

AVIS DE LA COMMISSION

26 novembre 2003

EPINASTINE ALLERGAN 0,5 mg/ml, collyre en solution
Boîte de 1 flacon de 5 ml

Laboratoires ALLERGAN France S.A.S.

Chlorhydrate d'épinastine

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 16 juillet 2003

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate d'épinastine

1.2. Originalité

Nouveau principe actif

1.3. Indication(s)

Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières.

1.4. Posologie

Adulte : 1 goutte 2 fois par jour pendant toute la durée des symptômes (pas de données d'utilisation au-delà de 8 semaines).

Adolescents (12 ans et plus) et sujet âgé : même posologie que l'adulte.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (version 2003)

S01GX :

S	Organes sensoriels
S01	Médicaments ophtalmologiques
S01G	Décongestionnants et antiallergiques
S01GX	Autres antiallergiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Médicaments antiallergiques non corticoïdes et non associés présentés sous forme de collyre en solution en récipient unidose :

<i>cromogliclate de sodium</i> :	CROMEDIL 2 % CROMADOSES 2 % CROMOPTIC 2 % OPTICRON UNIDOSE
<i>Iodoxamide</i> :	ALMIDE 0,1 %

Médicaments antiallergiques non corticoïdes et non associés présentés sous forme de collyre en solution en flacon :

<i>acide N-acetylaspartylglutamique :</i>	NAABAK 4,9% NAAXIA 4,9%
<i>azélastine :</i>	ALLERDUAL 0,05 % ALLERGODIL 0,05%
<i>cromoglycate de sodium :</i>	CROMABAK 2% CROMEDIL 2% CROMOPTIC 2% MULTICROM 2% OPTICRON 2% ALLERGOCOMOD
<i>lévocabastatine :</i>	LEVOPHTA 0,05%
<i>Iodoxamide :</i>	ALMIDE 0,1%
<i>nédocromil :</i>	TILAVIST 2%
<i>olopatadine :</i>	OPATANOL

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : OPTICRON 2%
Le plus économique en coût de traitement : NAAXIA 4,9%
Le dernier inscrit : OPATANOL (JO du 21 mai 2003)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les collyres antiallergiques à base de corticoïdes ou non.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études ont comparé l'épinastine 0,05 % à la lévocabastine 0,05 % chez des patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière dans des conditions environnementales réelles.

Etude 1

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance.

Méthodologie : étude de non-infériorité épinastine versus lévocabastine, multicentrique, randomisée en double aveugle. Durée : 8 semaines.

Patients : 298 patients âgés de 9 ans et plus, avec antécédents de conjonctivite ou rhino-conjonctivite allergique saisonnière au cours des 2 dernières années et Prick-test positif au cours de 2 dernières années, sélectionnés après test de provocation de la conjonctivite.

Cet étude a comporté 3 bras : Epinastine : N = 118, lévocabastine : N = 118, excipient : N= 62

Traitement : 1 goutte dans chaque œil 2 fois par jour pendant 8 semaines.

Critère principal de jugement : prurit oculaire diurne le plus important (recueil de l'information 3 fois par jour, avec le score suivant : 0 = absent, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère, 4 = extrêmement sévère) : médiane et moyenne des scores sur la période de 2 semaines correspondant au pic de pollen patient par patient.

Test de supériorité dans les comparaisons épinastine versus excipient et lévocabastine versus excipient.

Test de non-infériorité dans la comparaison épinastine versus lévocabastine : l'épinastine était considérée non-inférieure à la lévocabastine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence était $<0,4$.

Résultats :

➤ **Efficacité**

Le score médian de prurit oculaire diurne le plus important est respectivement de 0,45, 0,60 et 0,85 dans les groupes épinastine, lévocabastine et excipient. L'analyse statistique de la comparaison entre les traitements montre une non-infériorité de l'épinastine par rapport à la lévocabastine. A noter que ceci ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'épinastine dans la mesure où, dans cette étude, la lévocabastine ne s'est pas montrée supérieure à l'excipient. L'analyse portant sur le score moyen confirme ces résultats.

➤ **Tolérance**

Les effets indésirables liés au traitement ont été observés chez 2,5 % des patients traités par épinastine et chez 1,7 % des patients traités par lévocabastine.

Il a été observé 1 cas de d'écoulement oculaire avec blépharoptose et sensation de brûlure nécessitant l'arrêt du traitement par épinastine.

Etude 2

Objectif : évaluer la tolérance.

Méthodologie : étude multicentrique, en double aveugle, épinastine vs lévocabastine.
Durée : 6 semaines.

Patients : 257 patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière confirmée au cours de l'année précédente, avec diamètre de réaction au Prick-test (pollen) ≥ 3 mm et symptômes de conjonctivite allergique (score total ≥ 3).

Epinastine : N = 170, lévocabastine : N = 87.

Traitement : 1 goutte dans chaque œil 2 fois par jour pendant 6 semaines.

Critère principal de jugement :

- **Tolérance globale** jugée après 6 semaines de traitement par le patient et par l'investigateur sur la base de la sévérité des symptômes de prurit,

larmolement, sensation de corps étranger, brûlure, mauvais goût, céphalée, somnolence, fatigue et bouche sèche), sur une échelle de score de 4 points (0 = absence d'effets indésirables, 1 = effets indésirables légers, 2 = modérés, 3 = sévères).

Critère secondaire de tolérance :

- Tolérance globale jugée sur 3 visites (jours 7, 14 et 28) par le patient et par l'investigateur, 5 minutes après instillation du collyre, sur une échelle de score de 4 points (0 = absence d'effets indésirables, 1 = effets indésirables légers, 2 = modérés, 3 = sévères).
- Intensité et fréquence des effets indésirables liés au traitement : brûlure, mauvais goût, céphalée, somnolence, fatigue, bouche sèche.

Critères secondaires d'efficacité :

- **Efficacité globale** évaluée après 6 semaines de traitement par le sujet et l'investigateur : échelle de score de 4 points (0 = excellente/très bonne, 1 = bonne, 2 = modérée, 3 = mauvaise).
- Sévérité des symptômes de **prurit, larmolement, sensation de corps étranger** évaluée par le patient avec une échelle de score de 4 points (0 = absent, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère) : moyenne de la somme des scores de ces symptômes sur les 4 visites (jours 7, 14, 28 et 42).

Résultats:

➤ **Efficacité**

Efficacité globale :

Efficacité jugée :	INVESTIGATEUR		PATIENT	
	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85
Excellente /Très bonne	55 %	35 %	53 %	34 %
Bonne	13 %	25 %	15 %	28 %
Modérée	14 %	16 %	13 %	21 %
Mauvaise	17 %	24 %	18 %	16 %
Valeur manquantes	1 %	0 %	1 %	0 %
Taux de répondeurs*	68 %	60 %	68 %	62 %
Ratio (%)	115		110	
IC 95 %	[94 ; 139]		[91 ; 133]	

* Taux de répondeurs : efficacité jugée excellente/très bonne ou bonne

Score des symptômes oculaires (prurit, larmolement, sensation de corps étranger) :

Moyenne de la somme des scores (somme sur 12 points)	Epinastine N = 165	Lévocabastine N = 85
J0	5,2 ± 1,7	5,0 ± 1,7
J7	2,5 ± 2,0	2,8 ± 1,5
J14	1,9 ± 2,0	2,2 ± 1,6
J28	1,7 ± 1,9	1,9 ± 1,6
J42	1,5 ± 2,0	1,9 ± 1,6
Moyenne J7 à J42	1,9 ± 1,8	2,2 ± 1,3
Réduction par rapport à J0	3,3 (S)	2,8

Moyennes des scores (sur 4 points)	PRURIT		LARMOIEMENT		SENSATION DE CORPS ETRANGER	
	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85
J0	2,8	2,06	1,34	1,19	1,74	1,79
J7	1,04	1,25	0,68	0,69	0,76	0,84
J14	0,79	0,94	0,54	0,58	0,57	0,68
J28	0,74	0,85	0,47	0,51	0,51	0,54
J42	0,60	0,84	0,46	0,52	0,48	0,55
Moyenne J7-J42	0,97 (S)	0,79	0,54	0,57	0,58	0,65

Conclusion :

Dans le groupe épinastine, l'efficacité globale a été jugée excellente/très bonne ou bonne dans 68 % des cas par l'investigateur et dans 68 % des cas par le patient contre 60 % et 62 % des cas respectivement dans le groupe lévocabastine.

Une différence statistiquement significative de 0,5 point (sur une échelle de 12 points) en faveur de l'épinastine a été observée sur la réduction des symptômes. Cette différence intervient essentiellement sur le symptôme « prurit ». Toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

➤ Tolérance

La tolérance globale (critère principal) évaluée après 6 semaines de traitement a été jugée comme « très bonne » ou « bonne » par 93,5 % des patients traités par épinastine et par 92 % des patients traités par lévocabastine. Un résultat identique a été obtenu lorsque la tolérance globale a été évaluée par l'investigateur. Des pourcentages du même ordre ont été observés sur toute la durée du traitement pour les deux traitements.

Parmi les effets indésirables associés au traitement, les brûlures oculaires d'intensité légère, faisant suite à l'instillation du collyre, ont été les plus fréquentes. Celles-ci ont été rapportées chez 21,8 à 31,2 % des patients sur l'ensemble des visites dans le groupe épinastine et chez 29,9 à 40 % des patients dans le groupe lévocabastine.

Les autres effets indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 7,1 % des patients traités par épinastine et chez 10,3 % des patients traités par lévocabastine.

On note parmi les effets indésirables peu sévères liés au traitement par épinastine des céphalées (9/170 soit 5,3 % contre 1/87 soit 1,1 % pour la lévocabastine), des douleurs oculaires (2/170), un prurit (2/170). Dans le groupe traité par lévocabastine, ont été observés le plus fréquemment une vision double (3/87) et des symptômes pseudo-grippaux (2/87).

Des effets indésirables sévères ont entraîné la sortie d'étude de 4 patients dans le groupe épinastine : réaction allergique (1 cas), sensation de brûlure sévère (1 cas), céphalées (2 cas). Dans le groupe lévocabastine : 1 cas d'angine de poitrine.

3.1. Conclusion

Les études fournies n'ont pas montré de différence entre l'épinastine et la lévocabastine en termes d'efficacité. A noter que la quantité d'effet du produit est très modeste.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La conjonctivite allergique n'est pas une maladie grave mais peut altérer de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modéré.

Cette spécialité est un médicament de première intention.
Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par EPINASTINE ALLERGAN 0,5 mg/ml est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

EPINASTINE ALLERGAN 0,5 mg/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport au LEVOPHTA 0,05% (lévocabastine).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique proposée :

La première mesure est l'éviction de l'allergène lorsque cela est possible.

Parmi les traitements médicamenteux, les traitements locaux sont utilisés en première intention. Différentes classes de produits sont disponibles :

- antihistaminiques,
- stabilisants des membranes des cellules mastocytaires,
- molécules ayant une double action antihistaminique et stabilisante des membranes des cellules mastocytaires,

Le choix se fait au cas par cas en tenant compte de différents facteurs tels que de la sévérité des symptômes, l'état initial de l'œil, les caractéristiques du patient, le port éventuel de lentilles de contact et la réponse au traitement.

Lorsque la conjonctivite s'accompagne d'un syndrome d'œil sec, les larmes artificielles et lubrifiants peuvent être utilisés.

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

Lorsque ces traitements ne sont pas suffisamment efficaces, on peut avoir recours à une corticothérapie locale en cure courte.

Réf. : Bielory L. : Ocular allergy guidelines, Drugs 2002, 62 (11): 1611-34
Brémond-Gignac D. : The clinical spectrum of ocular allergy, Current Allergy and Asthma Reports 2002, 2: 31-324

4.4. Population cible

La population cible d'EPINASTINE ALLERGAN 0,5 mg/ml, constituée par les personnes souffrant de conjonctivite allergique, est difficile à estimer compte tenu de l'absence de données épidémiologiques fiables.

En Suisse, 13,5% de la population souffre de rhino-conjonctivite saisonnière due aux pollens. En extrapolant cette proportion à la France, cela représente un peu plus de 8 millions de patients potentiels.

Cependant, à titre d'information et selon les données du panel IMS-Dorema (Cumul Mobil Annuel mai 2003), on peut estimer le nombre annuel de prescriptions de collyre antiallergique à environ 2,5 millions par an.

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 l'indication et la posologie de l'AMM.

L'ensemble de la classe des collyres antiallergiques sera revu par la Commission de la Transparence afin de réévaluer le service médical rendu de ces spécialités.

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription et délivrance.

Taux de remboursement : 35 %