

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
15 avril 2015****DUALKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution**
Flacon de 10 ml 1 (CIP : 34009 550 035 3 3)

Laboratoire THEA

DCI	Dorzolamide, timolol
Code ATC (2015)	S01ED51 (antiglaucomeux)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« DUALKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml est indiqué dans le traitement de la pression intra-oculaire 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	26 janvier 2015 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale

Classement ATC	(2015) S S01 S01E S01ED S01ED51	Organes sensoriels Ophtalmologie Antiglaucomateux et myotiques Bêta-bloquants Timolol en association
----------------	--	--

02 CONTEXTE

Les laboratoires THEA sollicitent l'inscription de la spécialité DUALKOPT, collyre en solution, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

DUALKOPT est une association fixe de dorzolamide (20 mg) et de timolol (5 mg) conditionnée en un flacon multidose équipé d'une pompe "airless" munie d'un bouchon inviolable permettant une formulation sans conservateur pour 2 mois de traitement.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de la pression intra-oculaire 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. »

04 POSOLOGIE

« La dose est d'une goutte de DUALKOPT dans le cul de sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s), deux fois par jour. Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur.

Population pédiatrique :

L'efficacité d'une formulation combinée de dorzolamide/timolol n'a pas été établie chez l'enfant âgé de 0 à 18 ans.

La tolérance chez l'enfant de 0 à 2 ans n'a pas été établie. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le traitement du glaucome repose principalement sur le traitement de l'hypertonie oculaire qui lui est généralement associée. Ce traitement est, dans la plupart des cas, médical, 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 :
 - bêtabloquants,
 - agonistes alpha-2 adrénergiques,
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse :
 - adrénaline et composés adrénergiques,
 - myotiques et parasymphomimétiques,
 - analogues de prostaglandines.

Les collyres bêtabloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention.

Il est possible d'associer plusieurs collyres hypotonisants, sans dépasser en règle générale une trithérapie.

Dans le cadre d'une bithérapie, un analogue de prostaglandine et un bêtabloquant peuvent être associés si l'un ou l'autre s'est révélé insuffisamment efficace ou inefficace en monothérapie de première intention.

Les autres classes de collyres hypotonisants sont prescrites :

- soit en première intention, en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêtabloquants et aux analogues de prostaglandines ;
- soit en deuxième intention, en monothérapie ou en association aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines lorsque ceux-ci n'ont pas une efficacité suffisante,

Dans certains cas non jugulables par le traitement topique, ce dernier, peut être associé à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, par voie générale. Toutefois, les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) en limitent son utilisation.

Les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité de la surface oculaire¹. Actuellement, peu de collyres antiglaucomeux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014)², l'EMA conclue à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

Dans les cas les plus graves, la chirurgie peut s'imposer dès le diagnostic mais la chirurgie s'adresse généralement aux patients en échec du traitement médicamenteux. 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.

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

² European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Association fixes inhibiteur de l'anhydrase carbonique + bêtabloquant					
COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre en solution unidose ou multidose (dorzolamide + timolol) <i>MSD France</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	Réinscription : 22/09/2010 Inscription : COSOPT multidose : 07/07/1999 COSOPT unidose : 28/05/2008	Important	COSOPT multidose : ASMR V versus XALATAN COSOPT unidose : ASMR V versus COSOPT multidose	Oui
AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml collyre en suspension (brinzolamide + timolol) <i>Alcon</i>	Réduction de la pression intraoculaire (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	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement	Oui
Autres associations fixes comportant un bêta-bloquant					
PILOBLOQ Collyre (pilocarbine + timolol) <i>Théa</i>	- Hypertonie intraoculaire - Glaucome chronique à angle ouvert - Chez les patients dont le tonus oculaire est mal équilibré sous monothérapie par bêta-bloquant ou pilocarbine, ou bien justiciables du traitement associé	Réinscription : 10/03/2010 Inscription : 23/10/1996	Important	ASMR mineure (IV) en termes de commodité d'emploi par rapport à TIMPILO	Oui
CARPILO Collyre (pilocarbine + cartéolol) <i>Chauvin</i>	Ce collyre est indiqué pour réduire la pression intraoculaire élevée en cas : - d'hypertonie intraoculaire, - de glaucome chronique à angle ouvert, Chez des patients dont le tonus oculaire est mal équilibré sous monothérapie par bêtabloquant ou pilocarbine ou bien justiciables du traitement associé.	Réinscription : 13/12/2006 Inscription : 04/10/1995	Important	Pas d'ASMR (V) par rapport à TIMPILO	Oui

DUOTRAV 40 µg/ml et 5 mg/ml Collyre en solution (travoprost+ timolol) <i>Alcon</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 bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.	Réinscription : 11/05/2011 Inscription : 21/06/2006	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui
XALACOM Collyre en solution (latanoprost + timolol) <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 bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.	Réinscription : 23/07/2014 Extension d'indication : 17/09/2008 Inscription : 20/03/2002	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui
GANFORT 300 µg/ml + 5 mg/ml Collyre (bimatoprost + timolol) <i>Allergan</i>	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques ou aux analogues de prostaglandines est insuffisante.	Réinscription : 29/02/2012 Inscription : 05/07/2006	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément	Oui
COMBIGAN Collyre en solution (brimonidine + timolol) <i>Allergan</i>	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, associée à une réponse insuffisante aux bêta-bloquants topiques	Réinscription : 15/10/2010 Inscription : 01/03/2006	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui

06.2 Autres technologies de santé

La chirurgie s'adresse en général aux patients en échec du traitement médicamenteux.

► Conclusion

Le comparateur le plus pertinent est le COSOPT 20 mg/ml 5 mg/ml, particulièrement sous sa présentation unidose ayant exactement la même formulation.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI (date)	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Espagne	12/02/2015	Celle de l'AMM
Danemark	24/03/2015	
République Tchèque	01/03/2015	

DUALKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution n'est pour le moment pas pris en charge dans les autres pays de l'Union Européenne, les évaluations étant en cours.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire THEA n'a pas fourni d'étude d'efficacité sur sa spécialité DUALKOPT. Cependant, une revue de la littérature sur les données de COSOPT a été réalisée. Sur les 33 études rapportées par le laboratoire, 16 n'ont pas été prises en compte en raison de leur faiblesse méthodologique, les 17 restantes sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
Association fixe dorzolamide/timolol versus dorzolamide ou timolol en monothérapie						
Boyle JE et al (1998) ³	Étude de supériorité versus comparateur actif randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 3 mois de traitement précédés d'une période de « wash out »	Total N = 335 <u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N = 114 <u>Groupe B :</u> (dorzolamide) N = 109 <u>Groupe C :</u> (timolol) N = 112	Patients avec un glaucome à angle ouvert bilatéral ou une hypertension oculaire (HTO) bilatérale	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour <u>Groupe B :</u> 1 goutte 3 fois par jour <u>Groupe C :</u> 1 goutte 2 fois par jour <i>Heures non précisées</i> (+/- placebo pour maintenir l'aveugle)	Différence moyenne de réduction de la PIO entre la mesure de référence (après le « wash out ») et celle de la fin de l'étude mesurée à 8h30 (valeur pré-dose) et 10h30 (pic).	A > B : 8h30 : - 12,0% p<0,001 10h30 : - 12,9% p<0,001 A > C : 8h30 : - 4,9% p=0,003 10h30 : - 9,9% p<0,001
Clineschmidt CM et al. (1998) ⁴	Etude de supériorité versus comparateur actif randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 3 mois de traitement précédés de 3 semaines sous timolol seul	Total N=253 <u>Groupe A :</u> (Dorzolamide/timolo) N=104 <u>Groupe B :</u> (Dorzolamide) N=51 <u>Groupe C :</u> (Timolol) N= 98	Patients avec un glaucome à angle ouvert bilatéral ou une HTO bilatérale, n'ayant pas obtenu une réduction de la PIO satisfaisante (≥22 mmHg) après 3 semaines de traitement par timolol seul	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (9h – coucher) <u>Groupe B :</u> 1 goutte 3 fois par jour (9h, 15h et coucher) <u>Groupe C :</u> 1 goutte 2 fois par jour (9h – coucher) (+/- placebo pour maintenir l'aveugle)	Comparaison entre les groupes de la différence moyenne de réduction de la PIO entre la mesure de référence (après les 3 semaines sous timolol) et celle de la fin de l'étude mesurée à 9h (valeur pré-dose) et 11h (pic)	A > B : 9h : - 5.63 IC95% = [-10,15 ; -1,12] 11h : - 9,71 IC95% = [-14,78 ; -4,64] A > C : 9h : -3.91 IC95% = [-7,63 ; -0,19] 11h : -11,13 IC95% = [-15,35 ; -6,90] B vs C : NS 9h : -1,53 11h : + 1,25

³ Boyle JE et al. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combinaison given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. Ophthalmology 1998;105:1945-51

⁴ Clineschmidt CM et al. A randomised trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combinaison with timolol or dorzolamide Ophthalmology. 1998 ; 105:1952-9

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
Association fixe Dorzolamide/timolol versus dorzolamide et timolol en association libre						
Hutzelmann J et al.(1998) ⁵	Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, groupes parallèles 3 mois de traitement précédés de 2 semaines sous timolol seul	Total N=299 <u>Groupe A :</u> (association fixe) N=151 <u>Groupe B :</u> (association libre) N=148	Patients avec un glaucome à angle ouvert bilatéral ou une HTO bilatérale n'ayant pas obtenu une réduction de la PIO satisfaisante (≥22 mmHg) après 2 semaines de traitement par timolol seul.	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (<i>matin-coucher</i>) <u>Groupe B :</u> Dorzolamide 1 goutte 2 fois par jour + timolol 1 goutte 2 fois par jour (<i>matin-coucher</i>)	Traitements équivalents si la différence entre la PIO de début et de fin d'étude à 8h30 (valeur pré-dose) et 10h30 (pic) était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 10%	8h30 : A équivalent à B Différence = 0,01mmHg IC90% = [-0,52; +0,55] 10h30 : A équivalent à B Différence = 0,08 mmHg IC90% = [-0,45 ; 0,60]
Strohmaier K et al. (1998) ⁶	Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, groupes parallèles, + Phase d'extension en ouvert jusqu'à 9 mois 3 mois de traitement précédés de 2 semaines sous timolol seul	Total N=242 <u>Groupe A :</u> (association fixe) N=121 <u>Groupe B :</u> (association libre) N=121	Patients avec un glaucome à angle ouvert bilatéral ou une HTO bilatérale et n'ayant pas obtenu une réduction de la PIO satisfaisante (≥22 mmHg) après 2 semaines de traitement par timolol seul	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (<i>8h30 – coucher</i>) <u>Groupe B :</u> Dorzolamide 1 goutte 3 fois par jour (<i>8h40, 14h30, coucher</i>) + timolol 1 goutte 2 fois par jour (<i>8h30 – coucher</i>) (+/- placebo pour maintenir l'aveugle)	Traitements équivalents si la différence entre la PIO de début et de fin d'étude à 8h30 (valeur pré-dose) 10h30 (pic) et 16h30 était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 5 %	8h30 : A équivalent à B Différence = -0,52 mmHg IC95% = [-1,34 ; 0,31] 10h30 : A équivalent à B Différence = + 0,17 mmHg IC95% = [-0,75 ; 1,1] 16h30 : A équivalent à B Différence = - 0,69 mmHg IC95% = [-1,55 ; 0,18] Maintien de l'efficacité sur la PIO à 9 mois

⁵ Hutzelmann J et al. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. Br J Ophthalmol 1998;82:1249-53

⁶ Strohmaier K et al. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Ophthalmology 1998;105:1936-44

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
Association fixe Dorzolamide/timolol sans conservateur versus association fixe dorzolamide/timolol avec conservateur						
Shedden A et al. (2010) ⁷	Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, groupes parallèles 12 semaines de traitement précédées de 3 semaines sous timolol seul	Total N=261 <u>Groupe A :</u> (sans conservateur) N=131 <u>Groupe B :</u> (avec conservateur) N=130	Patients avec un glaucome à angle ouvert bilatéral ou une HTO bilatérale et n'ayant pas obtenu une réduction de la PIO satisfaisante (≥22 mmHg) après 3 semaines de traitement par timolol seul Les patients inclus devaient pas avoir été précédemment traité par cette association	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (9h – coucher) <u>Groupe B :</u> 1 goutte 2 fois par jour (9h – coucher)	Traitements équivalents si la différence entre la PIO de début et de fin d'étude à 8h30 (valeur pré-dose) et 11h (pic) était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 5%	8h30 : A équivalent à B Différence = -0,31 mmHg IC95% = [-0,86 ; 0,23] 11h : A équivalent à B Différence = +0,14 mmHg IC95% = [-0,39 ; 0,67]
Association fixe Dorzolamide/timolol versus latanoprost en monothérapie						
Fechtner RD et al (2004) ⁸	Résultats de 2 études d'équivalence randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles et versus comparatif actif 3 mois de traitement précédés d'une période de « wash	ETUDE 1 : Total N=256 <u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N=128 <u>Groupe B :</u> (latanoprost) N=128	Patients avec un glaucome à angle ouvert ou une HTO bilatérale. Pour être inclus la PIO diurne des patients (4 mesures dans la journée) des patients devait être ≥ 24 mmHg après la période de « wash out »	<u>Groupe A et C :</u> 1 goutte 2 fois par jour (8h – 22h) <u>Groupe B et D :</u> 1 goutte par jour (22h) (+/- placebo pour maintenir l'aveugle)	Traitements équivalents si la différence entre la PIO moyenne diurne de début et de fin d'étude était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 5%	ETUDE 1 : A équivalent à B Différence = - 0,04 mmHg IC95% = [-0,85; 0,77]

⁷ Shedden A. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPT) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010; 248:1757-64

⁸ Fechtner RD et al. Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2%/timolol 0.5% combinaison (cosopt) versus latanoprost 0.005% (xalatan) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from 2 randomized clinical trials. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:42-8

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
	out »	<p>ETUDE 2 : Total N= 288</p> <p><u>Groupe C :</u> (dorzolamide/timolol) N=145</p> <p><u>Groupe D :</u> (latanoprost) N=143</p>				<p>ETUDE 2 : A équivalent à B</p> <p>Différence = - 0,57 mmHg IC95% = [-1,31; 0,16]</p>
Honrubia FM et al. (2002) ⁹	<p>Etude de supériorité versus comparateur actif randomisée, en ouvert, en groupes parallèles</p> <p>3 mois de traitement précédés de 3 à 6 semaines sous timolol seul</p>	<p>Total N=226</p> <p><u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N=113</p> <p><u>Groupe B :</u> (latanoprost) N=113</p>	<p>Patients avec un glaucome à angle ouvert ou pseudo exfoliatif unilatéral ou bilatéral et n'ayant pas obtenu une réduction de la PIO satisfaisante (≥ 21 mmHg) après 3 à 6 semaines sous timolol seul</p>	<p><u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour</p> <p><u>Groupe B :</u> 1 goutte par jour</p> <p><i>(heures de prise non précisées)</i></p>	<p>Comparaison entre les 2 groupes de la réduction moyenne de la PIO entre la valeur de référence (au moment de la randomisation) et la fin de l'étude à 10h et 17h</p> <p>Résultats donnés en per protocole : Groupe A, N=103 Groupe B, N=102</p>	<p>Moyenne diurne : A vs B : NS A : - 4,0 mmHg B : - 4,3 mmHg</p> <p>A 10h : A vs B : NS A : - 4,2 mmHg B : - 4,1 mmHg</p> <p>A 17h : A < B A : - 3,8 mmHg B : - 4,6 mmHg , p=0,045</p>
Susanna R Jr et al. (2004) ¹⁰	<p>Etude de supériorité versus comparatif actif, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles</p> <p>8 semaines de traitement</p>	<p>Total N=229</p> <p><u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N=117</p> <p><u>Groupe B :</u> (latanoprost)</p>	<p>Patients avec un glaucome (PIO≥ 21 mmHg) à angle ouvert, pseudo exfoliatif ou pigmentaire ou une HTO (PIO≥ 25 mmHg). La pathologie pouvait être uni ou bilatérale.</p>	<p><u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour <i>(8h – 20h)</i></p> <p><u>Groupe B :</u> 1 goutte par jour <i>(20h)</i></p>	<p>Comparaison entre les 2 groupes de la réduction moyenne de la PIO entre la valeur de référence (au moment de la randomisation) et la fin de l'étude à 8h30 (valeur pré-dose), 10h (pic), 14h, 17h,</p>	<p>A 8h30 : A vs B : NS A : - 8,2 mmHg B : - 7,4 mmHg</p> <p>A 10h : A vs B : NS A : - 7,3 mmHg B : - 7,0 mmHg</p>

⁹ Honrubia FM et al. A comparison of the effects on intraocular pressure of latanoprost 0.005% and the fixed combination of dorzolamide 2% and timolol 0.05% in patients with open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:635-41

¹⁰ Susanna R Jr et al. Comparison of latanoprost with fixed combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week randomized, open_label, parallel-group, multicenter study in latin america. Latin American Glaucoma Society Clin Ther 2004;26:755-68

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
		N=112	Pour être inclus, les patients devaient être traités ou avoir été traités durant l'année passée par un hypotonisant oculaire.		et en moyenne nocturne.	<p>A 14h : A vs B : NS A : - 6,4 mmHg B : - 6,0 mmHg</p> <p>A 17h : A < B A : - 6,1 mmHg B : - 5,4 mmHg, p=0,025</p> <p>Moyenne nocturne : A vs B : NS A : - 6,9 mmHg B : - 6,4 mmHg</p>
Konstas AG et al. (2003) ¹¹	<p>Etude de supériorité versus comparatif actif, randomisée, en investigateur aveugle, en groupes croisés.</p> <p>Deux fois 2 mois de traitement</p>	Total N=65 (pas de données par groupe)	<p>Patients avec un glaucome pseudo exfoliatif ou une HTO associée à un syndrome exfoliatif, nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçus un autre traitement hypotonisant oculaire.</p> <p>La PIO devait être ≥ 26 mmHg pour que le patient soit inclus.</p>	<p><u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) 1 goutte 2 fois par jour (8h – 20h)</p> <p><u>Groupe B :</u> (latanoprost) 1 goutte par jour (20h)</p> <p>Pendant 2 mois, puis croisement des traitements sans période de « wash out » pendant 2 mois</p>	Comparaison entre les 2 groupes de la réduction moyenne de la PIO entre le début et la fin de chaque traitement à 10h (pic)	<p>A vs B : NS</p> <p>Valeur moyenne de référence de la PIO = 31,2 mmHg</p> <p>Valeur moyenne de la PIO après 2 mois de latanoprost : 18,9 mmHg</p> <p>Valeur moyenne de la PIO après 2 mois de dorzolamide/timolol : 18,1 mmHg</p> <p>Différence : p=0,21</p>

¹¹ Konstas AG et al. The efficacy and safety of the timolol/dorzolamide fixed combination vs latanoprost in exfoliation glaucoma. Eye 2003; 17: 41-6.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
Association fixe Dorzolamide/timolol versus association libre brimonidine + timolol						
Sall KN et al (2003) ¹²	Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 6 mois de traitement précédés de 3 semaines sous timolol seul	Total N=293 <u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N=144 <u>Groupe B :</u> (brimonidine + timolol) N= 149	Patients avec un glaucome à angle ouvert bilatéral ou une HTO bilatérale insuffisamment contrôlés (PIO≥22 mmHg) après 3 semaines sous timolol seul	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (9h et 21h) <u>Groupe B :</u> Brimonidine 1 goutte 2 fois par jour (9h et 21h) + Timolol 1 goutte 2 fois par jour (8h50 et 20h50)	Traitements équivalents si la différence entre la PIO de début et de fin d'étude à 9h (valeur pré-dose) et 11h (pic) était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 5%	9h : A équivalent à B Différence = 0,70 mmHg IC95% = [-0,04 ; 1,43] 11h : A équivalent à B Différence = 0,48 mmHg IC95% = [-0,29 ; 1,25]
Solish AM et al. (2004) ¹³	Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 3 mois de traitement précédés de 3 semaines sous timolol seul	Total N=492 <u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N=242 <u>Groupe B :</u> (brimonidine + timolol) N= 250	Patients avec un glaucome à angle ouvert, pseudo exfoliatif ou pigmentaire bilatéral, ou une HTO bilatérale insuffisamment contrôlés (PIO>22 mmHg) après 3 semaines de timolol seul	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (entre 8 et 9h et entre 20 et 21h) <u>Groupe B :</u> Timolol 1 goutte 2 fois par jour (entre 7h50 et 8h50 et entre 19h50 et 20h50) + Brimonidine 1 goutte 2 fois par jour (10 min après timolol)	Traitements équivalents si la différence entre la PIO entre le début et la fin de l'étude mesurée à deux temps différents (valeur pré-dose et pic) était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 5%	Pré-dose : A équivalent à B : Différence = 0,21 mmHg IC95% [-0,39 ; 0,82] Pic : A non équivalent à B Différence = 0,97 mmHg IC95% [0,40 ; 1,53]

¹² Sall KN et al. Dorzolamide/timolol combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol. Ophthalmology 2003;110:615-24

¹³ Solish AM, et al. Dorzolamide/timolol fixed combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. J Glaucoma 2004; 13:149-57

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
Association fixe Dorzolamide/timolol versus association fixe brimonidine/timolol						
Nixon DR et al. (2009) ¹⁴	Analyse groupée de 2 études de supériorité versus comparatif actif, randomisées, investigateur en aveugle et en groupes parallèles. 3 mois de traitement	Total N=180 (40+140) <u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N=89 <u>Groupe B :</u> (brimonidine/ timolol) N= 91	Patients avec un glaucome à angle ouvert bilatéral ou une HTO bilatérale Si les patients étaient sous analogue des prostaglandines, ils pouvaient poursuivre le traitement pendant l'étude. Les autres traitements hypotonisants oculaires n'étaient pas autorisés	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (entre 7 et 8h et entre 19 et 20h) <u>Groupe B :</u> 1 goutte 2 fois par jour (entre 7 et 8h et entre 19 et 20h) +/- analogue des prostaglandines 1/jour 10 min après l'administration du soir	Comparaison entre les 2 groupes de la réduction moyenne de la PIO entre le début et la fin de chaque traitement mesurée à 10h (pic)	Patients sous une des 2 associations fixes : A < B A : - 6,7 mmHg B : - 7,7 mmHg, p=0,04 Patients sous trithérapie (une des associations fixe + analogue des prostaglandines) A vs B : NS A : -5,2 mmHg B : -6,9 mmHg
Association fixe Dorzolamide/timolol versus association fixe brinzolamide/timolol						
Manni G et al. (2009) ¹⁵	Etude de non infériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles 12 mois de traitement	Total N=437 <u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N=217 <u>Groupe B :</u> (brinzolamide/ timolol) N= 220	Patients avec un glaucome à angle ouvert, pseudo exfoliatif ou pigmentaire ou une HTO Après une période de « wash out » la PIO devait être comprise entre 24 et 36 mmHg à 8h et entre 21 et 36 mmHg à 10h.	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (8h et 20h) <u>Groupe B :</u> 1 goutte 2 fois par jour (8h et 20h)	Différence de réduction moyenne de la PIO entre le début et la fin de l'étude entre les deux traitements mesurée à 8h 10h et 16h A non inférieure à B si la borne supérieure de l'IC 95% de la différence de réduction de la PIO était < 1,5 mmHg	8h : A non-inférieure à B Différence = -0,1 mmHg IC 95% = [-0,8 ; 0,6] 10h : A non-inférieure à B différence = 0,2 mmHg IC 95% = [-0,5 ; 1,0] 16h : A non-inférieure à B différence =0,7 mmHg IC 95% = [-0,1 ; 1,4]

¹⁴ Nixon DR et al. Three-month, randomized, parallel-group comparison of brimonidine-timolol versus dorzolamide-timolol fixed combination therapy. Curr Med Res Opin 2009;25: 1645-53.

¹⁵ Manni G et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma 2009. 18(4):293-300.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
Betul et al (2013) ¹⁶	Etude de non infériorité randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 3 mois de traitement	Total N=114 <u>Groupe A</u> : (dorzolamide/timolol) N=57 <u>Groupe B</u> : (brinzolamide/ timolol) N= 57	Patients avec un glaucome à angle ouvert, pseudo exfoliatif ou pigmentaire, ou une HTO. La pathologie pouvait être uni ou bilatérale. Pour être inclus les patients devaient être précédemment traités par une monothérapie hypotensive qui ne suffisait pas à diminuer la PIO (PIO>22 mmHg)	<u>Groupe A</u> : 1 goutte 2 fois par jour (8h et 20h) <u>Groupe B</u> : 1 goutte 2 fois par jour (8h et 20h)	Différence de réduction moyenne de la PIO entre le début et la fin de l'étude entre les deux traitements mesurée à 8h, 10h et 16h A non inférieure à B si la borne supérieure de l'IC 95% de la différence de réduction de la PIO était < 1 mmHg	8h : A non-inférieur à B Différence = 0,14 mmHg IC95% = [-0,32 ; 0,60] 10h : A non-inférieur à B différence = -0,09 mmHg IC95% = [-0,57 ; 0,40] 16h : A non-inférieur à B différence = -0,11 mmHg IC95% = [-0,60 ; 0,39]
Association fixe Dorzolamide/timolol versus association fixe latanoprost/timolol						
Shin DH et al. (2004) ¹⁷	Etude de supériorité versus comparatif actif, randomisée, examinateur en aveugle, en groupes parallèles. 3 mois de traitement précédés d'une période de « wash out »	Total N=253 <u>Groupe A</u> : (dorzolamide/timolol) N=128 <u>Groupe B</u> : (latanoprost/ timolol) N= 125	Patients avec un glaucome à angle ouvert ou une HTO insuffisamment contrôlés par un hypotonisant oculaire en monothérapie (PIO>20 mmHg). La PIO devait être ≥24mmHg et augmentée d'au moins 3 mmHg après la période de « wash out » La pathologie pouvait être uni ou bilatérale	<u>Groupe A</u> : 1 goutte 2 fois par jour (8h et 20h) <u>Groupe B</u> : 1 goutte par jour (20h)	Comparaison entre les 2 groupes de la réduction moyenne de la PIO entre le début et la fin de l'étude entre les deux traitements mesurée à 8h (valeur pré-dose), 12h et 16h	8h : A < B A : - 8,1 mmHg B : - 9,6 mmHg, p=0,007 12h : A vs B : NS A : - 8,9 mmHg B : - 9,1 mmHg 16h : A < B A : - 8,3 mmHg B : - 9,5 mmHg, p=0,014 Moyenne : A < B A : - 8,4 mmHg B : - 9,4 mmHg, p=0,025

¹⁶ Betul et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. 2013; 29(10)

¹⁷ Shin DH et al. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. Ophthalmology 2004; 111:276-82

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
Miglior et al. (2010) ¹⁸	Etude de non infériorité randomisée, examinateur en aveugle, en groupes parallèles Douze semaines de traitement précédées d'une période de « wash out »	Total N=270 <u>Groupe A</u> : (dorzolamide/timolol) N=135 <u>Groupe B</u> : (latanoprost/ timolol) N= 135	Patients avec un glaucome à angle ouvert ou une HTO insuffisamment contrôlés par un bêtabloquant en mono ou bithérapie utilisé pendant au moins 4 semaines avant la période de « wash out ». La pathologie pouvait être uni ou bilatérale.	<u>Groupe A</u> : 1 goutte 2 fois par jour <u>Groupe B</u> : 1 goutte par jour (heures non précisées)	Comparaison entre les 2 groupes de la réduction moyenne de la PIO entre le début et la fin de l'étude entre les deux traitements mesurée à 8h, 12h et 16h A non inférieure à B si la borne supérieure de l'IC 95% de la différence de réduction de la PIO était < 1,5 mmHg	8h : A non-inférieur à B A : - 9,5 mmHg B : - 9,8 mmHg IC95% = [-0,96 ; 0,3] 12h : A non-inférieur à B A : - 9,7 mmHg B : - 9,8 mmHg IC95% = [-0,8 ; 0,5] 16h : A non-inférieur à B A : - 9,4 mmHg B : - 9,6 mmHg IC95%= [-0,9 ; 0,4] Moyenne diurne A non-inférieur à B A : - 9.5 mmHg B : - 9.7 mmHg IC95% = [-0,8 ; 0,4]

¹⁸ Miglior et al. Efficacy and safety of fixed combinations of latanoprost/timolol and dorzolamide/timolol in open-angle glaucoma or ocular hypertension. Eye 2010;24:1234-42.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation	Principaux Résultats
Association fixe Dorzolamide/timolol versus association fixe travoprost/timolol						
Teus MA et al. (2009) ¹⁹	Etude de supériorité versus comparatif actif, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 6 semaines de traitement précédées d'une période de « wash out »	Total N=319 <u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N=162 <u>Groupe B :</u> (travoprost/ timolol) N= 157	Patients avec un glaucome à angle ouvert ou pseudo exfoliatif ou pigmentaire ou une HTO insuffisamment contrôlés par un ou plusieurs hypotonisants oculaires. La PIO devait être > 24 mmHg à 9h et >21 mmHg après la période de « wash out »	<u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (9h et 21h) <u>Groupe B :</u> Travopros/timolol 1 goutte par jour (9h) + timolol 1 goutte par jour (21h) (+/- placebo pour maintenir l'aveugle)	Différence de réduction moyenne de la PIO entre le début et la fin de l'étude entre les deux traitements mesurée à 9h (valeur pré-dose) et 16h	9h : A < B Différence = - 1,2 mmHg p=0,002 16h : A vs B : NS Différence = - 0,5 mmHg

¹⁹ Teus MA et al. Efficacy and safety of travoprost/timolol vs dorzolamide/timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol 2009;3:629-36.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues du RCP :

Dans une étude clinique, avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) les effets indésirables rapportés ont été cohérents avec ceux précédemment rapportés avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol multidose (formulation avec conservateur), le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

Au cours des études cliniques, 1 035 patients ont été traités avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur). Approximativement 2,4 % d'entre eux ont arrêté le traitement par le médicament de référence à base de dorzolamide / maléate de timolol (formulation avec conservateur) en raison d'événements indésirables oculaires ; approximativement 1,2 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables locaux évocateurs d'allergie ou d'hypersensibilité (tels que inflammation de la paupière et conjonctivite).

La spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) a montré un profil de sécurité d'emploi similaire à celle à base de dorzolamide/timolol multidose (formulation avec conservateur) dans une étude clinique comparative, en double-insu, à doses multiples.

Le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut induire les mêmes types d'effets indésirables que ceux survenant après administration par voie générale de bêta-bloquants. L'incidence des effets indésirables systémiques après une instillation ophtalmique est plus faible qu'après une administration par voie systémique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la spécialité de référence à base de dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) ou l'un de ses composants soit au cours des études cliniques soit depuis la mise sur le marché :

- très fréquemment rapportés ($\geq 1/10$) : brûlures et picotements, dysgueusie.
- fréquemment rapportés ($\geq 1/100$, $<1/10$) : céphalées, hyperhémie conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement, inflammation et irritation palpébrales, signes et symptômes d'irritation oculaire comprenant blépharites, kératites, hypoesthésie cornéenne et sécheresse oculaire, sinusite, nausées asthénie/fatigue.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de la spécialité DUALKOPT ont été évaluées à partir des études réalisées sur la spécialité COSOPT contenant les mêmes principes actifs.

Ainsi, l'association fixe timolol/dorzolamide a démontré dans la prise en charge du glaucome à angle ouvert, avec ou sans composante pseudo exfoliative, une efficacité :

- supérieure à celle du timolol ou du dorzolamide seuls ;
- équivalente à celle de l'utilisation concomitante du timolol et du dorzolamide ;
- équivalente à celle de l'association brimonidine + timolol libre ou fixe ;
- non inférieure à celle de l'association fixe brinzolamide/timolol ;
- globalement similaire à celle des analogues de prostaglandines seuls ou en association avec le timolol (les différences en termes de réduction de la PIO, qui n'étaient pas cliniquement pertinentes (moins de 1,5 mmHg) à certains horaires de mesure, étaient très probablement dues aux différences de pharmacocinétique, les analogues de prostaglandines ne nécessitant qu'une seule prise quotidienne contre deux pour la spécialité COSOPT) ;
- équivalente de la formulation sans conservateur (unidose) à celle de la formulation avec conservateur (flacon multidose).

L'évaluation de la tolérance de la spécialité DUALKOPT est fondée sur l'étude comparant la formulation de COSOPT avec conservateur (flacon multidose) à la formulation de COSOPT sans conservateur (conditionnement unidose). Il a été établi que les tolérances de ces deux formulations étaient similaires.

08.4 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

DUALKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml est un traitement de seconde intention en cas d'échec d'un collyre bêta-bloquant. Etant sans conservateur son utilisation est à privilégier par rapport au même médicament avec conservateur, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le glaucome est une pathologie sévère pouvant entraîner la cécité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ce médicament est un médicament de seconde intention après échec d'un collyre bêta-bloquant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUALKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution, 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 et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité DUALKOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution, n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (niveau V) par rapport à COSOPT, collyre en solution unidose.

010.3 Population cible

La prévalence du glaucome est de l'ordre de 2% soit environ 660 000 personnes et celle de l'hypertonie oculaire de 3-4% dans la population de plus de 40 ans, soit entre 1 et 1,3 million de personnes atteintes.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer le nombre de patients relevant des indications de DUALKOPT telles que définies dans l'AMM.

A titre indicatif, selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), la spécialité COSOPT, comportant la même association de principes actifs que DUALKOPT, a fait l'objet de 141.194 prescriptions dont 72.196 pour la présentation multidose et 68.998 pour la présentation unidose sans conservateur.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnement

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