



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 juin 2010

LEVOFREE 0,05 %, collyre en solution en récipient unidose
Boîte de 30 récipients unidoses de 0,3 ml (CIP : 576 713-7)

Laboratoires CHAUVIN – BAUSCH & LOMB

Lévocabastine

Code ATC : S01GX02

Date de l'AMM : 18 mars 2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lévocabastine

1.2. Originalité

LEVOFREE est le premier collyre antihistaminique sans conservateur.

1.3. Indication

« Conjonctivites allergiques. »

1.4. Posologie

« Adultes et enfant :

La dose usuelle recommandée est d'une goutte dans chaque œil 2 fois par jour. Cette dose peut être augmentée si nécessaire à 1 goutte 3 à 4 fois par jour. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

S	Organes sensoriels
SO1	Médicaments ophtalmologiques
SO1G	Décongestionnants et antiallergiques
SO1GX	Autres antiallergiques
SO1GXO2	Lévocabastine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Autres collyres antihistaminiques H1 indiqués dans la conjonctivite allergique :

<i>azélastine</i> :	ALERDUAL 0,05 % ALLERGODIL 0,05%
<i>épinastine</i> :	PURIVIST
<i>lévocabastatine</i> :	LEVOPHTA 0,05%
<i>olopatadine</i> :	OPATANOL

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Autres collyres antiallergiques non antihistaminiques et non corticoïdes

<i>acide N-acetylaspartylglutamique</i> :	NAABAK 4,9% NAAXIA 4,9%
<i>azélastine</i> :	ALLERGODIL 0,05%

<i>cromoglycate de sodium :</i>	<u>Flacon multidose</u> ALLERGOCOMOD CROMABAK 2% CROMEDIL 2% CROMOPTIC 2% MULTICROM 2% et spécialités génériques
	<u>Réceptient unidose</u> CROMEDIL 2 % CROMADOSES 2 % CROMOPTIC 2 % OPTICRON UNIDOSE OPTICRON 2% et spécialités génériques
<i>Iodoxamide :</i>	ALMIDE 0,1%
<i>nédocromil :</i>	TILAVIST 2%

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Collyres corticoïdes, indiqués dans les formes sévères pour des traitements de courte durée.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude a été fournie ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la lévocabastine en solution à 0,05 % sans conservateur (LEVOFREE) à la lévocabastine en suspension à 0,05 % avec conservateur (LEVOPHATA) et au placebo après un test de provocation conjonctivale.

Il s'agit d'une étude randomisée, en double-aveugle, avec comparaison intra-individuelle et monocentrique, réalisée chez 92 adultes ayant des antécédents de conjonctivite allergique (au moins 2 épisodes dans les 2 dernières années) aux pollens de graminées. Cette étude avait pour objectif de montrer la supériorité de la lévocabastine en solution sans conservateur au placebo et sa non-infériorité par rapport à la lévocabastine en suspension avec conservateur. La taille de l'effectif de l'étude a été calculée pour tester les deux hypothèses de supériorité au placebo et de non-infériorité à la lévocabastine sans conservateur.

Après détermination de la dose d'allergène capable d'induire un test positif bilatéral, les sujets ont eu 3 tests de provocation conjonctivale à 7-10 jours d'intervalle dans les conditions suivantes :

- 1^{er} test : instillation de la dose provocatrice pour vérifier la reproductibilité des tests précédents ;
- 2^{ème} test : 23 personnes ont reçu une goutte de solution de lévocabastine sans conservateur dans un œil et le placebo dans l'autre œil 10 min avant le test et 69 personnes ont reçu une goutte de solution de lévocabastine sans conservateur dans un

œil et une goutte de solution de lévocabastine avec conservateur dans l'autre œil 10 min avant le test.

- 3^{ème} test : Idem.

Le critère principal de jugement était la somme des scores symptomatiques relatifs à l'hyperémie conjonctivale (score croissant en fonction de la sévérité de 0 à 3) et du prurit oculaire (score de 0 à 4). L'évaluation a été faite 3, 5 et 10 minutes après le test à chaque visite.

La supériorité par rapport au placebo était acceptée si, dans la population en intention de traiter, une différence statistiquement significative était observée à tous les temps de mesure ou à une majorité de temps (2 sur 3 à chaque test). Par ailleurs, une différence statistiquement significative était jugée cliniquement pertinente pour une différence au moins égale à 1,5 point.

La non-infériorité de la lévocabastine en solution sans conservateur à la lévocabastine en suspension avec conservateur était acceptée si dans la population per protocole, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence (suspension – solution) était supérieure à -0,8 point retenu comme seuil de non-infériorité.

Les effectifs de l'étude ont été calculés en tenant compte des hypothèses statistiques.

Résultats :

- Comparaison lévocabastine en solution sans conservateur vs placebo (population ITT) :

A tous les temps de mesure de la somme des scores hyperémie + prurit, excepté à un temps au 3^{ème} test, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence (placebo – lévocabastine en solution) a été supérieure à 0. Cependant, le seuil de pertinence clinique (différence de 1,5 point) n'a pas été atteint.

- Comparaison lévocabastine en solution sans conservateur vs lévocabastine en suspension avec conservateur (population PP) :

A tous les temps de mesure de la somme des scores hyperémie + prurit, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux présentations de lévocabastine (suspension – solution) a été supérieure au seuil de non-infériorité de (-0,8 point). Par conséquent, la non-infériorité de la présentation en solution sans conservateur à celle en suspension avec conservateur a été démontrée.

3.2. Tolérance

Dans l'étude décrite ci-dessus, les événements indésirables rapportés ont été principalement oculaires. Ils ont été significativement plus importants pour les yeux traités par la lévocabastine en suspension avec conservateur qu'avec la présentation en solution sans conservateur ($p < 0,001$, voir tableau 1). Aux deux tests réalisés avec traitement préalable, la solution a été jugée « bien tolérée » et « très bien tolérée » par les patients dans 94,2 et 95,7% des cas alors que la suspension a été jugée bien tolérée dans 68,1 et 63,8% des cas.

Tableau 1 : Evénements indésirables ophtalmiques

EI ophtalmiques : N (%)	Groupe de traitement Solution – Placebo N = 23				Groupe de traitement Solution – Suspension N = 69			
	Solution		Placebo		Solution		Suspension	
	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2	Test 1	Test 2
Hyperémie conjonctivale	1 (4,3)	0	2 (8,7)	3 (13,0)	5 (7,2)	2 (2,9)	4 (5,8)	2 (2,9)
Prurit oculaire	1 (4,3)	0	1 (4,3)	1 (4,3)	3 (4,3)	1 (1,4)	6 (8,7)	5 (7,2)
Sensation anormale à l'instillation (picotements)	0	0	0	0	0	1 (1,4)	3 (4,3)	3 (4,3)

3.3. Conclusion

Chez 92 sujets ayant des antécédents de conjonctivite allergique, l'efficacité a été évaluée, par comparaison intra-individuelle entre les deux yeux, sur la somme des scores d'hyperémie conjonctivale et de prurit, après 2 tests de provocation conjonctivale réalisés à 7-10 jours d'intervalle. La lévocabastine sans conservateur a été statistiquement supérieure au placebo mais le seuil de pertinence clinique (-1,5 point) n'a pas été atteint et non-inférieure à la lévocabastine avec conservateur.

Les événements indésirables observés avec la lévocabastine, principalement ophtalmiques (hyperémie, prurit et picotements à l'instillation) ont été moins fréquents avec la formulation sans conservateur. La lévocabastine sans conservateur a été jugée « bien tolérée » et « très bien tolérée » dans 94,2 et 95,7% des cas successivement aux deux tests alors que la lévocabastine avec conservateur l'a été dans 68,1 et 63,8% des cas.

Le niveau de preuve apporté par les études de provocation conjonctivale est faible et ce type d'étude ne peut se substituer à une étude clinique en condition réelle d'utilisation. Toutefois, il peut être admis que l'efficacité des deux formulations avec et sans conservateur de lévocabastine est du même ordre. Or, la Commission de la transparence avait jugé, le 19 octobre 2005 lors de la réévaluation du service médical rendu de la spécialité LEVOPHTA (lévocabastine en suspension avec conservateur) son efficacité comme faible par rapport au placebo (sur la base de 7 études) et comparable à celle des autres collyres antiallergiques (12 études).

De même, les études de provocation conjonctivales ne peuvent démontrer l'intérêt à moyen ou long terme de l'utilisation d'un collyre sans conservateur. Toutefois, la toxicité à long terme des conservateurs sur la conjonctive a été démontrée et l'utilisation des collyres sans conservateur est recommandée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les symptômes de la conjonctivite allergique sont habituellement légers à modérés. Les conjonctivites allergiques sont souvent associées à une rhinite. Elles peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Cette spécialité est à visée symptomatique.

Intérêt de santé publique :

La conjonctivite allergique est affection bénigne de la conjonctive. Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur les conjonctivites allergiques. Il est toutefois reconnu que leur fréquence est élevée. En France, leur prévalence serait de l'ordre de 15%. Le fardeau des conjonctivites allergiques est néanmoins faible, compte tenu du caractère bénin de la pathologie.

L'essai clinique disponible ne permet pas de mettre en évidence une amélioration de la prise en charge des conjonctivites allergiques par la spécialité LEVOFREE par rapport au comparateur, la lévocabastine en suspension avec conservateur. De plus, la transposabilité des données aux conditions réelles d'utilisation n'est pas assurée, du fait notamment des conditions expérimentales de l'essai, de la sélection des patients et de la participation d'un seul centre. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LEVOFREE dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Ce médicament est un traitement de seconde intention. Les premières mesures du traitement sont l'éviction de l'allergène lorsqu'elle est possible et le lavage de l'œil par une solution de chlorure de sodium ou une autre solution de lavage.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu de l'ensemble des collyres antiallergiques, le service médical rendu par LEVOFREE 0,05%, collyre en solution en récipient unidose, est provisoirement considéré comme modéré comme pour les autres collyres antiallergiques.

4.2. Amélioration du service médical rendu

LEVOFREE 0,05 %, collyre en solution en récipient unidose, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LEVOPHTA, collyre en suspension.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1, 2, 3}

La première mesure est l'éviction de l'allergène. Lorsqu'elle n'est pas possible, l'allergène et les médiateurs de l'allergie peuvent être dilués ou éliminés à l'aide de solutions de lavage. Cette action de lavage, bien que mécanique, se traduit par une efficacité symptomatique importante et le plus souvent suffisante.

Secondairement, on aura recours aux traitements médicamenteux locaux. Différentes classes de produits sont disponibles :

¹ B. Mortemousque, F. Stoesser : Conjonctivites allergiques. Ophtalmologie 2004 [21-130-E-10] <http://www.em-consulte.com/article/>

² Bielory L. : Ocular allergy guidelines, Drugs 2002, 62 (11): 1611-34

³ Brémond-Gignac D. : The clinical spectrum of ocular allergy, Current Allergy and Asthma Reports 2002, 2: 31-324

- les antihistaminiques,
- les antidégranulants mastocytaires,
- les principes actifs ayant une double action antihistaminique et antidégranulante mastocytaire,

Le choix se fait au cas par cas en tenant compte de différents facteurs tels que la nature des symptômes, leur sévérité, l'état initial de l'œil, les caractéristiques du patient, le port éventuel de lentilles de contact et la réponse au traitement. Les antihistaminiques peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antidégranulant mastocytaire.

Les formulations sans conservateur sont à privilégier.

Les antihistaminiques oraux sont employés lorsque la conjonctivite allergique est associée à une rhinite.

Lorsque ces traitements ne sont pas suffisants (il s'agit de cas très rares) on peut avoir recours à une corticothérapie locale en cure courte.

4.4. Population cible

Les conjonctivites allergiques sont le plus souvent associées à une rhinite allergique : 65 % des patients ayant une rhinite allergique ont des manifestations conjonctivales.

Concernant la rhinite allergique, la prévalence en France est, d'après les données de l'enquête ISAAC⁴, de 7% chez les enfants et 15% chez les adolescents.

Chez les adultes, les résultats d'une étude conduite dans six pays d'Europe de l'Ouest, montrent une prévalence moyenne de la rhinite allergique de 23 %, variant de 29 % en Belgique à 17 % en Italie⁵.

Sur la base de ces données, la prévalence des conjonctivites allergiques seraient de l'ordre de 15%, ce qui représente à l'échelle de la population française une population d'environ 9 millions de personnes.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35 %.

⁴ Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies. *Childhood Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(2):110-24.

⁵ Bauchau V., Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respi J* 2004; 24: 758:64