	[-0,88 ; 0,34] non-infériorité acceptée
H0, J84 ou dernière visite	5,63±2,93	5,50	5,63±2,76	5,00	0,00	[-0,66 ; 0,66] non-infériorité acceptée

Les résultats de l'analyse en intention de traiter ont confirmé ceux de l'analyse en per protocole.

- la différence de PIO au pic d'activité H2 (mesure 2 heures après l'instillation) entre J0 (état de base) et la semaine 12 (J84) ou la dernière visite.

Analyse per protocole :

Heure, visite	Différence par rapport à la baseline (PP)				Analyse de non-infériorité Non-paramétrique Nyogel®-Geltim®)	
	Nyogel® (N=72)		Geltim® (N=74)			
	Moyenne±DS	Médiane	Moyenne±DS	Médiane	Médianes des différences inter-groupes	IC bilatéral à 95 % de la différence entre les médianes
H2, J0	5,54±2,93	6,00	5,69±3,51	5,25	0,00	[-1,00 ; 1,00] Non-infériorité acceptée
H2, J84	7,42±2,92	7,00	7,48±2,55	7,00	0,00	[-1,00 ; 1,00] Non-infériorité acceptée

Les résultats de l'analyse en intention de traiter ont confirmé ceux de l'analyse en per protocole.

- la PIO au creux d'activité (H0) et au pic d'activité (H2).

Analyse per protocole :

Heure	Visite	PIO (mm Hg)			
		Nyogel® (N=72)		Geltim® (N=74)	
		Moyenne±DS	Médiane	Moyenne±DS	Médiane
H0	J0	23,51±1,75	23,50	23,76±1,98	23,50
	J28	17,63±2,48	17,25	17,61±2,46	17,50
	J84 ou dernière visite	17,88±2,88	18,00	18,13±2,73	18,00
	Dernière visite	17,88±2,88	18,00	18,13±2,73	18,00
H2*	J0	17,97±2,95	17,00	18,07±3,25	18,00
	J84 ou dernière visite	16,09±2,74	16,00	16,28±2,63	16,00

* 71 patients à H2 pour Nyogel à J84 (données manquantes pour 1 patient)

Au total, Geltim® a été statistiquement non inférieur au Nyogel® pour tous les critères d'évaluation. L'évaluation globale par l'investigateur a été "très satisfaisante" ou "satisfaisante" pour plus de 90% des patients.

4.3. TOLERANCE

- Résultats de l'étude de tolérance de phase I

Geltim® 0,1%, administré à la posologie d'une goutte (le matin) a été comparé au timolol 0,5% conventionnel en unidose, administré à raison de deux gouttes (matin et soir) dans le cadre d'une étude monocentrique en simple insu et en groupes parallèles. Sa durée était de 28 jours : 40 volontaires sains ont été inclus. Un seul œil par sujet était randomisé pour recevoir le traitement. L'objectif de cette étude était de comparer la tolérance oculaire et systémique des deux médicaments.

Les critères d'évaluation retenus (à J7 et 28) étaient classiques : critères oculaires subjectifs, critères oculaires objectifs, pression intraoculaire, acuité visuelle, effets indésirables oculaires ; critères non oculaires : pression artérielle et rythme cardiaque, événements non oculaires.

L'exposition au timolol selon la spécialité administrée était la suivante :

	Geltim [®] 0,1% (1 X j)	Timolol 0,5% (2 X j)
Par jour	44,84 µg	144,25 µg
Pour 28 jours	1256 µg	8078 µg

Des effets systémiques, qui ne semblaient pas liés aux produits, ont été rapportés chez 4 sujets : photosensibilisation, pharyngite, anémie, dans le groupe Geltim[®] ; colique néphrétique, dans le groupe timolol 0,5%.

Il n'a pas été observé d'effets indésirables oculaires.

Le symptôme oculaire subjectif le plus fréquemment noté pour Geltim[®] a été une vision brouillée à l'instillation, persistant quelques minutes et d'intensité légère (15-25% des yeux et 40% des yeux au test d'instillation à J7) ; une différence statistiquement significative en défaveur de Geltim[®] a été observée entre les deux groupes entre J7 et J28 et au test à J7. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour les autres critères subjectifs : irritation, brûlures, picotements (10-15%) ; sécheresse oculaire (5-10%) ; sensation de corps étranger (5%).

L'acceptabilité des gels ophtalmiques a été satisfaisante, sans différence entre les deux groupes.

- Résultats de tolérance de l'étude de phase III

. Effets indésirables systémiques

Dans cette étude, 23 (13,1%) patients ont eu des effets systémiques : 11 (12,6%) dans le groupe Nyogel[®] ; 12 (13,6%) dans le groupe Geltim[®] :

Chez 4 patients (2 dans chaque groupe), ces effets ont mené à l'arrêt prématuré du traitement parmi lesquels 2 cas ont été considérés comme liés au traitement :

- Nyogel[®] : troubles de l'érection ;
- Geltim[®] : dyspnée.

8 cas ont été considérés comme liés au traitement (5 dans le groupe Nyogel et 3 dans le groupe Geltim) :

- Nyogel[®] : douleur abdominale haute, sécheresse buccale, arthrose, cauchemars, troubles de l'érection ;
- Geltim[®] : dyspnée, dermatose, troubles de l'érection.

. Effets indésirables oculaires

Au cours de cette étude, 8 patients ont eu des effets indésirables oculaire (4,6%) : 4 (4,6%) dans le groupe Nyogel[®], 4 (4,5%) dans le groupe Geltim.

3 patients ont dû arrêter prématurément le traitement : 2 (2,3%) dans le groupe Nyogel[®], 1 (1,1%) dans le groupe Geltim[®].

Chez 4 patients (2,3%) ces effets étaient liés au traitement : un cas de vision brouillée dans le groupe Nyogel[®] (1,1%) et 3 cas dans le groupe Geltim[®] (3,4%) : une irritation oculaire, une augmentation de la sécrétion des larmes et un cas de trouble lacrymal.

16 (18,6%) patients du groupe Nyogel[®] et 14 (16,1%) du groupe Geltim[®] ont eu des symptômes oculaires subjectifs (irritation, brûlures, picotements, sécheresse oculaire, sensation de corps étranger). Une vision brouillée a été rapportée pour 20% des patients sans différence entre les deux groupes.

Tous ces effets qu'ils soient systémiques ou oculaires ont déjà été répertoriés pour les bêtabloquants oculaires.

De plus, la tolérance globale appréciée par les patients et par le médecin a été satisfaisante dans 95% des cas.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

La non-infériorité de l'effet de Geltim[®] 0,1% sur la baisse de PIO par rapport à Nyogel[®] 0,1%, à la posologie d'une goutte par jour le matin, ayant été démontrée, le rapport bénéfice/risque de ces deux spécialités a été jugé équivalent.

Les données pharmacocinétiques, issues de l'essai comparatif réalisé chez des patients, suggèrent une exposition systémique négligeable, pas plus importante que celle obtenue avec le gel ophtalmique de timolol 0,1% contenant un conservateur (Nyogel®) qui a servi de comparateur dans cette étude. De plus, la faible teneur (0,1%) en timolol et l'absence de chlorure de benzalkonium dans la composition de Geltim® (ce conservateur pouvant favoriser la pénétration des principes actifs) vont dans le sens d'un passage systémique plus faible comparativement aux solutions conventionnelles. En conséquence, l'incidence d'effets secondaires systémiques ne devrait pas être augmentée avec ce gel unidose. Ceci semble confirmé par l'étude de phase III, dans laquelle la sécurité d'emploi de Geltim® se révèle comparable à celle de Nyogel®. De plus, l'étude de phase I comparant Geltim® 0,1%, administré 1 fois par jour et timolol 0,5% en collyre conventionnel, administré 2 fois par jour, n'a pas mis en évidence d'augmentation des effets indésirables systémiques pour Geltim® par rapport au timolol conventionnel.

Finalement, il n'y a pas de différence de tolérance systémique ou locale entre les groupes sauf pour la vision brouillée et uniquement dans l'étude de phase I chez des volontaires sains. Il a été demandé à la firme de surveiller tout particulièrement les effets indésirables : vision floue ou brouillée, désordres oculaires et réactions locales.

Il est à noter que ce dossier ne contient pas de comparaison directe en terme d'efficacité de Geltim® au timolol 0,5% conventionnel, qui est la référence communément admise pour le traitement du glaucome. Une comparaison indirecte a cependant été établie par référence aux données publiées pour Nyogel®.

CONCLUSION

Sur la base des données versées au dossier et de celles connues pour le timolol administré par voie oculaire, une AMM a été accordée aux spécialités Geltim® 0,1% / Timofluid® 0,1% pour les indications thérapeutiques suivantes :

- hypertonie intraoculaire,
- glaucome chronique à angle ouvert.

La posologie retenue est d'une goutte de Geltim® 0,1% / Timofluid® 0,1% dans l'œil (les yeux) malade(s), une fois par jour, le matin.

Ce collyre en solution n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez le prématuré, le nouveau-né et l'enfant. Il n'est donc pas recommandé dans ces tranches d'âge.