



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.

ALMIDE 0,1 %, collyre
Flacon de 5 ml

ALMIDE 0,1 %, collyre en récipient unidose
Boîte de 20

Laboratoire ALCON

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

Lodoxamide

1.2. Indication remboursable

Affections oculaires d'origine allergique.

1.3. Posologie

Selon la sévérité des symptômes, 1 à 2 gouttes dans l'œil malade, 2 à 4 fois par jour, à intervalles réguliers.

Après amélioration de la symptomatologie, le traitement devra être poursuivi pour maintenir l'amélioration.

Si nécessaire, il est possible d'associer au traitement par Almidex collyre des corticoïdes.

2. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une synthèse des données cliniques fournies par le laboratoire et 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. N'ont pas été retenues non plus, les études réalisées chez les patients atteints de kératoconjonctivite printanière qui n'entre pas dans le champ de l'indication validée par l'autorisation de mise sur le marché.

2.1. Efficacité

Le lodoxamide a été comparé au placebo dans 1 étude chez des patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière dans laquelle, le lodoxamide s'est montré supérieur au placebo après 4 semaines de traitement sur les signes cliniques et les symptômes oculaires.

Par ailleurs, le lodoxamide a été comparé à d'autres principes actifs : l'acide N-acetyl-aspartyl glutamique (1 étude), le cromoglycate de sodium (2 études) et la lévocabastine (1 étude). Ces études ne permettent pas de conclure à une différence entre le lodoxamide et ses comparateurs.

Remarque :

L'interprétation des résultats et la mise en évidence d'une différence entre les traitements actifs ou entre le lodoxamide et le placebo est rendue difficile du fait, dans la majorité de ces études, de l'absence de distinction d'un critère principal de jugement, de la multiplicité des critères et des temps d'évaluation.

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, antihistaminiques ou antidégranulants mastocytaires, en termes d'efficacité et de rapidité d'action.

2.2. Effets indésirables

Quelques cas d'irritation oculaire et de sensation de brûlure, de picotement et de vision floue suite à l'instillation ont été principalement observés au cours des études cliniques.

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 la 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 le lodoxamide sur la réduction des symptômes et signes cliniques de la conjonctivite est faible par rapport à l'effet observé sous placebo. Des effets indésirables locaux (sensation de brûlure oculaire à l'instillation, gêne visuelle passagère à l'instillation) peu fréquents ont été observés.

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 ces spécialités 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
Cerqueti P.M. : Int. Arch. Allergy Immunol. 1994; 105: 185-9	<u>Evaluer l'efficacité clinique et cytologique du lodoxamide vs placebo dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière.</u> Etude randomisée, en double-aveugle. 4 semaines	Lodoxamide 0,1% (n=15, analysés=13) Placebo (n=15, analysés=14) 1 goutte 3 fois/jour	Patients (19 à 57 ans) avec antécédents de conjonctivite allergique depuis au moins 2 saisons avec signes et symptômes de conjonctivite et de rhinite allergique, test cutané et RAST positifs pour le pollen de graminées. Wash-out de 2 mois pour les corticoïdes, de 7 jours pour le cromoglycate ou les antihistaminiques. Exclusion des patients avec immunothérapie. Visite clinique à l'entrée dans l'étude et après 4 semaines : - Evaluation de la sévérité des <u>symptômes</u> (larmoiement, prurit/brûlure et photophobie) cotés de 0 à 3 - Evaluation des <u>signes cliniques</u> (hyperhémie, sécrétions, papilles, paupières collées) Comptage pollinique quotidien : pendant toute l'étude, le comptage a été modéré (30-100 grains/m³ pour 24 h) à important (100-1000 grains/m³ pour 24 h).	Pas de distinction d'un critère de jugement principal.	Parmi les 30 patients inclus, 3 ont été exclus de l'analyse pour avoir eu une visite de contrôle au-delà de 4 semaines. Signes et symptômes : les patients sous lodoxamide ont amélioré significativement leurs signes et symptômes par rapport à l'état initial contrairement à ceux du groupe placebo. Pour chaque signe et symptôme étudié, la différence entre les groupes était significative, en faveur du lodoxamide.	Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté par les patients ou observé par le clinicien. 5 patients sous lodoxamide et 2 sous placebo ont ressenti un prurit après l'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
Denis D. : Br. J. Ophthalmol. 1998; 82: 1135-8	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance à moyen terme du lodoxamide et du NAAGA dans les conjonctivites allergiques communes.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique. 56 jours	Lodoxamide 0,1% (n=36, analysés=29) N-acetyl-aspartyl glutamate de sodium (NAAGA) 4,9% (n=37, analysés=28) Patients analysés : ceux ayant respecté le protocole. 1 goutte dans chaque œil 4 fois/jour jusqu'à 56 jours	Patients avec conjonctivite allergique : conjonctivite allergique chronique, kératoconjonctivite printanière, conjonctivite saisonnière ou patients atopiques âgés de 4 ans et plus. Test cutané positif dans l'année qui précède l'entrée dans l'étude. Visites à J0 (screening), J10, J28, J42 et J56 (fin d'étude). A chaque visite 5 <u>symptômes oculaires</u> et 8 <u>signes oculaires</u> ont été évalués avec une échelle de 0 à 3, sauf pour les démangeaisons (échelle de 0 à 4) et l'hyperémie conjonctivale bulbaire (échelle de 0 à 5). <u>Evaluation globale</u> de l'efficacité (échelle en 6 points) par l'investigateur et le patient à chaque visite. Visites à J0 (screening), J10, J28, J42 et J56 (fin d'étude).	Pas de distinction d'un critère principal de jugement. Score total des <u>symptômes</u> (gêne oculaire, larmolement, photophobie, démangeaisons, sécrétions). Score total des <u>signes oculaires</u> (modifications du limbe, lésions épithéliales, papilles/follicules, rougeur des paupières, conjonctivite bulbaire et sécrétions/érythème périorbitales et paupières).	Score total des symptômes (J0, J10, J28, J42 et J56) : Lodoxamide : 8,6 ; 5,4 ; 3,9 ; 2,7 ; 1,9 NAAGA : 8,8 ; 6,6 ; 5,4 ; 4,8 ; 3,8 Score total des signes oculaires (J0, J10, J28, J42 et J56) : Lodoxamide : 10,5 ; 7,4 ; 6,4 ; 5,1 ; 4,5 NAAGA : 11,0 ; 8,7 ; 8,3 ; 7,3 ; 6,8 Résultats significatifs en faveur de lodoxamine à partir de J42 pour les symptômes et J28 pour les signes oculaires.	1 patient sous lodoxamide a arrêté l'étude (gêne oculaire + vision floue) et 2 patients sous NAAGA ont arrêté l'étude (1 avec gêne oculaire et 1 avec ulcères de la cornée suite à une infection externe de l'œil). 4 patients sous lodoxamide et 2 patients sous NAAGA ont eu au total 8 effets indésirables oculaires. 1 patient avec hyperthyroïdisme sous lodoxamide a arrêté l'étude en raison de l'aggravation brutale de son hyperthyroïdisme.

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
Cadwell : Am. J. Opht. 1992; 113: 632-7	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance du lodoxamide 0,1% et du cromoglycate de sodium 4%.</u> 28 jours	Cromoglycate de sodium 4% (n=60, analysés=43) Lodoxamide 0,1% (n=60, analysés=44) Patients analysés : ceux ayant reçu le médicament pendant au moins 3 jours et ont eu une visite 1 goutte dans chaque œil 4 fois/jour	Patients avec conjonctivite printanière. Inclusion basée sur l'examen clinique des patients. Visites à J3, J7, J14, J21, J28. et Sem 6	Pas de distinction d'un critère principal de jugement. Score de sévérité (0 à 3) des <u>symptômes oculaires</u> : gêne, démangeaisons, sensation de corps étranger, photophobie, douleur oculaire et larmoiement. Score de sévérité des <u>signes oculaires</u> : sécrétions, modifications papillaires palpébrales et conjonctivale bulbaire, sécrétions et érythème de la paupière et des tissus périorbitaux, modifications du limbe, lésions épithéliales, blépharoptose, points de Trantas. <u>Jugement global</u> par le médecin (symptômes et signes oculaires contrôlés, contrôle acceptable, légère amélioration, pas de modification, aggravation).	Analyse en PP . Ci-après, uniquement les résultats avec différence significative en faveur du lodoxamide. Pas de différence significative entre les traitements sur ces critères aux autres temps de mesure et pour les autres critères (sécrétions, papilles, modifications du limbe, blépharoptose). A aucun temps de mesure, le cromoglycate n'a été supérieur au lodoxamide. <u>Symptômes oculaires :</u> Modifications palpébrales à J14 : lodoxamide : 60% cromoglycate : 43,6% Conjonctivite bulbaire à J7 : lodoxamide : 50% cromoglycate : 20,9% Erythème de la paupière/sécrétions à J7 : lodoxamide 52,4% cromoglycate : 27,9% Lésions épithéliales à J3 : lodoxamide : 16,7% cromoglycate : 5,0% Points de Trantas à J21 : lodoxamide 36,8% cromoglycate : 10,5% <u>Signes oculaires :</u> Gêne oculaire à J21 :	Les effets indésirables locaux pour les 2 traitements ont été légers, non graves, peu fréquents, se résolvant sans séquelles. 1 patient sous lodoxamide a arrêté l'étude en raison de la gêne oculaire et 1 patient sous cromoglycate de sodium a arrêté l'étude à cause d'un érythème et d'un chemosis. Le seul effet systémique relié au traitement a été la nausée observée chez 1 patient sous lodoxamide qui a arrêté l'étude. Cet effet n'a pas été considéré comme grave.

				lodoxamide : 94,7% cromoglycate : 78,9% Démangeaisons à J3 : lodoxamide : 50% cromoglycate 35% à J7 : lodoxamide : 78,6% cromoglycate : 53,5% à J14 : lodoxamide : 85% cromoglycate : 69,2% à J21 : lodoxamide : 89,5% cromoglycate : 78,9% (NS) Sensation de corps étranger à J14 : lodoxamide 74,4% cromoglycate : 66,7% Larmolement à J7 : lodoxamide : 59,5% cromoglycate : 39,5% à J14 : lodoxamide : 72,5% cromoglycate : 43,6% à J21 : lodoxamide : 84,2% cromoglycate : 57,9% Jugement global du médecin : toujours en faveur de lodoxamide.	
--	--	--	--	---	--

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
Fahy G.T. : Eur. J. Opht. 1992 ; 2 (3) : 144-9	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance à court terme du lodoxamide 0,1% et du cromoglycate de sodium 2%.</u> 4 semaines	Cromoglycate de sodium 2% (analysés=64) Lodoxamide 0,1% (analysés=58) Patients analysés : ceux ayant reçu le médicament pendant au moins 3 jours et ont eu une visite 1 goutte dans chaque œil 4 fois/jour	135 patients avec allergie oculaire (kératoconjonctivite printanière, gigantomélie ou atopique). Diagnostic basé sur l'examen des signes et symptômes à la lampe à fente à l'entrée dans l'étude. Visites à J3 (+/-1), J7 (+/-2), J14 (+/-2), J21 (+/-2) et J28 (+/-3).	Pas de distinction d'un critère principal de jugement. Score de sévérité (0 à 3) des <u>symptômes</u> et <u>signes cliniques</u> de la maladie jugé par le patient et le médecin : gêne, démangeaisons, larmoiement, sensation de corps étranger, photophobie, douleur oculaire, lésions épithéliales, conjonctivite bulbaire, oedème. <u>Jugement global</u> par le patient et le médecin (signes et symptômes contrôlés, contrôle acceptable, légère amélioration, pas de modification, aggravation)	Pas de résultats chiffrés permettant d'apprécier la quantité d'effet. <u>Pour l'ensemble de la population</u> : Le lodoxamide a été supérieur ($p < 0,05$) au cromoglycate de sodium en termes de symptômes et signes suivants : - d'amélioration de la gêne oculaire, des démangeaisons et du larmoiement à J28 ; - de sensation de corps étranger, de photophobie et de douleur à J21 et J28 ; - de lésions épithéliales à J14, J21 et J28 ; - de conjonctivite bulbaire et d'œdème à J28. Le lodoxamide a été supérieur au cromoglycate de sodium en termes de jugement global à J3, J21 et J28. <u>Analyse en sous-groupes</u> : Lodoxamide a été supérieur au cromoglycate de sodium pour la conjonctivite printanière et gigantomélie, aucune différence significative pour la conjonctivite atopique.	Aucun effet indésirable grave. 1 patient sous lodoxamide a arrêté l'étude à J7 (rougeur des paupières). 10 (16,4%) des patients sous lodoxamide et 21 des patients (31%) sous cromoglycate de sodium ont eu des effets indésirables oculaires la plupart du temps de courte durée et reliés à l'instillation). Effets systémiques : céphalée : 1 patient avec céphalée 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
Richard C. : Eur J Ophthalmol 1998 ; 8 (4) : 207-16	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance du lodoxamide 0,1% et de la lévocabastine 0,05%.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique 14 jours	Lévocabastine 0.05% (n=47, analysés=47) Lodoxamide 0,1% (n=46, analysés=46) Patients analysés : tous les patients randomisés 1 goutte 2 fois/jour (à 08 h et 20 h) + excipient 2 fois/jour (à 12 h et 16 h) dans chaque œil	Patients de 6 ans et plus avec conjonctivite allergique modérée à sévère depuis au moins 24 h du début de l'épisode en cours, avec 1 antécédent de conjonctivite allergique, au moins 1 des critères suivants : test allergique positif, antécédents personnel ou familiaux de conjonctivite allergique. Si rhinite concomitante, seul le spray RHINAXIA était permis. Visites à J0 (screening), J7 et J14 (fin d'étude). Evaluation des symptômes et signes oculaires (évalués à la lampe à fente) avec, pour chaque, une échelle de 0 à 3.	Score total (0 à 12) des symptômes (picotement brûlure, photophobie et démangeaisons) Score total (0 à 12) des signes oculaires (rougeur, chemosis, oedème de la paupière et larmoiement)	Dans les 2 groupes, réduction significative des symptômes et signes oculaires par rapport à l'état initial. Aucune différence significative entre lodoxamide et lévocabastine sur ces critères.	8 patients sous lodoxamide et 7 patients sous lévocabastine ont arrêté l'étude prématurément en raison d'événements indésirables. 3 effets indésirables liés au traitement chez les patients sous lodoxamide (1 oedème de la paupière, 1 blépharo-conjonctivite, 1 démangeaison + brûlure) et 6 chez les patients sous lévocabastine (2 sécheresse oculaire, 2 troubles de la vision, 1 démangeaisons et 1 rhinorrhée) chez 9 patients différents. Pas d'effet indésirable systémique grave.