



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS DE LA COMMISSION

19 octobre 2005

Spécialité examinée dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu des collyres antiallergiques en application de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale.

ALERDUAL 0,05 %, collyre en solution
Flacon de 6 ml

Laboratoire THEA

azélastine

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité Sociale (65%) - Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Azélastine

1.2. Indication remboursable

Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques de l'enfant de plus de 4 ans et de l'adulte.

1.3. Posologie

La posologie usuelle est de 1 goutte 2 fois par jour dans l'œil (ou les yeux) malade(s).

La posologie peut être augmentée à 1 goutte dans chaque œil malade, 4 fois par jour, pendant les périodes où l'exposition à l'allergène est importante.

2. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une analyse des données cliniques fournies par le laboratoire et de celles issues d'une recherche bibliographique complémentaire a été faite (voir tableaux des résumés d'étude en annexe).

Seules ont été retenues les études réalisées dans des conditions environnementales, versus placebo et/ou autre principe actif. Les études par test de provocation allergénique ou en chambre d'exposition à l'allergène n'ont pas été prises en compte car elles ne reflètent pas les conditions habituelles d'utilisation.

2.1. Efficacité

L'azélastine a été comparée au placebo dans 8 études réalisées chez patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière ou pérannuelles ou de rhinoconjonctivite. Les résultats ont montré une diminution modérée de la sévérité des symptômes chez les patients sous azélastine. Une réduction notable de la sévérité des symptômes a également été observée avec le placebo. L'amélioration des symptômes par rapport au placebo peut être considérée comme faible.

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de l'azélastine par rapport au cromoglycate de sodium (3 études) et la lévocabastine (3 études).

Remarque :

L'interprétation des résultats et la mise en évidence d'une différence entre les traitements actifs est rendue difficile par la méthodologie utilisée : comparaison en double-aveugle versus placebo mais en ouvert par rapport au comparateur actif et donc absence d'analyse statistique de cette comparaison.

La revue systématique des études cliniques évaluant l'efficacité des collyres anti-allergiques (cromoglycate de sodium, nedocromil, lodoxamide et lévocabastine) faite par Owen G. *et al.* (2004) n'avait pas permis de réaliser une méta-analyse méthodologiquement fiable en raison de l'hétérogénéité des études, de leur méthodologie insuffisante et des biais de publication, et de tirer des conclusions sur l'avantage d'un produit par rapport à l'autre en termes d'efficacité et de rapidité d'action.

2.2. Effets indésirables

Une sensation de brûlure légère et transitoire à l'instillation et une sensation de goût amer ou une modification du goût ont été rapportées dans les études.

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, il existe un risque d'eczéma de contact et d'irritation.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les symptômes de la conjonctivite allergique sont habituellement légers à modérés. Les conjonctivites allergiques sont souvent associées à une rhinite. Cette affection peut parfois entraîner une dégradation de la qualité de vie.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

La quantité d'effet apportée par l'azélastine sur la sévérité des symptômes est faible par rapport à l'effet du placebo. Les effets indésirables, sensation de brûlure oculaire après l'instillation et de goût amer ne sont pas graves et sont transitoires.

Par conséquent, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La première mesure est l'éviction de l'allergène. Lorsqu'elle n'est pas possible, l'allergène, de même que 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 importante et le plus souvent suffisante sur la symptomatologie.

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

- 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.

3.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

ANNEXE : Tableaux des résumés des études cliniques

Référence de l'étude	Objectif / Type d'étude / Durée du traitement	Comparateurs / Effectifs / posologie	Caractéristiques des patients inclus / Protocole	Critère de jugement principal	Résultats d'efficacité (critère principal)	Tolérance locale et générale
James I.G.V. : Current Medical Research and Opinion 2003; 19 (4): 313-20	<u>Efficacité et tolérance de l'azélastine dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière.</u> Etude randomisée, en double-aveugle pour l'azélastine et le placebo et en ouvert pour le cromoglycate. 2 semaines	Azélastine 0,05% (n=45, analysés=43) 1 goutte 2 à 4 fois/jour Cromoglycate de sodium 2% (n=50, analysés=48) 1 goutte 4 fois/jour Placebo (n=49, analysés=48) 1 goutte 2 à 4 fois/jour	Patients (18 à 65 ans) avec antécédents de conjonctivite allergique saisonnière depuis au moins 2 saisons et présence de symptômes à la 1ère visite (somme des scores de prurit, rougeur et larmolement supérieur ou égal à 6, chacun étant coté de 0 à 3) Visites à J0, J3, J7 et J14 A chaque visite, évaluation par le clinicien des - <u>symptômes oculaires</u> sur une échelle de score de 0 à 3 : prurit, rougeur, larmolement, sensation de corps étranger, photophobie, picotements, oedème des paupières, sécrétions, paupières collées. - <u>de l'efficacité globale du traitement</u> Evaluation quotidienne par le patient des symptômes oculaires (score de 0 à 3).	Somme des scores des principaux signes oculaires (prurit oculaire, larmolement et rougeur) évalué par le clinicien.	Sommes des score des symptômes principaux : pas de données chiffrées disponibles dans l'article. Détermination du taux de répondeurs défini par les patients ayant une diminution supérieure ou égale à 3 points à J3 : Cromoglycate : 83% (p=0,007 vs placebo) Azélastine: 85,4% (p=0,005 vs placebo) Placebo : 56,3%	Evénements indésirables les plus fréquents : gêne locale à l'instillation et goût désagréable, respectivement : Cromoglycate : 24% et 4% Azélastine : 33,3% et 28,9% Placebo : 14,3% et 4,1%.

Référence de l'étude	Objectif / Type d'étude / Durée du traitement	Comparateurs / Effectifs / posologie	Caractéristiques des patients inclus / Protocole	Critère de jugement principal	Résultats d'efficacité (critère principal)	Tolérance locale et générale
Zimmermann Th. : 1997, étude A-05610-3062, Asta medica	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance de l'azélastine 0,05% au placebo et au cromoglycate de sodium.</u> Etude randomisée, en double-aveugle vs placebo et ouverte vs cromoglycate de sodium et multicentrique 14 jours	Azélastine 0,05% (n=101) 1 goutte 2 fois/jour, jusqu'à 3 ou 4 goutte si symptômes sévères Placebo (n=48) 1 goutte 2 fois/jour, jusqu'à 3 ou 4 goutte si symptômes sévères Cromoglycate de sodium (n=52) 1goutte 4 fois/jour	Patients âgés de 4 à 12 ans avec historique de conjonctivite ou rhinoconjonctivite saisonnière 1 fois/an, allergie confirmée par tests cutanés ou RAST, somme des scores de symptômes (prurit, larmoiement, rougeur) d'au moins 6 (symptômes évalués de 0=aucun symptôme à 3=sévère)	Taux de répondeurs au 3ème jour. Répondeur : baisse d'au moins 3 points de la somme des scores de prurit, rougeur et larmoiement. Score total des symptômes de prurit, rougeur, larmoiement (0 à 9)	Taux de répondeurs au 3ème jour (ITT) : Azélastine : 78% Placebo : 63% (p=0,05 vs azélastine) Cromoglycate de sodium : 71% Score total des symptômes principaux (J0 ; J3 ; J14) : Azélastine : 6,9 ; -4,4 ; -4,7 Placebo : 6,8 ; -3,5 ; -4,7 (p=0,035 à J3) Cromoglycate de sodium : 6,8 ; -3,8 ; -4,3	Evénements indésirables pouvant être reliés au traitement : 45% azélastine, 27% placebo, 17% cromoglycate de sodium Dont : - effets locaux : 45% azélastine, 24% placebo, 17% cromoglycate de sodium - perturbation du goût : 4% azélastine - conjonctivite : 2% placebo

Référence de l'étude	Objectif / Type d'étude / Durée du traitement	Comparateurs / Effectifs / posologie	Caractéristiques des patients inclus / Protocole	Critère de jugement principal	Résultats d'efficacité (critère principal)	Tolérance locale et générale
Blochin B.M. : 1997, étude A-05610-3021, Asta Medica	<u>Montrer la supériorité de l'azélastine par rapport au placebo, la supériorité ou l'équivalence de l'azélastine par rapport au cromoglycate de sodium; Evaluer la tolérance de l'azélastine.</u> Etude randomisée, en double-aveugle vs placebo et ouverte vs cromoglycate de sodium et multicentrique. 28 jours	Azélastine 0,05% (n=160) 1 goutte 2 fois/jour, jusqu'à 3 ou 4 goutte si symptômes sévères Placebo (n=80) 1 goutte 2 fois/jour, jusqu'à 3 ou 4 goutte si symptômes sévères Cromoglycate de sodium (n=79) 1goutte 4 fois/jour	Patients âgés de 4 à 12 ans avec historique de conjonctivite ou rhinoconjonctivite saisonnière 1 fois/an, allergie confirmée par tests cutanés ou RAST, somme des scores de symptômes (prurit, larmoiement, rougeur) d'au moins 6 (symptômes évalués de 0=aucun symptôme à 3=sévère)	Taux de répondeurs au 3ème jour. Répondeur : baisse d'au moins 3 points de la somme des scores de prurit, rougeur et larmoiement. Score total des symptômes de prurit, rougeur, larmoiement (0 à 9)	Taux de répondeurs au 3ème jour (PP) : Azélastine : 80% Placebo : 34% (p<0,01 vs azélastine) Cromoglycate de sodium : 52% Score total des symptômes principaux (J0 ; J3 ; J14 ; J28) : Azélastine : 6,9 ; -3,8 ; -5,5 ; -6,2 Placebo : 6,9 ; -1,9 ; -3,0 ; -3,6 Cromoglycate de sodium : 7,0 ; -3,0 ; -4,5 ; -5,5 p<0,01 sur l'ensemble des groupes	Aucun arrêt de traitement prématuré au cours de l'étude. Les effets indésirables possiblement liés au traitements ont été essentiellement des effets locaux à type sensation de brûlure (23/160 sous azélastine, 3/80 sous placebo et 7/79 sous cromoglycate de sodium).

Référence de l'étude	Objectif / Type d'étude / Durée du traitement	Comparateurs / Effectifs / posologie	Caractéristiques des patients inclus / Protocole	Critère de jugement principal	Résultats d'efficacité (critère principal)	Tolérance locale et générale
Nazarov O. : Arzneimittelforschung 2003; 53 (3): 167-73	<u>Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'azélastine vs placebo dans le traitement de la conjonctivite allergique pérenne.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, monocentrique. 6 semaines	Azélastine 0,05 % (n=58, analysés=58) Placebo (n=58, analysés=58) 1 goutte 2 fois/jour La posologie pouvait être augmentée à 3 à 4 fois/jour si nécessaire.	Conjonctivite allergique pérenne modérée ou sévère ou une rhinoconjonctivite depuis au moins 1 an avec tests cutanés ou RAST positifs aux acariens, aux extraits d'animaux et aux aéro-allergènes. Exclusion des patients ayant une exacerbation de conjonctivite allergique saisonnière pendant l'étude, une sécheresse oculaire, une conjonctivite printanière ou chronique, une infection bactérienne ou d'autres pathologies oculaires ou une chirurgie de l'œil récente. Période de pré-inclusion de 1 semaine sous placebo pour déterminer l'état basal, puis randomisation. La somme des scores de prurit et d'hyperhémie conjonctivale devait être comprise entre 3 et 6. Visites de suivi à J7, J21 et J42 : score total de l'ensemble des symptômes et score total des principaux symptômes prurit et rougeur oculaire. Carnet d'auto-évaluation.	Evaluation par le clinicien de la variation entre J7 et J0 de la sévérité des principaux symptômes (prurit + hyperhémie conjonctival) évalués chacun sur une échelle de score de 0 à 3.	Analyse en ITT Sévérité des symptômes : score total prurit + hyperhémie (J0 et J0-J7) : Azélastine : 3,9 ; -1,5 Placebo : 3,9 ; -0,5 (p<0,001)	26 patients ont rapportés des événements indésirables : 18 (17 azélastine et 1 placebo) sont considérés comme non liés au traitement. Un sujet du groupe azélastine a arrêté l'étude à J31 pour sécrétions avec cils collés après chaque instillation.

Référence de l'étude	Objectif / Type d'étude / Durée du traitement	Comparateurs / Effectifs / posologie	Caractéristiques des patients inclus / Protocole	Critère de jugement principal	Résultats d'efficacité (critère principal)	Tolérance locale et générale
Canonica G.W. : Curr Med Res Opin 2003; 19 (4): 321-9	<u>Evaluer l'efficacité de l'azélastine dans le traitement des conjonctivites allergiques pérennes.</u> Etude randomisée, en 3 groupes parallèles, en double-aveugle et en ouvert dans le groupe lévocabastine (contrôle positif), multicentrique. 6 semaines	Azélastine 0,05 % (n=57, analysés=57) Lévocabastine 0,05 % (n=26, analysés=26) Placebo (n=56, analysés=56) 1 goutte 2 fois/jour, jusqu'à 3 ou 4 fois/jour si nécessaire.	Patients présentant une conjonctivite allergique pérenne depuis au moins un an avec prick tests ou RAST positifs pour les acariens. Exclusion des patients ayant une exacerbation de conjonctivite allergique saisonnière pendant l'étude, une sécheresse oculaire, une conjonctivite printanière ou chronique, une infection bactérienne ou d'autres pathologies oculaires ou une chirurgie de l'œil récente. Etude faite hors saison pollinique. Période de pré-inclusion de 1 semaine (placebo 2 fois/jour) pour déterminer l'état basal. Randomisation si la somme du score pour le prurit et l'hyperhémie conjonctivale (score de 0 à 3 pour chaque symptôme) est compris entre 3 et 6. Visites : J-7, J0, J7, J21 et J42 : score total de l'ensemble des symptômes et score total des principaux symptômes prurit et rougeur oculaire.	Evaluation par le clinicien de la variation entre J7 et J0 de la sévérité des principaux symptômes (prurit + hyperhémie conjonctivale), évalués chacun sur une échelle de score de 0 à 3.	Analyse en ITT Sévérité des symptômes : score total prurit + hyperhémie (J0 et J0-J7) : Azélastine : 3,7 ; -1,9 Placebo : 3,8 ; -0,6 (p<0,001) Lévocabastine : 3,8 ; -1,5 (NS vs azélastine)	53 patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Dans 26/53 des cas (19 azélastine, 4 lévocabastine, 3 placebo), ils étaient probablement liés au traitement. <u>Réactions au site d'instillation :</u> Azélastine : 15 cas Lévocabastine : 4 Placebo : 3 <u>Altération du goût :</u> Azélastine : 6 <u>Conjonctivite :</u> Azélastine : 1 <u>Vision anormale :</u> lévocabastine : 1.

Référence de l'étude	Objectif / Type d'étude / Durée du traitement	Comparateurs / Effectifs / posologie	Caractéristiques des patients inclus / Protocole	Critère de jugement principal	Résultats d'efficacité (critère principal)	Tolérance locale et générale
Giede C. : Curr Med Res Opin 2000; 16 (3): 153-63	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance de la lévocabastine versus azélastine dans le traitement des conjonctivites allergiques saisonnières.</u> Etude randomisée, en 3 groupes parallèles, en double-aveugle vs placebo et en ouvert vs lévocabastine. 14 jours	Azélastine 0,05 % (n=101, analysés=89) Lévocabastine 0,05 % (n=103, analysés=96) Placebo (n=103, analysés=90) 1 goutte 2 fois/jour, jusqu'à 3 ou 4 fois/jour si nécessaire.	Patients présentant une conjonctivite allergique saisonnière ou une rhinoconjonctivite saisonnière, depuis au moins un an, confirmée par l'examen à la lampe à fente ou par RAST positifs. Les sujets devaient présenter une somme totale des principaux symptômes > 6 (prurit, hyperhémie conjonctivale et larmoiement, chacun évalué sur une échelle de 0 à 3). Avant le début de l'étude, aucun patient ne devait avoir reçu de l'astémizole dans les 4 semaines précédant l'étude. L'efficacité et la tolérance ont été évaluées à J0, J3, J7 et J14. Les résultats présentés dans l'étude portent sur la population PP.	Taux de répondeurs (tout patient présentant une amélioration d'au moins 3 points sur la somme totale des principaux symptômes : prurit, larmoiement et hyperhémie conjonctivale) entre J0 et J3	Résultats sur la population PP. Taux de répondeurs (amélioration d'au moins 3) : Evaluation par l'investigateur : Azélastine : 68,5 % (p=0,022 vs placebo) Lévocabastine : 59,1 % (NS vs placebo) Placebo : 51,1 % Evaluation par le patient : Azélastine : 68,5 % (p=0,041 vs placebo) Lévocabastine : 64,4 % (NS vs placebo) Placebo : 52,4 %	Les événements indésirables ont été essentiellement une irritation légère transitoire et un goût amer ou déplaisant chez 37 % des patients du groupe azélastine, 31 % du groupe lévocabastine et 9 % du groupe Placebo. 2 visions troubles à l'instillation chez 2 patients du groupe azélastine.

Référence de l'étude	Objectif / Type d'étude / Durée du traitement	Comparateurs / Effectifs / posologie	Caractéristiques des patients inclus / Protocole	Critère de jugement principal	Résultats d'efficacité (critère principal)	Tolérance locale et générale
Duarte C. : J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2001 ; 11 (1) : 34-40	<u>Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'azélastine en collyre associée à l'azélastine en spray nasal dans le traitement des rhinoconjonctivites saisonnières allergiques.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique. 14 jours	Azélastine 0,05 % (n=53, analysés=53) Placebo (n=46, analysés=46) + Azélastine en spray nasal 1 goutte 2 à 4 fois/jour Spray nasal : 2 fois/jour)	Patient (18 à 45 ans) présentant une rhinoconjonctivite sévère définie par : - antécédents d'allergie nécessitant un traitement, - allergie aux pollens confirmée par des tests cutanés positifs ou des IgE spécifiques, - sévérité d'au moins 6/12 pour 3 symptômes oculaires (prurit, larmoiement et hyperhémie) et - sévérité d'au moins 8/16 pour 4 symptômes nasaux (prurit, éternuements, rhinorrhée et obstruction). La sévérité de chaque symptôme était déterminée sur une échelle de 0 à 4. Après J3, les patients pouvaient associer de la cétirizine 10 mg en cp en cas de symptômes persistants.	Premier critère : taux de répondeurs à J7 : diminution de 50 % des scores des symptômes oculaires et nasaux et recours à moins de 3 cp de cétirizine pendant les 7 premiers jours. Deuxième critère : taux de répondeurs à J7 et J14 : diminution de 50 % des scores des symptômes oculaires et nasaux et recours à aucun cp de cétirizine.	Analyse en ITT. Répondeurs à J7 (premier critère) : Azélastine : 43,4 % Placebo : 30,4 % (NS) Répondeurs à J7 et J14 (deuxième critère) : Azélastine : 49,1 et 45,8 % Placebo = 28,3 % et 26,3 % Différence significative (p=0,04) en faveur d'azélastine à J7 et J14	Aucun événement indésirable grave n'a été observé. 47,2 % des patients sous azélastine et 23,9 % sous placebo ont rapporté au moins un événement indésirable. Brûlures oculaires et/ou œil rouge : azélastine : 34% placebo : 4,4% (p < 0,0001). "Irritation" nasale : 2/53 azélastine : 3,8% placebo : 2,2%. Goût amer : azélastine : 5,6% placebo : 0%.

Référence de l'étude	Objectif / Type d'étude / Durée du traitement	Comparateurs / Effectifs / posologie	Caractéristiques des patients inclus / Protocole	Critère de jugement principal	Résultats d'efficacité (critère principal)	Tolérance locale et générale
Sabbah A. : Curr. Med. Res. Opin. 1998; 14 (3): 161-70	<u>Efficacité et tolérance de l'azélastine chez des enfants âgés de 4 à 12 ans dans le traitement des conjonctivites/rhino conjonctivites saisonnières.</u> Etude randomisée, en double-aveugle versus placebo et en ouvert versus lévocabastine, multicentrique. 14 jours	Azélastine 0,05 % (n=51, analysés=47) Lévocabastine 0,05 % (n=32, analysés=32) Placebo (n=30, analysés=28) 1 goutte 2 fois/jour, jusqu'à 4 fois/jour	Enfants (6-12 ans), présentant au minimum 1 épisode de conjonctivite ou rhinoconjonctivite saisonnières allergiques et confirmé par un bilan allergique positif : prick tests positifs et/ou des RAST positifs. Les sujets devaient avoir au moins 6 points pour les symptômes principaux (prurit, rougeur, larmoiement, évalué chacun sur une échelle de 0 à 3). Evaluation à J0, J3 et J14.	Somme des scores des 3 principaux symptômes (prurit, hyperhémie et larmoiement sur une échelle de 0 à 3) et détermination du taux de répondeurs : diminution du score de 3 points entre J0 et J3. Evaluation faite par les investigateurs et les patients.	Analyse en PP. (ITT non disponible). Taux de répondeurs : Evaluation par les investigateurs : Azélastine : 74 % (p<0,01 vs placebo) Placebo : 39 % Lévocabastine : 84 % Evaluation par les patients : Azélastine : 72 % (p<0,01 vs placebo) Placebo : 41 % Lévocabastine : 71 %	57 patients ont rapporté un événement indésirable dont 37 sont considérés comme probablement liés au traitement. Un arrêt d'étude (azélastine) pour sensation de brûlure et goût amer Une arrêt (Placebo) pour sensation de brûlure à l'instillation. Azélastine : sensation de brûlure/picotements : 33 % conjonctivite : 2% douleur oculaire 2 % Lévocabastine : sensation de brûlure/picotements : 34 % conjonctivite : 6% Placebo : sensation de brûlure/picotements : 17 % conjonctivite : 10% douleur oculaire 3% Tolérance générale : Azélastine : goût amer : 4 % Lévocabastine : fatigue : 3 %