



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN (NUEVO MEDICAMENTO)

BIMATOPROST/TIMOLOL

No supone un avance terapéutico.

Nombre comercial y presentaciones: GANFORT® (Allergan Pharmaceuticals)
(5 mg/ml + 0,3 mg/ml) 3 ml colirio (23,21 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Abril 2007

Fecha de comercialización: Enero 2007

Procedimiento de autorización: Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no consiguen una respuesta suficiente a betabloqueantes tópicos o a análogos de las prostaglandinas.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad a bimatoprost o timolol o a alguno de los excipientes.

Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluido asma bronquial o antecedentes de esta enfermedad, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.

Bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca manifiesta o shock cardiogénico.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

El bimatoprost es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la prostaglandina F_{2α}, que no actúa a través de ningún receptor de prostaglandinas conocido. El mecanismo de acción mediante el cual disminuye la PIO es aumentando el drenaje del humor acuoso a través del cuerpo travascular e intensificando el drenaje úveo-escleral.

El timolol es un agente bloqueante no selectivo de los receptores β₁ y β₂ adrenérgicos, sin una significativa actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa o anestésica local (estabilizadora de membrana). El timolol disminuye la PIO reduciendo la formación de humor acuoso. El mecanismo de acción preciso no está claramente establecido, pero es probable que se produzca una inhibición del aumento de AMP cíclico causado por la estimulación beta-adrenérgica endógena¹.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

La absorción sistémica de ambos principios activos es mínima.

Tras la administración ocular una vez al día de una gota de colirio de bimatoprost al 0,03% en ambos ojos durante dos semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron su máximo dentro de los 10 minutos siguientes a la administración y bajaron por debajo del límite inferior de detección 1,5 horas después de la administración. Tras su aplicación ocular, la exposición sistémica al bimatoprost es muy baja, sin que se produzca acumulación a través del tiempo.

Después de la administración de un colirio de timolol al 0,5% parte de la dosis se absorbe sistémicamente, se metaboliza en el hígado por el CYP2D6 y se elimina por el riñón.

Al ser el tipo de metabolismo de ambos fármacos diferente, no es probable que interaccionen entre ellos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es de una gota al día en el(los) ojo(s) afectado(s), administrada por las mañanas.

Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis según lo previsto. La dosis no debe exceder una gota al día en el(los) ojo(s) afectado(s).

Si se ha de instilar más de un producto en el ojo, se debe esperar al menos 5 minutos entre ambas administraciones.

EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado cuatro estudios, con la participación de 1.964 pacientes, con hipertensión ocular o glaucoma, de entre 18 y 91 años de edad. Tres de estos estudios² eran de superioridad (no publicados), dos de ellos incluyeron pacientes con PIO no controlada en tratamiento con análogos de prostaglandinas o sin tratamiento previo y el otro ensayo incluyó pacientes con respuesta insuficiente a los beta-bloqueantes. Su objetivo era comparar la eficacia y seguridad de un colirio que contenía bimatoprost 0,03% y timolol 0,5% con colirios que contenían timolol 0,5% o bimatoprost 0,03% en monoterapia, durante 3 meses, midiéndose la PIO basal a las 2, 6 y 12 semanas. Dos de estos estudios se prolongaron durante otros 9 meses midiéndose la PIO a los 6, 9 y 12 meses.

En el cuarto estudio³, que era de no inferioridad, se comparó la eficacia y seguridad de un colirio con bimatoprost 0,03% y timolol 0,5% con la administración de dos colirios (uno de bimatoprost 0,03% y otro de timolol 0,5%) administrados concomitantemente y con un colirio de bimatoprost 0,03%. Este último grupo se utilizó para la validación de los resultados. Este estudio sólo incluyó pacientes sin tratamiento previo para disminuir la PIO. Hubo dos periodos de medida de la PIO la basal y al final del estudio (3 semanas). En todos los casos se evaluó la variación de la PIO durante el estudio.

En los tres estudios de superioridad, la asociación bimatoprost/timolol fue más eficaz que el timolol en monoterapia pero no superior al bimatoprost en monoterapia en la mayoría de las mediciones. El porcentaje de pacientes con PIO < 18 mmHg fue mayor en el caso de la asociación, aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en la comparación con el timolol. Cuando se analizaban de forma conjunta dos de estos estudios que tenían el mismo diseño, en el grupo de pacientes cuya tensión no se controlaba previamente con prostaglandinas solas (cerca de la tercera parte), el medicamento fue más eficaz que el bimatoprost².

El estudio en el que se comparó la asociación a dosis fijas de bimatoprost/timolol frente a la administración concomitante, la valoración de la no inferioridad se determinó como la diferencia entre los grupos, utilizando el límite superior del IC 95%. Los márgenes de no inferioridad que se consideraron fueron 1,5 mmHg (en las 3 determinaciones) y 1,0 mmHg (en al menos 2 determinaciones). El límite superior del IC 95% para la diferencia entre los grupos fue 1,28 mmHg, 1,29 mmHg y 0,51 mmHg a las 0, 2 y 8 horas respectivamente. El margen de no inferioridad <1,5 mmHg se encontró en las tres determinaciones no así el margen de no inferioridad <1,0 mmHg³. En el informe de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento (EPAR) consideran que el límite de no inferioridad de 1,5 mmHg podría ser considerado aceptable para probar la no inferioridad².

No existen ensayos comparativos frente a otras asociaciones de timolol con otros análogos de las prostaglandinas como latanoprost o travoprost.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas

La tasa de abandonos como consecuencia de los efectos adversos fue 3,6%. Los efectos adversos que provocaron un mayor número de abandonos de tratamiento fueron la hiperemia conjuntival (1,5%), la fotofobia (0,6%) y la iritis (0,6%)².

Los efectos adversos más frecuentes fueron los oculares. Muy frecuentes (>10%): hiperemia conjuntival y crecimiento de las pestañas. Frecuentes (1-10%): queratitis punctata superficial, erosión corneal, sensación de ardor, prurito ocular, sensación de escozor en el ojo, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular, eritema palpebral, dolor ocular, fotofobia, secreción ocular, alteración de la visión, prurito palpebral y pigmentación blefaral¹.

Pueden también producirse potencialmente todos aquellos efectos adversos adicionales que se han visto con cada uno de los componentes por separado.

► Advertencias y precauciones¹

La asociación bimatoprost/timolol puede ser absorbida sistémicamente. Debido al timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares que los observados con los betabloqueantes de administración sistémica.

Durante el tratamiento con bimatoprost se han observado crecimiento de las pestañas, oscurecimiento de los párpados y aumento de la pigmentación de iris, por lo que se deberá advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que se produzcan estos cambios. Algunos de ellos pueden ser permanentes y pueden dar lugar a diferencias de aspecto entre los ojos cuando el tratamiento se aplica sólo a uno de ellos.

Después del tratamiento con bimatoprost se han dado casos de edema macular cistoide (0,1-1,0%). Por tanto, se deberá usar con precaución la asociación bimatoprost/timolol en pacientes con factores de riesgo conocido de edema macular (por ejemplo, pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro de la cápsula anterior del cristalino).

El conservante utilizado es el cloruro de benzalconio, que puede causar irritación ocular. Este conservante puede ser absorbido por las lentes de contacto y decolorarlas, por lo que se deben retirar antes de la aplicación y esperar por lo menos 15 minutos antes de volver a ponerlas. El cloruro de benzalconio puede provocar queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Por ello, es necesario controlar a los pacientes que reciben tratamiento frecuente o prolongado con este medicamento y que padezcan de ojo seco o tengan la córnea comprometida.

► Utilización en situaciones especiales¹

Insuficiencia renal y/o hepática: no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Por lo tanto, deberá administrarse con cautela en estos casos.

Niños y adolescentes: no se recomienda su administración en niños o adolescentes al no haber estudios en estos grupos de pacientes.

► Interacciones¹

No se han realizado estudios de interacción.

Existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos dando lugar a hipotensión y/o bradicardia cuando un colirio que lleva timolol se administra junto con otros fármacos por vía oral como antagonistas del calcio, guanetidina, otros betabloqueantes, antiarrítmicos, glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El glaucoma es una enfermedad ocular que constituye la segunda causa de ceguera en los países desarrollados. El principal factor de riesgo es la presión intraocular elevada y es el único sobre el que se puede actuar. La reducción de la presión intraocular retrasa o detiene la progresión de la enfermedad.

El tratamiento inicial del glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular es la terapia con betabloqueantes o análogos de las prostaglandinas aunque algunos pacientes precisan un tratamiento combinado con más de un medicamento para conseguir unas cifras de presión intraocular deseables. En nuestro país, se encuentran comercializadas otras dos asociaciones a dosis fijas de análogos de las prostaglandinas con timolol: latanoprost/timolol y travoprost/timolol.

Considerando los resultados de los ensayos clínicos realizados en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o en pacientes con hipertensión ocular no controlada en tratamiento con análogos de prostaglandinas o sin tratamiento previo, la asociación a dosis fijas bimatoprost/timolol ha mostrado una eficacia superior a timolol, pero no a bimatoprost, en monoterapia². Por otro lado, ha mostrado una eficacia no inferior a bimatoprost y timolol administrados concomitantemente en colirios independientes³. Aún no se disponen de estudios comparativos de bimatoprost/timolol frente a latanoprost/timolol o travoprost/timolol.

Por tanto, la disponibilidad de esta nueva asociación, bimatoprost/timolol, no supone un avance terapéutico al no aportar ventajas importantes -en términos de eficacia o tolerabilidad- en el tratamiento del glaucoma frente a otras asociaciones similares anteriormente disponibles.

COSTE DEL TRATAMIENTO

Principio activo	Coste/tratamiento/día (€)
Bimatoprost/timolol	0,77
Latanoprost/timolol	0,80
Travoprost/timolol	0,78
Bimatoprost	0,68
Timolol	0,10
Bimatoprost+timolol (por separado)	0,79

CONCLUSIONES

- La asociación bimatoprost/timolol ha sido autorizada para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en pacientes que no consiguen una respuesta suficiente con la administración tópica de betabloqueantes o análogos de las prostaglandinas.
- En un ensayo de no inferioridad la asociación bimatoprost/timolol se mostró tan eficaz como bimatoprost y timolol administrados concomitantemente por separado.
- Se han realizado 3 ensayos clínicos de superioridad (no publicados) en los que se comparó esta asociación con cada uno de los dos componentes en monoterapia. La asociación bimatoprost/timolol se mostró más eficaz que timolol pero no superior a bimatoprost en la reducción de la PIO.
- No existen ensayos comparativos frente a otras asociaciones de timolol con otros análogos de las prostaglandinas como latanoprost o travoprost.
- La tasa de abandonos como consecuencia de los efectos adversos no fue alta. El efecto adverso que provocó más abandonos de tratamiento fue la hiperemia conjuntival, que fue además el más frecuente junto con el crecimiento de las pestañas.

CALIFICACIÓN: No supone un avance terapéutico.

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:

- Importante mejora terapéutica
- Modesta mejora terapéutica
- Aporta en situaciones concretas
- No supone un avance terapéutico
- No valorable: información insuficiente

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Ganfort®. Laboratorio Allergan Pharmaceuticals.
2. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Ganfort. Scientific discussion. London (UK): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2006.
3. Hommer A and Ganfort investigator group I. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. Eur J Ophthalmol. 2007;17:53-62.

Referencia (Autor, publicación) (3)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada. Pauta de tratamiento (criterios de inclusión y exclusión)	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Hommer A, Ganfort Investigators Group I. Eur J Ophthalmol 2007;17:53-62</p> <p>Financiado por Allergan.</p>	<p>ECA doble ciego multicéntrico.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de un colirio con bimatoprost y timolol frente a la administración concomitante de los 2 fármacos en colirios separados</p> <p>Estudio de no inferioridad</p>	<p>N= 445 pacientes, edad media 60 años</p> <p>(a) bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% 1gota/24 h (mismo preparado) n = 178 (b) bimatoprost 0,03% 1gota/24 h y timolol 0,5% 1 gota/12 h (distinto preparado) n = 177 (c) bimatoprost 0,03% 1gota/24 h n = 90</p> <p>Duración: 3 semanas</p> <p><i>Criterios de inclusión:</i> Adultos con hipertensión ocular bilateral o glaucoma sin tratamiento previo, agudeza visual \geq 20/100, PIO de 24 a 34 mmHg en cada ojo y con diferencia interocular \leq5 mmHg.</p> <p><i>Criterios de exclusión:</i> Enfermedad sistémica u ocular no controlada distinta de glaucoma o HTO, pérdida significativa de vista recientemente, intervención oftálmica reciente, contraindicación de los componentes.</p>	<p>Eficacia</p> <p><i>Variable principal:</i> Cambio presión intraocular (PIO) media respecto basal.</p> <p>Diferencia en PIO media entre grupos: "(a) menos (b)", utilizando el límite superior del IC 95%. Márgenes de no inferioridad considerados: 1,0 y 1,5 mmHg</p> <p><i>Variables secundarias:</i> Diferencia en PIO media diurna entre grupos: "(a) menos (b)".</p> <p>Seguridad Incidencia efectos adversos oculares</p> <p>Efectos adversos más frecuentes</p>	<p>(a) -8,87 mmHg (b) -9,57 mmHg (c) -7,97 mmHg</p> <p>0h: 1,28 mmHg 2h: 1,29 mmHg 8h: 0,51 mmHg</p> <p>0,38 (-0,23 a 0,98) p = 0,222</p> <p>(a) 37,5% (66/176) (b) 43,2% (76/176) (c) 41,1% (37/90)</p> <p>Hiperemia conjuntival: (a) 19,3% (b) 25,6% (c) 27,8% p = 0,218</p> <p>Sensación de quemazón: (a) 6,8% (b) 14,2% (c) 5,6% p = 0,022</p>	<p>Los resultados publicados son los del análisis por intención de tratar. El informe de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento comenta que también se hizo análisis por protocolo que confirmó los resultados.</p> <p>La duración del estudio es corta para ser una patología crónica.</p> <p>A pesar de que en el diseño sugieren realizar un análisis estadístico de superioridad, no han aportado esos datos.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Doble ciego adecuado: 1</p> <p>Total: 5 puntos</p>

