



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juin 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 5 mai 2007 (JO du 11 avril 2008)

LUMIGAN 0,3 mg/ml, collyre en solution
B/1 flacon de 3 ml (CIP : 359 220-2)

LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution
B/1 flacon de 3 ml (CIP : 359 852-9)

Laboratoire ALLERGAN France SAS

bimatoprost

Code ATC : S01EE03 (Antiglaucomateux : Analogues de la prostaglandine)
Liste I

Date des AMM (procédure centralisée) :

LUMIGAN 0,3 mg/ml : 08/03/2002

LUMIGAN 0,1 mg/ml : 07/01/2010

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

« Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire (en monothérapie ou en association aux bêtabloquants) ».

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011) ces spécialités ont fait l'objet de 273 000 prescriptions. Elles ont été majoritairement prescrites dans le glaucome (94%).

Actualisation des données disponibles depuis le précédent avis :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité¹ et de tolérance^{2, 3}. Les données acquises de la science sur le glaucome et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

La modification du RCP au niveau des rubriques « Mises en garde et précautions d'emploi », « posologie et mode d'administration », « Grossesse et allaitement » et « Effets indésirables » a été prise en compte (voir tableau en annexe).

Au total, aucune donnée nouvelle n'est susceptible de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence des 31 janvier 2007 et 31 mars 2010.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.

Ces spécialité entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Leur rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par LUMIGAN 0,3 mg/ml et LUMIGAN 0,1 mg/ml, collyre en solution **reste important** dans l'indication de l'AMM.

Recommandations de la Commission de la transparence :

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

¹ Faridi et al. Comparative study of three prostaglandin analogues in the treatment of newly diagnosed cases of ocular hypertension, open-angle and normal tension glaucoma, Clinical and Experimental Ophtalmology 2010; 38:678-682

² Wirta et al. Long-term safety evaluation of bimatoprost ophthalmic solution 0,03%: a pooled analysis of six double-masked, randomized, active-controlled clinical trials. Clinical Ophtalmol 2011;(5): 759-765

³ PSUR couvrant la période du 01/03/2006 au 28/02/2011.

1 Tableau 1 - Modifications de RCP de LUMIGAN® 0,3 mg/ml et 0,1 mg/ml

Rubriques RCP	AMM en vigueur lors du dernier dossier de renouvellement	AMM en vigueur
4.2 Posologie et mode d'administration	La posologie recommandée est d'une goutte dans l'oeil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une instillation par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'effet réducteur de la pression intraoculaire. En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes. Utilisation chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) : LUMIGAN n'a été étudié que chez les adultes. En conséquence, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants ou les adolescents. Utilisation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale : LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Chez les patients ayant un antécédent de maladie hépatique mineure ou des taux de base anormaux d'ALAT, d'ASAT et/ou de bilirubine, LUMIGAN n'a montré aucun effet secondaire sur la fonction hépatique sur 24 mois.	La posologie recommandée est d'une goutte dans l'oeil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une instillation par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'efficacité sur la baisse de pression intraoculaire. En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes. Utilisation chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) : LUMIGAN n'a été étudié que chez les adultes. En conséquence, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants ou les adolescents. En l'absence de données de sécurité et d'efficacité, l'utilisation de LUMIGAN n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans. Utilisation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale : LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Chez les patients ayant un antécédent de maladie hépatique mineure bénigne ou des taux de base anormaux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de bilirubine, LUMIGAN n'a montré aucun effet secondaire sur la fonction hépatique sur 24 mois aucun effet délétère sur la fonction hépatique n'a été observé avec le collyre contenant 0,3mg/ml de bimatoprost sur 24 mois.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	Avant le début du traitement, les patients doivent être informés que LUMIGAN est susceptible d'entraîner une croissance des cils, un assombrissement de la peau de la paupière et une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme il a pu l'être observé au cours des études chez les patients traités par LUMIGAN. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul oeil est traité. Le changement de pigmentation de l'iris se produit lentement et peut ne pas être décelable avant plusieurs mois. Au bout de 12 mois, l'incidence était de 1,5 % et n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. LUMIGAN contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration. Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium, utilisé communément comme	Avant le début du traitement, les patients doivent être informés que LUMIGAN est susceptible d'entraîner une croissance des cils, un assombrissement de la peau de la paupière et une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme cela a pu être observé au cours des études chez les patients traités par LUMIGAN. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul oeil est traité. Le changement de pigmentation de l'iris se produit lentement et peut ne pas être décelable avant plusieurs mois ou plusieurs années. Au bout de 12 mois, l'incidence était de 1,5 % et n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. (voir paragraphe 4.8). Avec le bimatoprost 0,3mg/ml en collyre, l'incidence, qui était de 1,5 % à 12 mois, n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement. (voir paragraphe 4.8). On a constaté que la pigmentation des tissus périorbitaux était réversible chez certains patients. LUMIGAN contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration.

Rubriques RCP	AMM en vigueur lors du dernier dossier de renouvellement	AMM en vigueur
	conservateur dans les collyres, peut causer des kératites ponctuées superficielles et/ou une kératopathie ulcéraire toxique. Comme LUMIGAN contient du chlorure de benzalkonium, une surveillance est nécessaire pour un traitement répété ou prolongé chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne. LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades souffrant d'insuffisance respiratoire et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients. Dans les études cliniques, aucun effet indésirable respiratoire n'a été observé chez les malades présentant des antécédents d'insuffisance respiratoire. LUMIGAN n'a pas été étudié chez les patients présentant un bloc cardiaque plus sévère qu'un bloc de premier degré ou une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée. LUMIGAN n'a pas été étudié chez les patients présentant une inflammation oculaire, une néovascularisation inflammatoire, un glaucome à angle fermé, un glaucome congénital ou un glaucome à angle étroit. De rares cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés (>1/1 000 à <1/100) après traitement avec LUMIGAN. LUMIGAN doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant un facteur de risque connu d'œdème maculaire (ex. patients aphaques, pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure).	Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium, utilisé communément comme conservateur dans les collyres, peut causer des kératites ponctuées superficielles et/ou une kératopathie ulcéraire toxique. Comme LUMIGAN contient du chlorure de benzalkonium, une surveillance est nécessaire pour un traitement répété ou prolongé chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne. LUMIGAN n'a pas été étudié chez les malades souffrant d'insuffisance respiratoire et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients. Dans les études cliniques, aucun effet indésirable respiratoire n'a été observé chez les malades présentant des antécédents d'insuffisance respiratoire. LUMIGAN n'a pas été étudié chez les patients présentant un bloc cardiaque plus sévère qu'un bloc de premier degré ou une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée. Il y a eu un nombre limité de rapports spontanés de cas de bradycardie ou d'hypotension lors de l'utilisation du collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. LUMIGAN doit être utilisé avec précaution par les patients présentant des prédispositions à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse. LUMIGAN n'a pas été étudié chez les patients présentant une inflammation oculaire, une néovascularisation inflammatoire, un glaucome à angle fermé, un glaucome congénital ou un glaucome à angle étroit. Des rares cas d'œdème maculaire cystoïde ont été rapportés peu fréquemment (>1/1 000 à <1/100) après traitement avec le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost. En conséquence, LUMIGAN doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un facteur de risque connu d'œdème maculaire (ex. patients aphaques, pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure). De rares cas de réactivation d'anciens infiltrats cornéens ou d'infections oculaires ont été spontanément rapportés avec le collyre contenant 0,3 mg/ml. LUMIGAN doit être utilisé avec précaution par les patients ayant des antécédents importants d'infections virales oculaires notables (herpès par exemple) ou d'uvéite/iritis. Le collyre contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des irritations oculaires et une coloration des lentilles de contact. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration. Le chlorure de benzalkonium, communément utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques, peut être à l'origine de kératites ponctuées superficielles et/ou d'une kératopathie ulcéraire toxique. Comme LUMIGAN contient du chlorure de benzalkonium, une surveillance est nécessaire pour un traitement répété ou prolongé chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte

Rubriques RCP	AMM en vigueur lors du dernier dossier de renouvellement	AMM en vigueur
4.6 Grossesse et allaitement	Grossesse Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques élevées (voir section 5.3). LUMIGAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Allaitement Le passage du bimatoprost dans le lait maternel n'est pas connu, mais cette substance est excrétée dans le lait de rate après administration intraveineuse. Il est recommandé de ne pas utiliser LUMIGAN chez la femme allaitante.	cornéenne. Grossesse Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques élevées (voir section 5.3). LUMIGAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Allaitement Le passage du bimatoprost dans le lait maternel n'est pas connu, mais cette substance est excrétée dans le lait de rate après administration intraveineuse. Il est recommandé de ne pas utiliser LUMIGAN chez la femme allaitante. On ne sait pas si le bimatoprost est excrété dans le lait maternel. Des essais sur des animaux ont mis en évidence un passage du bimatoprost dans le lait. Ainsi, on ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité. La décision soit d'interrompre l'allaitement, soit de continuer ou de renoncer au traitement par LUMIGAN, doit donc être prise en appréciant d'une part, le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et d'autre part, le bénéfice du traitement par LUMIGAN pour la femme.
4.8 Effets indésirables	Dans les études cliniques, plus de 1 800 patients ont été traités par LUMIGAN. En regroupant les données des études cliniques de phase III de LUMIGAN en monothérapie ou en association, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient : croissance des cils jusqu'à 45 % la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 7 % à 2 ans et 2 % à 3 ans, hyperhémie conjonctivale (la plupart du temps minime à légère et considérée comme étant de nature non inflammatoire) jusqu'à 44 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 13 % à 2 ans et 12 % à 3 ans et prurit oculaire jusqu'à 14 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 3 % à 2 ans et 0 % à 3 ans. Moins de 9 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'un événement indésirable la première année, avec une incidence d'arrêts supplémentaires de 3 % la deuxième et la troisième année. Les effets indésirables décrits ci-dessous, d'imputabilité probable ou certaine, ont été rapportés pendant les essais cliniques sur le LUMIGAN. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère à modérée et aucun n'était grave.	Dans les études cliniques, plus de 1 800 patients ont été traités par LUMIGAN, collyre 0,3 mg/ml. En regroupant les données des études cliniques de phase III de LUMIGAN, collyre 0,3 mg/ml, en monothérapie ou en association, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient : croissance des cils jusqu'à 45 % la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 7 % à 2 ans et 2 % à 3 ans, hyperhémie conjonctivale (la plupart du temps minime à légère et considérée comme étant de nature non inflammatoire) jusqu'à 44 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 13 % à 2 ans et 12 % à 3 ans et prurit oculaire jusqu'à 14 % des patients la première année avec une incidence de nouveaux cas réduite à 3 % à 2 ans et 0 % à 3 ans. Moins de 9 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'un événement indésirable la première année, avec une incidence d'arrêts supplémentaires de 3 % la deuxième et la troisième année. Les effets indésirables décrits ci-dessous ont été rapportés pendant les essais cliniques sur le du LUMIGAN, collyre 0,3 mg/ml. La plupart étaient oculaires, d'intensité légère à modérée et aucun n'était grave. Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) et inconnus (qui ne peuvent pas être évalués sur la base des données disponibles)

Rubriques RCP	AMM en vigueur lors du dernier dossier de renouvellement	AMM en vigueur
	Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité <i>Infections et infestations</i> Peu fréquentes (>1/1 000 à <1/100) : infection (principalement des refroidissements et des infections des voies respiratoires hautes). <i>Troubles du système nerveux</i> Fréquents (>1/100 à <1/10) : céphalées Peu fréquents (>1/1 000 à <1/100) : sensations vertigineuses <i>Troubles oculaires</i> Très fréquents (>1/10) : hyperhémie conjonctivale, croissance des cils, prurit oculaire Fréquents (>1/100 à <1/10) : conjonctivite allergique, asthénopie, blépharite, cataracte, œdème conjonctival, érosion de la cornée, écoulement oculaire, assombrissement des cils, douleur oculaire, sensation de corps étranger, augmentation de la pigmentation de l'iris, brûlure oculaire, sécheresse oculaire, irritation oculaire, photophobie, kératite ponctuée superficielle, larmoiements, trouble visuel et baisse de l'acuité visuelle Peu fréquents (>1/1 000 à <1/100) : blépharospasme, oedème maculaire cystoïde, rétraction de la paupière, iritis, hémorragie rétinienne, uvéite. <i>Troubles vasculaires</i> Fréquents (>1/100 à <1/10) : hypertension. <i>Troubles de la peau et des annexes</i> Fréquents (>1/100 à <1/10) : érythème de la paupière, prurit de la paupière, pigmentation de la peau périoculaire. Peu fréquents (>1/1 000 à <1/100) : oedème de la paupière, hypertrichose <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Peu fréquents (>1/1 000 à <1/100) : asthénie, oedème périphérique. <i>Effets sur les constantes biologiques</i> Fréquents (≥1/100 à <1/10) : Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique.	sont classés dans le tableau 1, conformément aux classes de systèmes d'organes. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par dans l'ordre décroissant de gravité. <i>Infections et infestations</i> Peu fréquentes (>1/1 000 à <1/100) : infection (principalement des refroidissements et des infections des voies respiratoires hautes). <i>Troubles du système nerveux</i> Fréquents (>1/100 à <1/10) : céphalées Peu fréquents (>1/1 000 à <1/100) : sensations vertigineuses de vertige <i>Troubles oculaires</i> Très fréquents (>1/10) : hyperhémie conjonctivale, croissance des cils, prurit oculaire Fréquents (>1/100 à <1/10) : conjonctivite allergique, asthénopie, blépharite, cataracte, œdème conjonctival, érosion de la cornée, écoulement oculaire, assombrissement des cils, douleur oculaire, sensation de corps étranger, augmentation de la pigmentation de l'iris, brûlure oculaire, sécheresse oculaire, irritation oculaire, photophobie, kératite ponctuée superficielle, larmoiements, trouble visuel et baisse de l'acuité visuelle Peu fréquents (>1/1 000 à <1/100) : blépharospasme, oedème maculaire cystoïde, rétraction de la paupière, iritis, hémorragie rétinienne, uvéite. Non renseignés : enophtalmie <i>Troubles vasculaires</i> Fréquents (>1/100 à <1/10) : hypertension. Troubles gastro-intestinaux Peu fréquents : nausées <i>Troubles de la peau et des annexes</i> Troubles dermatologiques et des tissus sous-cutanés Fréquents (>1/100 à <1/10) : érythème de la paupière, prurit de la paupière, pigmentation de la peau périoculaire. Peu fréquents (>1/1 000 à <1/100) : oedème de la paupière, hypertrichose hirsutisme <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Peu fréquents (>1/1 000 à <1/100) : asthénie, oedème périphérique. <i>Effets sur les constantes biologiques</i> Fréquents (≥1/100 à <1/10) : Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique.
6.3 Durée de conservation	2 ans. La stabilité physico-chimique, dans des conditions normales d'utilisation, a été	2 ans. La stabilité physico-chimique, dans des conditions normales d'utilisation, a été

1

Rubriques RCP	AMM en vigueur lors du dernier dossier de renouvellement	AMM en vigueur
	démontrée pendant 28 jours à 25 °C. Au niveau microbiologique, les conditions et le temps de conservation après ouverture sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 28 jours à 25 °C.	démontrée pendant 28 jours à 25 °C. Au niveau microbiologique, les conditions et le temps de conservation après ouverture sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 28 jours à 25 °C. 4 semaines après la première ouverture.