



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 NOVEMBRE 2020

dorzolamide/timolol
COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès thérapeutique par rapport aux autres associations fixe dorzolamide + timolol sans conservateur : COSIDIME et DUALKOPT.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement du glaucome à pression élevée et de l'hypertonie oculaire 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 collyres sont disponibles, agissant selon des mécanismes différents :

- diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse : bêtabloquants, agonistes alfa-2 adrénergiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse : adrénaline et composés adrénaliniques, myotiques et parasymphomimétiques, analogues de prostaglandines.

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

Les collyres bêtabloquants et les analogues de prostaglandines sont prescrits en première intention. Si l'un ou l'autre s'est révélé insuffisamment efficace ou inefficace en monothérapie de première intention, ils peuvent être associés.

Les autres classes de collyres hypotonisants sont prescrites :

- en monothérapie, en cas de contre-indication aux bêtabloquants et aux analogues de prostaglandines,
- 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. Les effets indésirables fréquents et invalidants de l'acétazolamide (acidose métabolique, hypokaliémie, lithiase rénale) limitent son utilisation.

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

Les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux et une toxicité pour la surface oculaire. Par conséquent, l'utilisation des collyres sans conservateur doit être privilégiée, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

Place du médicament

COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), collyre en solution en flacon multidose sans conservateur est un traitement de seconde intention en cas d'échec d'un collyre bêta-bloquant. Étant 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.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	COSTEC 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.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu des données fournies identiques à celles précédemment évaluées pour deux autres collyres associant le dorzolamide au timolol aux mêmes concentrations et sans conservateur, COSIDIME, collyre en solution et DUALKOPT, collyre en solution, COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), collyre en solution n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ces spécialités.
ISP	COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), collyre en solution n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire en termes de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), collyre en solution en flacon multidose sans conservateur 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.
Population cible	Au moins 625 000 personnes

01 CONTEXTE

COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), collyre en solution a obtenu une AMM le 31 août 2018 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. »

COSTEC (dorzolamide/timolol) est présenté en flacon multidose de 10 ml muni de l'embout Novélia permettant la conservation de la solution sans ajout de conservateur jusqu'à 2 mois après première ouverture du flacon.

Le laboratoire demande l'inscription de COSTEC (dorzolamide/timolol) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

Il existe déjà deux autres collyres associant le dorzolamide au timolol pour lesquels la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu était important dans l'indication de l'AMM :

- COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose (sans conservateur) ou en flacon multidose (avec conservateur)
- DUALKOP 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution en flacon multidose sans conservateur.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

COSTEC 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.

03 POSOLOGIE

« La dose est d'une goutte de COSTEC dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s), deux fois par jour.

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre, COSTEC et l'autre collyre doivent être administrés à 10 minutes d'intervalle au moins.

Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur.

Les patients doivent être avertis de se laver les mains avant utilisation et d'éviter de mettre en contact le flacon avec l'œil ou les parties avoisinantes car cela pourrait provoquer une blessure oculaire (voir mode d'emploi).

Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions graves de l'œil et par la suite une perte de vision.

Le passage systémique peut être réduit par l'occlusion lacrymo-nasale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'activité au niveau local.

Population pédiatrique

L'efficacité chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

La tolérance chez l'enfant de moins de 2 ans n'a pas été établie.

Les données actuellement disponibles concernant la tolérance chez les enfants âgés de 2 ans ou plus et de moins de 6 ans sont décrites dans la rubrique 5.1. »

05 BESOIN MEDICAL

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.

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.

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. Par conséquent, l'utilisation des collyres sans conservateur doit être privilégiée, plus particulièrement pour les patients ayant une sécheresse oculaire ou une autre pathologie de la surface oculaire.

Le besoin médical est actuellement couvert par de nombreuses spécialités (avec ou sans conservateur) ayant une AMM en deuxième intention dans le traitement du glaucome à angle ouvert ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante. En particulier, il existe déjà trois spécialités associant le dorzolamide au timolol aux mêmes concentrations, COSOPT avec conservateur, et DUALKOPT et COSIDIME sans conservateur.

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de COSTEC (dorzolamide/timolol), sont les collyres utilisés en deuxième intention après échec d'un collyre bêta-bloquant.

Les traitements de deuxième intention sont soit des monothérapies, soit des bithérapies. Bien que deux collyres comportant un seul principe actif puissent être administrés de façon concomitante, il existe de nombreuses associations fixes facilitant l'administration dans la mesure où deux collyres administrés concomitamment doivent être administrés à 10 min d'intervalle. Par conséquent, seules les associations fixes seront présentées ci-après.

06.1 Médicaments

6.1.1 Médicaments utilisés en monothérapie

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Objet / Date de l'avis		SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Analogues de prostaglandines						
LUMIGAN 0,1 mg/ml LUMIGAN 0,3 mg/ml (bimatoprost) Flacon multidose <i>Allergan France</i>	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)	Renouvellement de l'inscription	20/03/2019	Important	Sans objet	Oui
MONOPROST (latanoprost) Flacon mutidose Récipient unidose <i>Théa Pharma</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire	Renouvellement de l'inscription	06/02/2019	Important	Sans objet	Oui
TRAVATAN (travoprost) Flacon multidose <i>Novartis Pharma</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome à angle ouvert. Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients pédiatriques âgés de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome pédiatrique	Renouvellement de l'inscription	24/01/2018	Important	Sans objet	Oui

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique						
AZOPT (brinzolamide) Flacon multidose <i>Alcon</i>	AZOPT est indiqué pour diminuer la pression intra-oculaire élevée en cas : <ul style="list-style-type: none"> d'hypertension intra-oculaire, de glaucome à angle ouvert, en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients pour qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués, ou bien en association avec les bêta-bloquants ou les analogues des prostaglandines 	Renouvellement de l'inscription	23/09/2015	Important	Sans objet	Oui
TRUSOPT (dorzolamide) Flacon multidose <i>Santen</i>	TRUSOPT est indiqué : <ul style="list-style-type: none"> en association à un traitement antiglaucomateux par collyre bêta-bloquant, en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients pour lesquels les bêta-bloquants sont contre-indiqués, dans le traitement de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> une hypertonie oculaire un glaucome à angle ouvert, un glaucome pseudo-exfoliatif. 	Renouvellement de l'inscription	20/02/2019	Important	Sans objet	Oui
Alpha-adrénergique, avec conservateur						
ALPHAGAN (brimonidine) Flacon multidose <i>Allergan France</i>	Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie chez les patients présentant une contre-indication aux bêtabloquants à usage local ; - En association à d'autres traitements diminuant la pression intraoculaire dans le cas où une monothérapie ne permet pas d'atteindre la PIO cible. 	Renouvellement de l'inscription	20/04/2016	Important	Sans objet	Oui

6.1.2 Bithérapies sous formes d'associations fixes

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Objet / Date de l'avis		SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Association fixe contenant un analogue des prostaglandines et un bêtabloquant, AVEC conservateur						
GANFORT (Bimatoprost/timolol) Flacon multidose <i>Allergan France</i>	Réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante	Renouvellement de l'inscription	20/02/2019	Important	Sans objet	Oui
		Inscription	05/07/2006	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement	
XALACOM (latanoprost/timolol) Flacon multidose <i>Pfizer</i>	Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement	Renouvellement de l'inscription	20/02/2019	Important	Sans objet	Oui
		Inscription	20/03/2002	Important	ASMR IV en termes de commodité d'emploi versus un traitement concomitant des deux composants pris séparément (2 gouttes par jour de timolol et une goutte par jour de latanoprost) XALACOM apporte une amélioration du service médical rendu (niveau III) par rapport à COSOPT en termes de taux de répondeurs.	
DUOTRAV (travoprost/timolol) Flacon multidose <i>Alcon</i>	Chez l'adulte pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.	Renouvellement de l'inscription	06/07/2016	Important	Sans objet	Oui
					Niveau V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement	
Association fixe contenant un analogue des prostaglandines et un bêtabloquant, SANS conservateur						
GANFORT (bimatoprost/timolol) Récipient unidose <i>Allergan France</i>	Réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante	Renouvellement de l'inscription	20/02/2019	Important	Sans objet	Oui
		Inscription	29/10/2014	Important	ASMR V par rapport aux autres présentations déjà inscrites (flacon multidose)	
VIZIMACO (bimatoprost/timolol) Flacon multidose <i>Chauvin</i>	Réduction de la PIO chez les patients adultes atteints de GAO ou d'HTO chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.	Inscription	17/10/2018	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites (VIZIMACO étant un médicament essentiellement similaire à GANFORT)	Oui
KIVIZIDIALE (travaprost/timolol) Flacon multidose	Réduction de la PIO chez l'adulte atteint de GAO ou d'hypertension oculaire présentant une réponse insuffisante aux	Inscription	05/12/2018	Important	ASMR V par rapport à DUOTRAV 40 µg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution (KIVIZIDIALE étant un médicament similaire à DUOTRAV)	Oui

<i>Chauvin</i>	bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines administrés localement.					
FILIOP (travoprost/ timolol) Flacon multidose <i>Horus Pharma</i>	Chez les adultes pour obtenir une réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'hypertension intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines.	Inscription	15/05/2019	Important	ASMR V par rapport à DUOTRAV, collyre en solution (TRAVOPROST/TIMOLOL HORUS PHARMA étant un hybride de DUOTRAV)	Oui
FIXAPOST (latanoprost/timolol) Flacon multidose <i>Théa Pharma</i>	Réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêtabloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement.	Inscription	09/10/2019	Important	FIXAPOST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à XALACOM dans les indications de l'AMM	Non inscrit à ce jour

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Objet / Date de l'avis		SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Association fixe contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant, AVEC conservateur						
AZARGA (Brinzolamide/timolol) Flacon multidose <i>Novartis Pharma</i>	Réduction de la PIO chez les patients adultes atteints de GAO ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante.	Renouvellement de l'inscription	06/01/2016	Important	Sans objet	Oui
		Inscription	18/02/2009	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.	
COSOPT (dorzolamide/ timolol) Flacon multidose <i>Santen</i>	Traitement de la PIO élevée chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	Inscription	20/03/2019	Important	ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite	Oui
Associations fixes contenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un bêtabloquant, SANS conservateur						
DUALKOPT (dorzolamide/timolol) Falcon multidose <i>Théa Pharma</i>	Traitement de la PIO élevée chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.	Inscription	15/04/2015	Important	ASMR V par rapport à COSOPT*, collyre en solution en récipient unidose. * Spécialité radiée le 19/09/2018.	Oui
COSIDIME (dorzolamide/timolol) Récipient unidose <i>Santen</i>	Traitement de l'augmentation de la PIO chez les patients présentant un GAO, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie topique par bêtabloquant est insuffisante.	Inscription	13/06/2018	Important	ASMR V par rapport à COSOPT*, collyre en solution en récipient unidose. * Spécialité radiée le 19/09/2018.	Oui

Association fixe contenant un alpha-adrénergique et un bêtabloquant, AVEC conservateur						
COMBIGAN (brimonidine/timolol) Flacon multidose <i>Allergan</i>	Réduction de la PIO chez les patients présentant un GAO ou une hypertension oculaire, associé à une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques.	Renouvellement de l'inscription	03/12/2015	Important	Sans objet	Oui
Association fixe contenant un alpha-adrénergique et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, AVEC conservateur						
SIMBRINZA (brinzolamide/ brimonidine) Flacon multidose <i>Novartis Pharma</i>	Réduction de la PIO élevée chez les patients adultes atteints de GAO ou d'HTO pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante.	Inscription	03/12/2014	Important	ASMR V par rapport à l'administration conjointe de ses composants présentés individuellement	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de COSTEC (dorzolamide/timolol) sont l'ensemble médicaments cités dans les tableaux ci-dessus.

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM
Bulgarie	Oui	AMM
République Tchèque	Oui	AMM
Danemark	Oui	AMM
Norvège	Oui	AMM
Suède	Oui	AMM
Finlande	Oui	AMM
Grèce	Oui	AMM
Hongrie	Oui	AMM
Croatie	Oui	AMM
Islande	Oui	AMM
Lettonie	Oui	AMM
Lituanie	Oui	AMM
Slovaquie	Oui	AMM
Slovénie	Oui	AMM

La spécialité COSTEC (dorzolamide/timolol) ne dispose pas d'AMM aux Etats-Unis.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de COSTEC (dorzolamide,timolol) repose sur des données de la littérature précédemment examinées par la Commission lors de l'examen de COSOPT, DUALKOPT et COSIDIME, trois autres spécialités associant le dorzolamide au timolol. Ces données sont résumées ci-après sous forme tabulée.

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) ²	Etude de supériorité versus comparateur actif, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 3 mois de traitement précédés d'une période de « wash out »	Total étude : 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 (vallée) 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) ³	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 étude : 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 (vallée) et 11h (pic)	A > B : 9h : - 5,63 IC _{95%} = [-10,15 ; -1,12] 11h : - 9,71 IC _{95%} = [-14,78 ; -4,64] A > C : 9h : -3,91 IC _{95%} = [-7,63 ; -0,19] 11h : -11,13 IC _{95%} = [-15,35 ; -6,90] B vs C : NS 9h : -1,53 11h : + 1,25

² 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

³ 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

Association fixe dorzolamide/timolol versus dorzolamide et timolol en association libre

<p>Hutzelmann J et al. (1998) ⁴</p>	<p>Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles 3 mois de traitement précédés de 2 semaines sous timolol seul</p>	<p>Total étude : N = 299 <u>Groupe A :</u> (association fixe) N = 151 <u>Groupe B :</u> (association libre) N = 148</p>	<p>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</p>	<p><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>)</p>	<p>Traitements équivalents si la différence entre la PIO de début et de fin d'étude à 8h30 (vallée) et 10h30 (pic) était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 10 %</p>	<p>8h30 : A équivalent à B différence = 0,01mmHg IC_{90%} = [-0,55 ; +0,55] 10h30 : A équivalent à B Différence = 0,08 mmHg IC_{90%} = [-0,45 ; 0,60]</p>
<p>Strohmaier K et al. (1998) ⁵</p>	<p>Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, + Phase d'extension ouverte jusqu'à 9 mois 3 mois de traitement précédés de 2 semaines sous timolol seul</p>	<p>Total étude : N = 242 <u>Groupe A :</u> (association fixe) N = 121 <u>Groupe B :</u> (association libre) N = 121</p>	<p>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</p>	<p><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)</p>	<p>Traitements équivalents si la différence entre la PIO de début et de fin d'étude à 8h30 (vallée) 10h30 (pic) et 16h30 était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 5 %</p>	<p>8h30 : A équivalent à B Différence = -0,52 mmHg IC_{95%} = [-1,34 ; 0,31] 10h30 : A équivalent à B Différence = + 0,17 mmHg IC_{95%} = [-0,75 ; 1,1] 16h30 : A équivalent à B différence = - 0,69 mmHg IC_{95%} = [-1,55 ; 0,18] Maintien de l'efficacité sur la PIO à 9 mois</p>

⁴ 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

⁵ 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

Association fixe dorzolamide/timolol sans conservateur versus association fixe dorzolamide/timolol avec conservateur						
Shedden A et al. (2010) ⁶	Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles 12 semaines de traitement précédées de 3 semaines sous timolol seul	Total étude : 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 (vallée) 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 IC _{95%} = [-0,86 ; 0,23] 11h : A équivalent à B Différence = +0,14 mmHg IC _{95%} = [-0,39 ; 0,67]
Association fixe dorzolamide/timolol versus latanoprost en monothérapie						
Fechtner RD et al (2004) ⁷	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 out »	ETUDE 1 : Total N = 256 <u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N = 128 <u>Groupe B :</u> (latanoprost) N = 128 ETUDE 2 : Total N = 288 <u>Groupe C :</u> (dorzolamide/timolol) N = 154 <u>Groupe D :</u> (latanoprost) N = 143	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 IC _{95%} = [-0,85 ; 0,77] ETUDE 2 : A équivalent à B Différence = - 0,57 mmHg IC _{95%} = [-1,31 ; 0,16]

⁶ 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

⁷ 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

<p>Honrubia FM et al. (2002) ⁸</p>	<p>Etude de supériorité versus comparateur actif randomisée, ouverte, en groupes parallèles</p> <p>3 mois de traitement précédés de 3 à 6 semaines sous timolol seul</p>	<p>Total étude : N = 226</p> <p><u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N = 113</p> <p><u>Groupe B :</u> (latanoprost) N = 11</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>
<p>Susanna R Jr et al. (2004) ⁹</p>	<p>Etude de supériorité versus comparatif actif, randomisée, ouverte, en groupes parallèles et 8 semaines de traitement</p>	<p>Total étude : N = 228</p> <p><u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) N = 117</p> <p><u>Groupe B :</u> (latanoprost) N = 111</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>Pour être inclus, les patients devaient être traités ou avoir été traités durant l'année passée par un hypotonisant oculaire.</p>	<p><u>Groupe A :</u> 1 goutte 2 fois par jour (8h – 20h)</p> <p><u>Groupe B :</u> 1 goutte par jour (20h)</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 (vallée), 10h (pic), 14h, 17h, et en moyenne nocturne.</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> <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>

⁸ 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

⁹ 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

Konstas AG et al. (2003) ¹⁰	Etude de supériorité versus comparatif actif, randomisée, en investigateur aveugle, en groupes croisés. Deux fois 2 mois de traitement	Total étude : N = 65 (pas de données par groupe)	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. La PIO devait être ≥ 26 mmHg pour que le patient soit inclus.	<u>Groupe A :</u> (dorzolamide/timolol) 1 goutte 2 fois par jour (8h – 20h) <u>Groupe B :</u> (latanoprost) 1 goutte par jour (20h) Pendant 2 mois, puis croisement des traitements sans période de « wash out » pendant 2 mois	Comparaison entre les 2 groupes de la réduction moyenne de la PIO entre le début et la fin de chaque traitement à 10h (pic).	A vs B : NS Valeur moyenne de référence de la PIO = 31,2 mmHg Valeur moyenne de la PIO après 2 mois de latanoprost : 18,9 mmHg Valeur moyenne de la PIO après 2 mois de dorzolamide/timolol : 18,1 mmHg Différence : p = 0,21
Association fixe dorzolamide/timolol versus association libre brimonidine + timolol						
Sall KN et al (2003) ¹¹	Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 6 mois de traitement précédés de 3 semaines sous timolol seul	Total étude : 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 (vallée) et 11h (pic) était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 5 %.	9h : A équivalent à B Différence = 0,48 mmHg IC _{95%} = [-0,29 ; 1,25] 11h : A équivalent à B Différence = 0,70 mmHg IC _{95%} = [-0,04 ; 1,43]
Solish AM et al. (2004) ¹²	Etude d'équivalence randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 3 mois de traitement précédés de 3 semaines sous timolol seul	Total étude : 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 19 et 20h) <u>Groupe B :</u> Timolol 1 goutte 2 fois par jour (entre 7h50 et 8h50 et entre 19h50 et 20h50) +	Traitements équivalents si la différence entre la PIO entre le début et la fin de l'étude mesurée à deux temps différents (vallée et pic) était dans l'intervalle [-1,5 ; +1,5] mmHg au risque d'erreur de 5 %	Vallée : A équivalent à B : Différence = 0,21 mmHg IC _{95%} = [-0,39 ; 0,82] Pic : Anon équivalent à B Différence = 0,97 mmHg IC _{95%} = [0,40 ; 1,53]

¹⁰ Konstas AG et al. The efficacy and safety of the timolol/dorzolamide fixed combination vs latanoprost in exfoliation glaucoma. Eye 2003; 17: 41-6.

¹¹ Sall KN et al. Dorzolamide/timolol combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol. Ophthalmology 2003;110:615-24

¹² 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

				Brimonidine 1 goutte 2 fois par jour (10 min après timolol)		
Association fixe dorzolamide/timolol versus association fixe brimonidine/timolol						
Nixon DR et al. (2009) ¹³	Analyse groupée de 2 études de supériorité versus comparatif actif, randomisées, investigateur en aveugle et en groupes parallèles. 3 mois de traitement	Total étude : 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 (<i>entre 7 et 8h et entre 19 et 20h</i>) <u>Groupe B :</u> 1 goutte 2 fois par jour (<i>entre 7 et 8h et entre 19 et 20h</i>) +/- 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) ¹⁴	Etude de no- infériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles 12 mois de traitement	Total étude : 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 (<i>8h et 20h</i>) <u>Groupe B :</u> 1 goutte 2 fois par jour (<i>8h et 20h</i>)	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 inférieur 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 Différence = -0,1 mmHg IC _{95%} = [-0,8 ; 0,6] 10h : A non-inférieur à B différence = 0,2 mmHg IC _{95%} = [-0,5 ; 1,0] 16h : A non-inférieur à B différence = 0,7 mmHg IC _{95%} = [-0,1 ; 1,4]

¹³ 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.

¹⁴ 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. 18:293-300.

Betul et al (2013) ¹⁵	Etude de non-infériorité randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. 3 mois de traitement	Totalétude : 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 inférieur 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 IC _{95%} = [-0,32 ; 0,60] 10h : A non-inférieur à B différence = -0,09 mmHg IC _{95%} = [-0,57 ; 0,40] 16h : A non-inférieur à B différence = -0,11 mmHg IC _{95%} = [-0,60 ; 0,39]
Association fixe dorzolamide/timolol versus association fixe latanoprost/timolol						
Shin DH et al. (2004) ¹⁶	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 étude 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 (vallée), 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
Miglior et al. (2010) ¹⁷	Etude de non-infériorité randomisée, examinateur en aveugle, en groupes parallèles Douze semaines de traitement précédées	Total étude : 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 bétabloquant 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 inférieur à B si la borne supérieure de l'IC _{95%} de la	8h : A non-inférieur à B A : - 9,5 mmHg B : - 9,8 mmHg IC _{95%} = [-0,96 ; 0,3] 12h : A non-inférieur à B A : - 9,7 mmHg

¹⁵ Betül 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; 29:882-6.

¹⁶ 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

¹⁷ 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.

	d'une période de « wash out »				différence de réduction de la PIO était < 1,5 mmHg	<p>B : - 9,8 mmHg IC_{95%} = [-0,8 ; 0,5]</p> <p>16h : A non-inférieur à B A : - 9,4 mmHg B : - 9,6 mmHg IC_{95%} = [-0,9 ; 0,4]</p> <p>Moyenne diurne A non-inférieur à B A : - 9.5 mmHg B : - 9.7 mmHg IC_{95%} = [-0,8 ; 0,4]</p>
Association fixe dorzolamide/timolol versus association fixe travoprost/timolol						
Teus MA et al. (2009)¹⁸	<p>Etude de supériorité versus comparatif actif, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.</p> <p>6 semaines de traitement précédées d'une période de « wash out »</p>	<p>Total étude : N = 319</p> <p><u>Groupe A</u> : (dorzolamide/timolol) N = 162</p> <p><u>Groupe B</u> : (travoprost/ timolol) N = 157</p>	<p>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 »</p>	<p><u>Groupe A</u> : 1 goutte 2 fois par jour (9h et 21h)</p> <p><u>Groupe B</u> : Travopros/timolol 1 goutte par jour (9h) + timolol 1 goutte par jour (21h)</p> <p>(+/- placebo pour maintenir l'aveugle)</p>	<p>Différence de réduction moyenne de la PIO entre le début et la fin de l'étude entre les deux traitements, mesurée à 9h (vallée) et 16h</p>	<p>9h : A < B Différence = - 1,2 mmHg p = 0,002</p> <p>16h : A vs B : NS Différence = - 0,5 mmHg</p>

¹⁸ 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 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été étudiée dans les études présentées.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues du RCP

Selon le RCP, dans une étude clinique avec dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur), les effets indésirables rapportés ont été cohérents avec ceux précédemment rapportés avec dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur), le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol. Au cours des études cliniques, 1035 patients ont été traités par dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur). Approximativement 2,4 % d'entre eux ont arrêté le traitement par dorzolamide/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 qu'une inflammation de la paupière et une conjonctivite). Dorzolamide/timolol (formulation sans conservateur) a montré un profil de sécurité d'emploi similaire à celui de dorzolamide/timolol (formulation avec conservateur) dans une étude clinique comparative, en double-insu, à doses multiples. Comme d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, 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.

Voir le RCP en ce qui concerne les « Mises en garde spéciales et les précautions d'emploi », notamment celles relatives aux :

- réactions cardio-vasculaires/respiratoire liées à la présence d'un bêta-bloquant ;
- réactions d'hypersensibilité liées pouvant être graves liées à la présence du dorzolamide ;
- autres effets des bêta-bloquants en termes d'hypoglycémie/diabète, d'affections de la cornée (sécheresse induite chez les patients traités par bêta-bloquant en collyre), d'interaction avec les bêta-agonistes utilisés en anesthésie chirurgicale ;
- autres effets des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique en termes de risque de survenue de lithiase chez les patients avec antécédents de calculs rénaux.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un plan de gestion des risques (PGR) est mis en place au niveau européen pour les collyres en solution à base de dorzolamide / timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml.

Les risques importants identifiés, les risques potentiels et les informations manquantes ci-dessous sont issus du PGR de COSOPT (dorzolamide/timolol - Version 2.1 du 12 Avril 2018).

Risques importants identifiés	Effets indésirables associés aux effets systémiques des bêta-bloquants dont aggravation d'affections cardiaques et vasculaires pré-existantes Affections respiratoires (notamment bronchospasmes, aggravation de pathologies respiratoires pré-existantes réactivées) Réactions sévères d'hypersensibilité
Risques importants potentiels	Décollement de la choroïde Œdème cornéen Occultation des symptômes d'hypoglycémie chez les patients avec un diabète de type 2 Interaction médicamenteuse avec d'autres bêta-bloquants oraux ou topiques ou des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, et des inhibiteurs du CYP2D6

	Urolithiase
Informations manquantes	Utilisation pendant la grossesse ou chez la femme allaitante
	Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère
	Utilisation chez les enfants de moins de 2 ans

Le PGR ne prévoit pas de mesures additionnelles de minimisation des risques hors des activités de routine de pharmacovigilance.

8.3.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance sont issues du rapport périodique de sécurité (« Periodic Safety Update Report » ou PSUR) des associations dorzolamide + timolol commercialisées par SANTEN couvrant la période du 19 Février 2016 au 18 Février 2019.

Ces données n'ont pas conduit à la modification du RCP de ces spécialités.

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de la spécialité COSTEC (dorzolamide/timolol) 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 :

- une efficacité supérieure à celle du timolol ou du dorzolamide seuls ;
- une efficacité équivalente à celle de l'utilisation concomitante du timolol et du dorzolamide ;
- une efficacité équivalente à celle de l'association brimonidine + timolol libre ou fixe ;
- une efficacité non-inférieure à celle de l'association fixe brinzolamide/timolol ;
- une efficacité 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) ;
- une efficacité équivalente de la formulation sans conservateur (unidose) par rapport à celle de la formulation avec conservateur (flacon multidose).

L'évaluation de la tolérance de la spécialité COSTEC (dorzolamide/timolol) est basée sur l'étude ayant comparé la formulation de COSOPT (dorzolamide/timolol) (flacon multidose) à sa formulation sans conservateur (conditionnement unidose, radié en 2018). Il a été établi que les tolérances de ces deux formulations étaient similaires.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de COSTEC (dorzolamide/timolol) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie. En conséquence, COSTEC (dorzolamide/timolol) contribue, au même titre que COSIDIME et DUALKOPT, autres spécialités associant le dorzolamide au timolol sans conservateur, à la couverture du besoin médical.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Compte tenu de la stratégie thérapeutique actuelle (voir paragraphe « Besoin médical »), COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), collyre en solution en flacon multidose sans conservateur 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.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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 à angle ouvert et l'hypertension oculaire sont des affections sévères pouvant entraîner la cécité.
- ▶ COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol) entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications de ces maladies.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▶ Cette spécialité 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.

Intérêt de santé publique.

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie dont les complications peuvent conduire à la cécité,
- de sa forte prévalence chez les patients après 40 ans,
- du besoin médical couvert par de nombreuses spécialités en monothérapie et en bithérapie disponibles sous forme d'associations fixes, y compris des associations fixes dorzolamide/timolol,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins ou de vie du patients faute de données,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de la démonstration d'un impact sur la morbidité à partir des données cliniques connues pour COSOPT (dorzolamide/timolol),
- de la contribution au même titre que les autres associations fixes dorzolamide/timolol sans conservateur (COSIDIME et DUALKOPT) à la couverture du besoin, COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), collyre en solution n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), 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 les indications et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données fournies identiques à celles précédemment évaluées pour deux autres collyres associant le dorzolamide au timolol aux mêmes concentrations et sans conservateur, COSIDIME, collyre en solution et DUALKOPT, collyre en solution, COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml (dorzolamide/timolol), collyre en solution n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ces spécialités.

010.3 Population cible

La population cible de COSTEC (dorzolamide/timolol) est définie par les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues des prostaglandines administrées localement.

Selon le rapport de la HAS de 2006¹⁹, on estime à 2 %, le pourcentage des français âgés de plus de 40 ans traités pour glaucome (soit environ 680 000 personnes¹⁴), et environ 400 000 le nombre de patients atteints de glaucome méconnu du fait de l'absence de signe fonctionnel évocateur avant un stade très tardif. Entre 65 et 90 % des glaucomes seraient des glaucomes primaires à angle ouvert. La fréquence observée des hypertonies intra-oculaires serait de 3 à 4 % chez les sujets âgés de plus de 40 ans et de 1 à 3 % avant 40 ans en France. Par conséquent, on peut estimer la population des patients relevant d'un traitement pour glaucome à environ 1 million de personnes.

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de déterminer le nombre de patients relevant des indications de COSTEC (dorzolamide/timolol) telles que définies dans l'AMM.

A noter qu'en 2019, d'après les données de l'Assurance Maladie, le nombre mensuel de boîtes d'un flacon remboursées pour un médicament contenant du timolol en association (code ATC S01ED51) est en moyenne de 625 000²⁰. Considérant que la durée d'un flacon est d'un mois, environ 625 000 patients seraient traités par une association fixe contenant du timolol.

Ces chiffres sous-estiment la population de COSTEC (dorzolamide/timolol) dans la mesure où ils ne tiennent pas compte ni des monothérapies de seconde intention, ni des autres associations pouvant être utilisées en seconde intention et ne contenant pas de bêta-bloquant.

En conclusion, la population cible de COSTEC (dorzolamide/timolol) peut être estimée à au moins 625 000 personnes.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

¹⁹ HAS. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Rapport d'orientation. Novembre 2006.

²⁰ Données issues de l'Assurance Maladie. Medic'AM. Janvier à juin 2019.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 7 octobre 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 4 novembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>COSTEC 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution</u> Boîte de 1 (CIP : 34009 301 584 9 4)
Demandeur	SANTEN
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 31/08/2018 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	S01ED51