



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.

LEVOPHTA 0,05 %, collyre
Flacon de 5 ml

Laboratoire CHAUVIN

Lévocabastine

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

Lévocabastine

1.2. Indication remboursable

Conjonctivite allergique.

1.3. Posologie

Adulte et enfant : la dose usuelle recommandée est de 1 goutte dans chaque œil 2 fois par jour. Cette dose peut être augmentée, si nécessaire, à 1 goutte 3 à 4 fois par jour. Le traitement sera poursuivi jusqu'à soulagement des symptômes.

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

La lévocabastine a été comparée au placebo dans 7 études. Ces études ont porté sur des patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière. La lévocabastine a réduit partiellement la sévérité des symptômes de la conjonctivite allergique mais de façon incomplète. Une réduction non notable de la symptomatologie a été aussi observée chez les patients sous placebo. La différence entre les groupes a été significative en faveur de la lévocabastine en termes de sévérité des symptômes et de pourcentage de patients ayant jugé l'efficacité globale du traitement bonne ou excellente. Cependant, l'effet de la lévocabastine peut être considéré comme faible par rapport à celui du placebo.

Par ailleurs, la lévocabastine a été comparée à d'autres principes actifs : l'azélastine (3 études), le cromoglycate de sodium (5 études), le kétotifène (1 étude), le lodoxamide (2 études dont une chez des patients atteints de kératoconjonctivite

printanière) et l'olopatadine (1 étude). Ces études ne permettent pas de mettre en évidence une différence entre la lévocabastine et ces comparateurs actifs.

Remarque :

L'interprétation des résultats et la mise en évidence d'une différence entre les traitements actifs ou entre la lévocabastine et le placebo est délicate du fait d'une appréciation de la sévérité des symptômes et de l'efficacité globale du traitement très différente voire divergente entre le clinicien et les patients.

Par ailleurs, dans la plupart des études, aucun critère de jugement principal n'a été défini, ce qui fragilise les conclusions de l'analyse statistique des résultats.

La comparaison des résultats d'une étude à l'autre est également rendue délicate en raison de l'absence d'homogénéité des protocoles d'étude en termes de critères de recrutement des patients (populations géographiquement espacées, patients avec seuils allergéniques différents, symptômes plus ou moins sévères, diagnostic confirmé ou non un par test cutané), de critères d'évaluation (symptômes ou de signes cliniques évalués individuellement ou par un score composite, taux de répondeurs, ou appréciation globale des traitements), de déroulement du protocole (prise en compte ou non des comptages polliniques au cours du temps) et de traitement (préventif ou curatif).

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

Des cas d'irritation oculaire et de sensation de brûlure suite à l'instillation ont été principalement observés au cours des études cliniques. Leur fréquence est très variable d'une étude à l'autre (0 à 65%) mais à chaque fois comparable à celle des autres comparateurs.

Remarque : La variabilité de la fréquence de ces effets indésirables est vraisemblablement due à celle du mode de recueil. En effet, plusieurs études ne rapportent aucun effet ou événement indésirable.

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 la lévocabastine sur l'appréciation globale de l'efficacité du traitement par le patient est faible par rapport à celle du placebo. Les effets indésirables principalement locaux (sensation de brûlure et irritation oculaire à l'instillation) 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. Cet action de lavage, bien que mécanique, se traduit par une efficacité importante et généralement 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
Pipkorn U.: Allergy 1985; 40: 491-6	<u>Evaluer l'efficacité et la tolérance de la lévocabastine versus placebo dans la conjonctivite allergique due au pollen de bouleau.</u> Etude randomisée, en double-aveugle. 3 semaines	Lévocabastine 0,05% (n=20) Placebo (n=20) 1 à 2 goutte 2 fois/jour	40 patients (18 à 47 ans) avec antécédents depuis au moins 2 ans de rhume des foins dû au pollen de bouleau avec des symptômes de conjonctivite et de rhinite, test cutané positif. 1 semaine sans traitement pour déterminer l'état initial des patients : chaque jour, auto-évaluation des symptômes (prurit, larmoiement, sécrétions, rougeur) coté chacun sur une échelle de 0 à 3 et appréciation globale des symptômes sur une EVA. Evaluation du traitement à 3 semaines.	Score moyen de chaque symptôme après 3 semaines de traitement établi à partir des carnets d'auto-évaluation.	Sur 40 patients inclus, 37 patients ont terminé l'étude. Contrairement à la lévocabastine, les scores moyens des symptômes dans le groupe placebo n'ont pas été modifiés de manière significative avant traitement et après traitement. Après traitement, pour chaque symptôme étudié, différence significative ($p < 0,05$) en faveur de la lévocabastine. Données chiffrées non disponibles.	2 patients du groupe lévocabastine ont eu une irritation oculaire considérée comme liée au traitement.

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 insu et en ouvert dans le groupe Lévocabastine (groupe contrôle positif), multicentrique. 6 semaines	Lévocabastine 0,05 % (n=26, analysés=26) Azélastine 0,05 % (n=57, analysés=57) 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 opératoire	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	Lévocabastine 0,05 % (n=103, analysés=96) Azélastine 0,05 % (n=101, analysés=89) 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.	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
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, larmolement, 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 larmolement sur une échelle de 0 à 3) et détermination du <u>taux de répondeurs</u> : 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 % (pas d'analyse statistique) Evaluation par les patients : Azélastine : 72 % (p<0,01 vs placebo) Placebo : 41 % Lévocabastine : 71 % (pas d'analyse statistique)	57 patients ont rapporté un événement indésirable dont 37 sont considérés comme probablement liés au traitement. Une sortie d'étude (azélastine) sensation de brûlure et goût amer Une sortie (placebo) pour sensation de brûlure à l'instillation. Azélastine : sensation de brûlures/picotements : 33 % conjonctivite : 2% douleur oculaire 2 % Lévocabastine : sensation de brûlures/picotements : 34 % conjonctivite : 6% Placebo : sensation de brûlures/picotements : 17 % conjonctivite : 10% douleur oculaire 3% <u>Tolérance générale :</u> Azélastine : goût amer : 4 % Lévocabastine : fatigue : 3 %

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
Azevedo M. : Clinical and Experimental Allergy 1991; 21: 689-94	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance de la lévocabastine versus cromoglycate de sodium dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière.</u> Etude randomisée, en double-aveugle. 4 semaines	Lévocabastine 0,05% (n=18) Cromoglycate de sodium 2% (n=21) Placebo (n=21) 1 goutte 4 fois/jour	Patients (9 à 55 ans) avec antécédents de conjonctivite allergique pendant la saison pollinique précédente, test cutané et RAST positifs et ayant au moins 1 symptôme caractéristique de la conjonctivite allergique coté modérément sévère à sévère. Wash-out d'au moins 1 semaine pour les corticoïdes, 1 mois pour l'astémizole, 3 jour pour les autres traitements. Visites clinique à l'entrée dans l'étude (détermination de l'état initial des patients), à Sem. 2 et Sem. 4 : évaluation par le clinicien de la <u>sévérité des symptômes</u> (irritation oculaire, rougeur, photophobie, larmoiement, cils collés, œdème de la conjonctive et symptômes nasaux) chacun coté de 0 à 3. <u>Carnets d'auto-évaluation quotidienne</u> : sévérité des symptômes (irritation oculaire, rougeur, larmoiement et cils collés) sur une échelle de 0 à 3. <u>Evaluation globale de l'efficacité</u> par le clinicien aux Sem. 2 et 4 (jugée	Pas de distinction d'un critère principal de jugement. Sévérité des symptômes jugée par le patient : score total représenté par l'aire sous la courbe exprimée comme le % de l'aire sous la courbe maximale théorique pour chaque symptôme et le plus sévère des symptômes et calculée par la règle des trapèzes. % de jours sans symptômes et % de jours avec symptômes modérés ou sévères pendant toute la durée de l'étude et pendant les périodes de fort comptage pollinique (>ou= 50 particules/mm ³) et faible comptage pollinique (<50 particules/mm ³).	Sur 67 patients inclus, 7 patients ont abandonné l'étude après 2 semaines (1 lévocabastine, 3 cromoglycate et 2 placebo pour inefficacité). Appréciation globale de l'efficacité par le clinicien (efficacité bonne ou excellente) : les patients ont mieux répondu avec la lévocabastine qu'avec le cromoglycate (89% vs 67%, p=0,03) ou le placebo (89% vs 48%, p=0,007). NS entre cromoglycate et placebo. Sévérité des symptômes jugée par le clinicien (J0, variation à Sem. 4) : Irritation oculaire : Lévocabastine : 2,3 ; -1,9 Cromoglycate : 2,4 ; -1,6 Placebo : 2,1 ; -1,3 (p=0,06 vs lévocabastine) Rougeur : Lévocabastine : 2,0 ; -1,7 Cromoglycate : 1,6 ; -1,1 (p=0,05 vs lévocabastine) Placebo : 1,4 ; -0,8 (p<0,03 vs lévocabastine) Photophobie, larmoiement, cils collés, oedème conjonctival : NS entre les 3 groupes Sévérité des symptômes jugée par le patients (score total) : Sévérité des symptômes plus faible avec lévocabastine (19%) qu'avec	Incidence des événements indésirables similaire dans les groupes : lévocabastine : 14/20 cromoglycate :14/23 placebo :13/23. Le plus fréquent : <u>irritation suite à l'instillation</u> : lévocabastine : 13 cromoglycate : 13 placebo : 8 Autres événements indésirables : <u>sécheresse buccale</u> (1 sous cromoglycate et 1 sous placebo), <u>somnolence</u> (2 sous lévocabastine et 3 sous placebo) <u>fatigue</u> (1 sous cromoglycate et 1 sous placebo).

			excellente, bonne, modérée ou faible). Comptage pollinique quotidien.	le cromoglycate (30%, p=0,03). NS vs placebo (38%, p=0,06). % de patients sans symptômes pendant toute l'étude (irritation oculaire - symptôme le plus sévère) : Lévocabastine : 63% - 53% Cromoglycate : 36% (p=0,006 vs lévo.) - 31% (p=0,02 vs lévo.) Placebo : 44% (p<0,06 vs lévo.) - 34% (NS vs lévo.) % de patients sans symptômes pendant la période de faible comptage pollinique (irritation oculaire - symptôme le plus sévère) : Lévocabastine : 63% - 54% Cromoglycate : 38% (p=0,007 vs lévo.) - 32% (p=0,006 vs lévo.) Placebo : 46% (NS vs lévo.) - 35% (NS vs lévo.) % de patients sans symptômes pendant la période de fort comptage pollinique (irritation oculaire -symptôme le plus sévère) : Lévocabastine : 57% - 44% Cromoglycate : 28% (p=0,007 vs lévo.) - 27% Placebo : 25% (p=0,01 vs lévo.) - 21%	
--	--	--	---	--	--

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
Davies B.H. : Allergy 1993 ; 48 : 519-21	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance de la lévocabastine versus cromoglycate de sodium dans la prévention et le traitement de la conjonctivite allergique.</u> Etude randomisée, en double-aveugle. 4 semaines	Lévocabastine 0,05% (n=non connu, analysés=28) Cromoglycate de sodium 2% (n=non connu, analysés=32) Placebo (n=non connu, analysés=29) Patients analysés : ceux qui ont terminé l'étude 1 goutte 4 fois/jour	95 patients (5 ans et plus) avec antécédents de conjonctivite allergique durant la saison pollinique précédente avec au moins un des symptômes caractéristiques de la conjonctivite allergique (irritation oculaire, sensation de brûlure, prurit, rougeur, photophobie, larmoiement, oedème de la paupière, oedème de la conjonctive) nécessitant un traitement. Wash-out d'au moins 1 semaine pour les corticoïdes, 1 mois pour l'astémizole, 3 jour pour les autres traitements. Le recours à la terféndine orale était autorisée si les symptômes devenaient intolérables. La bécloéthasone ou le budésonide en spray nasal étaient autorisés en cas de symptomatologie nasale sévère. Comptage pollinique quotidien. Visite clinique à l'entrée, à Sem. 2 et Sem. 4 : évaluation par le clinicien des symptômes (irritation oculaire, sensation de brûlure, prurit, rougeur, photophobie,	Pas de distinction d'un critère principal de jugement. Score moyen de chaque symptôme et score moyen des symptômes les plus sévères à Sem. 2 et Sem. 4. Evaluation des symptômes par le patient (EVA) : aire sous la courbe exprimée comme le % de l'aire sous la courbe maximale et calculée par la règle trapézoïdale. % des patients sans symptômes (EVA<ou=10) pendant au moins 75% du temps et le % de patients avec des symptômes modérés (EVA<ou= à 50) pendant au moins 75% du temps. Evaluation globale de l'efficacité par le clinicien et le patient.	Sur 95 patients inclus, 6 ont été exclus de l'analyse pour abandon de l'étude avant le 11ème jour de traitement : 2 patients perdus de vue sous lévocabastine, effets indésirables pour 3 patients (1 sous lévocabastine et 2 sous placebo) et inefficacité pour 1 patient sous placebo. Sur les 89 patients retenus pour l'analyse d'efficacité, 12 patients (5 sous lévocabastine et 2 sous cromoglycate de sodium et 5 sous placebo) n'ont pas été jusqu'à 4 semaines de traitement : effets indésirables pour 1 patient sous lévocabastine et 1 sous placebo, inefficacité pour 1 patient sous lévocabastine et 12 sous placebo, 2 perdus de vue sous lévocabastine et 1 sous cromoglycate de sodium. Les comptage de pollen ont été faibles les 10 premiers jours puis généralement forts pour le reste de l'étude. Sévérité des symptômes par le clinicien : différence significative en faveur de la lévocabastine versus cromoglycate pour les symptômes oculaires p<0,05), le larmoiement (p<0,01) et pour la rougeur oculaire (p<0,05). Cromoglycate vs placebo : NS Sévérité des symptômes par le	44 patients ont rapporté des événements indésirables (11 sous lévocabastine, 18 sous cromoglycate, 15 sous placebo). Les plus fréquents : Irritation oculaire après instillation (5 sous lévocabastine, 5 sous cromoglycate et 8 sous placebo). Céphalées : 3 sous lévocabastine, 7 sous cromoglycate et 7 sous placebo 5 arrêts d'étude en raison d'événements indésirables (2 sous lévocabastine et 2 sous placebo pour irritation oculaire et 1 sous placebo pour douleurs abdominales)

			larmoiement, oedème de la paupière, oedème de la conjonctive), chacun coté de 0 à 3. Auto-évaluation quotidienne des symptômes par le patient sur une EVA (de 0= aucun symptôme à 100=symptômes extrêmement sévères).		patient : -Aire sous la courbe : NS entre les groupes -Patients sans symptômes pendant au moins 75% de la période de traitement : lévocabastine : 37%, cromoglycate : 6% (p<0,01) placebo : 4% (p<0,01). -Patients avec symptômes légers à modérés pendant au moins 75% de la période traitement : NS entre les groupes Appréciation globale de l'efficacité (jugée bonne ou excellente) : Patients : 87% sous lévocabastine, 68% sous cromoglycate (p=0,006) 63% sous placebo (p=0,05). NS entre cromoglycate et placebo. Clinicien : 91% sous lévocabastine, 68% sous cromoglycate 68% sous placebo. NS entre les groupes	
--	--	--	---	--	---	--

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
Kidd M. : Br J Ophthalmol 2003; 87: 1206-11 Chauvin : SH/DR 42000-97-2	Comparer l'efficacité du kétotifène, du placebo et de la lévocabastine chez des patients présentant une conjonctivite allergique saisonnière dans des conditions réelles de traitement. Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique 31 jours	Lévocabastine 0,05% (n=174, analysés=161) Kétotifène 0,025% (n=172, analysés=150) Placebo (n=173, analysés=155) Patients analysés : ceux qui ont reçu au moins une dose de traitement. 1 goutte dans chaque œil 2 fois/jour	Patients présentant une conjonctivite allergique saisonnière + test diagnostic radio-allergisant (RAST) positif + présence de démangeaisons oculaires modérées à sévères + au moins un des signes bilatéraux suivants, de sévérité modérée à sévère : hyperhémie, chemosis, paupières gonflées ou larmolement. D'autres traitements systémiques pour l'allergie et pour d'autres pathologies oculaires n'étaient pas autorisés. D'autres traitements locaux pour la rhinite allergique et/ou l'asthme étaient autorisés après la visite des 5-8 jours jusqu'à la fin de l'étude. Visite après 5-8 jours de traitement et en fin d'étude (25-31 jours de traitement) : Appréciation globale de l'efficacité par l'investigateur et le patient à l'aide d'une échelle en 5 points (0 = excellent à 4 = aggravation) + évaluation des symptômes oculaires par le patient (rougeur, paupières collées, chemosis, sécrétion muqueuse) + évaluation des signes oculaires par l'investigateur à chaque visite.	Appréciation globale de l'efficacité par le patient à l'aide d'une échelle de score en 5 points (efficacité excellente jusqu'à aggravation des symptômes) puis détermination, à la visite 5-8 jours, du <u>taux de répondeurs</u> définis par les patients ayant jugé l'efficacité excellente ou bonne.	Taux de répondeurs (évaluation par le patient) à la visite de suivi (5-8 jours) : Population ITT : Kétotifène (n=163) : 47,9% Placebo (n=165) : 39,4% (NS vs kétotifène) Lévocabastine (n=166) : 38,6% (NS vs kétotifène) Population ITT RAST + : Kétotifène (n=109) : 49,5% Placebo (n=106) : 33,0% (p=0,02 vs kétotifène) Lévocabastine (n=107) : 41,1% (NS vs kétotifène)	Aucun événement indésirable n'a été considéré comme lié aux traitements.

Référence de l'étude	Objectif / Type d'étude / Durée du traitement	Comparateurs / Effectifs / Posologie	Caractéristiques des patients inclus / Protocole opératoire	Critère de jugement principal	Résultats d'efficacité (critère principal)	Tolérance locale et générale
Odelram H. : Allergy 1989; 44 (6): 432-6	<u>Efficacité et tolérance de lévocabastine versus cromoglycate dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière.</u> Etude randomisée, en double-aveugle. 5 semaines	Cromoglycate de sodium 2% (n=18, analysés=16) Lévocabastine (n=21, analysés=21) 1 goutte 4 fois/j	Patients âgés de 6 à 19 ans avec antécédents de conjonctivite allergique saisonnière au pollen de bouleau depuis au moins 1 an et tests cutanés et RAST positifs. Après 1 semaine sous placebo 4 fois par jour, début du traitement quotidien. Carnet d'auto-évaluation journalière (prurit, érythème, larmoiement) Score total de symptômes évalués chacun sur une EVA de 0 à 100 mm + examen médical à 5 semaines Comptage pollinique : la saison pollinique a commencé après la fin de la période de pré-inclusion pendant laquelle les patients étaient traités par placebo. Il n'a donc pas été possible d'évaluer le score initial des symptômes alors que les patients étaient encore sous placebo.	Pas de distinction d'un critère principal de jugement. Appréciation des symptômes par le patient (auto-évaluation journalière) : prurit, érythème, larmoiement Appréciation globale de l'efficacité par le patient et par le clinicien (efficacité jugée excellente, bonne, moyenne, faible).	Pas de différence entre les 2 traitements pour le score total et chaque symptôme séparément (pas de résultats chiffrés disponibles dans l'article). Appréciation globale de l'efficacité après 5 semaines : - par le patient : l'efficacité a été jugée meilleure dans le groupe lévocabastine (p<,01). On ne connaît pas le critère exact pour faire la comparaison : efficacité excellente seulement ou efficacité bonne et excellente ?). - par le clinicien : pas de différence significative entre les traitements.	« Résultats normaux » (sans autres précisions dans l'article).

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
Vermeulen J. : Pediatric allergy and immunology 1994; 5 (4): 209-13	<u>Comparer l'efficacité et tolérance de la lévocabastine 0,05% et du cromoglycate de sodium 2% dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique saisonnière chez l'enfant.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique 4 semaines	Lévocabastine 0.05% (n=53, analysés=53) Cromoglycate de sodium 2% (n=57, analysés=57) Patients analysés : ceux ayant reçu au moins 1 dose de traitement collyre si symptômes oculaires et spray nasal 2 fois/jour pendant 4 semaines	Enfants de 6 à 15 ans avec antécédents de rhinoconjonctivite allergique saisonnière avec test cutané ou RAST positif. Comptage pollinique.	Pas de distinction d'un critère principal de jugement. Evaluation globale du traitement pour les symptômes oculaires et nasaux par l'investigateur à 2 et 4 semaines. Efficacité jugée excellente, bonne, modérée ou faible. Les <u>répondeurs</u> sont définis par ceux ayant une réponse bonne ou excellente. Evaluation sur échelle de score de 0 à 3 des <u>symptômes</u> d'éternuement, rhinorrhée, prurit nasal, congestion nasale, larmoiement, paupières collées à 2 et 4 semaines par l'investigateur et quotidiennement par le patient. <u>Appréciation globale de la sévérité des symptômes</u> quotidiennement sur une échelle EVA. Calcul des scores moyens et de l'AUC pour la sévérité des symptômes individuels et la sévérité globale sur l'EVA.	Analyse en ITT. Taux de répondeurs (efficacité bonne ou très bonne) : <u>Pour les symptômes nasaux :</u> - à 2 semaines : lévocabastine 72% vs cromoglycate 54% (p=0,009) - à 4 semaines : lévocabastine 76% vs cromoglycate 60% (NS) <u>Pour les symptômes oculaires :</u> - à 2 semaines : lévocabastine 81% vs cromoglycate 57% (p<0,05) - à 4 semaines : lévocabastine 78% vs cromoglycate 62% (NS) Sévérité des symptômes individuels jugée par l'investigateur : résultats significatifs en faveur de la lévocabastine sur les éternuements et le larmoiement après 2 semaines de traitement. Appréciation globale de la sévérité des symptômes par le patient (réponse bonne ou très bonne) : - à 2 semaines : lévocabastine 70% vs cromoglycate de sodium 55% (p<0,05) Sévérité des symptômes individuels jugée par le patient (AUC) : pas de différence significative entre les traitements sur les symptômes oculaires et nasaux excepté pour la congestion nasale.	Bonne tolérance locale et générale dans les 2 groupes. Céphalées rapportées par 6 et 7 patients des groupes lévocabastine et cromoglycate respectivement.

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
Wihl J.A. : Clinical and experimental allergy 1991; 21 suppl.2, 37-8	<u>Comparer l'efficacité et tolérance à long terme de la lévocabastine 0,05% et du cromoglycate de sodium 2% dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique. 10 semaines	Lévocabastine 0.05% (n=32, analysés=31) 1 goutte 2 fois/j Cromoglycate de sodium 2% (n=32, analysés=29) 1 goutte 4 fois/j Patients analysés : ceux ayant terminé l'étude	Patients âgés de 17 à 52 ans avec antécédents depuis au moins 1 an de conjonctivite allergique saisonnière et test cutané ou RAST positifs. Stéroïde topique autorisé pour la rhinite et anti-histaminiques per os seulement si nécessaire. Comptage pollinique: exposition similaire dans les 3 centres.	Pas de distinction d'un critère principal de jugement. Evaluation quotidienne par le patient des symptômes oculaires (prurit, rougeur, larmoiement) sur EVA de 100 mm. Evaluation globale du traitement par le patient à la fin de l'étude	Pour chacun des symptômes, la sévérité a été cotée entre 10 et 20 mm sur l'EVA. Pas de différence significative entre les groupes.	Irritation oculaire et douleur liées au traitement comparables dans les 2 groupes. Scores à l'EVA pour la fatigue faibles et comparables dans les 2 groupes.

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
Ciprandi G. : 1990, Annals of Allergy	<u>Efficacité et tolérance du cromoglycate de sodium chez 30 patients souffrant de conjonctivite allergique saisonnière.</u> Etude randomisée, en double-aveugle 4 semaines	Cromoglycate de sodium 2% (n=?) Lévocabastine (n=?) 1 goutte 4 fois/jour	30 patients (17 à 49 ans) avec antécédents de conjonctivite allergique saisonnière depuis au moins 2 ans et tests cutanés et RAST positifs	Score total des symptômes évalués chacun de 0 à 3 par le clinicien à 2 et 4 semaines et chaque jour par le patient. Evaluation globale par le patient et par le clinicien Critère principal non précisé	Pas de différence significative entre les groupes ni pour l'évaluation des symptômes par le patient et par le clinicien ni pour l'appréciation globale (90% de succès dans les 2 groupes)	Aucun effet indésirable rapporté
CPMP/999/02 2002 C-98-40	<u>Comparer l'efficacité de l'olopatadine à celle de la lévocabastine dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière modérée à sévère.</u> Etude en double-aveugle, multicentrique 6 semaines	Olopatadine 0,1% (n=101, analysés=101) Lévocabastine 0.05% (n=109, analysés=109) Patients analysés : ceux qui ont terminé l'étude 1 goutte 2 fois/j dans chaque œil	Patients avec antécédents de conjonctivite allergique depuis au moins une saison d'allergie, avec test cutané positif, à au moins un pollen local au moment du screening ou dans l'année précédente et se plaignant de démangeaisons oculaires avec un score de 4 et de rougeur oculaire avec un score >2 à chaque œil à l'entrée dans l'étude. Visites prévues à J0, 7, 14, 30 et 42 (dernier jour de traitement). Auto-évaluation par le patient notée à J0 (épisode le plus sévère depuis le jour précédent), avant chaque prise du soir (épisode le plus sévère depuis le jour précédent, tout au long de l'étude).	Démangeaisons évaluées à chaque visite (score de 0 à 5 avec une incrémentation de 1). Rougeur à la lampe à fente (score de 0 à 4 avec une incrémentation de 0,5)	Tous les patients inclus ont été analysés. Evaluations à J0, J7, J14, J30, J42 : Démangeaisons oculaires : Olopatadine : 4,31 ; 2,67 ; 1,91 ; 1,56 ; 1,15 Lévocabastine : 4,34 ; 2,70 ; 2,24 ; 1,81 ; 1,41 Pas de différence significative entre les 2 traitements Rougeur oculaire : Olopatadine : 2,54 ; 1,37 ; 1,07 ; 0,78 ; 0,62 Lévocabastine : 2,57 ; 1,54 ; 1,23 ; 0,94 ; 0,80 Différence significative en faveur de l'olopatadine de J7 à J42 (p=0,049 à J42).	Pas d'effet indésirable local grave lié au traitement, pas d'effet inattendu pour aucun des traitements. L'effet indésirable oculaire le plus fréquent a été l'inconfort : 1 patient (1%) dans le groupe olopatadine et 4 patients (3,7%) dans le groupe lévocabastine. Tolérance générale bonne pour les 2 traitements.

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 personnels 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. <u>Aucune différence significatives</u> 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.

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
Vérin Ph. : European Journal of Immunology 2001; 11 (2): 120-5	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance du lodoxamide 0,1% vs lévocabastine 0,05% dans la kératoconjonctivite printanière.</u> Etude randomisée, en triple-aveugle, multicentrique. 3 mois	Lévocabastine 0,05% (n=49, analysés=34) Lodoxamide 0,1% (n=46, analysés=33) Patients analysés : ceux qui ont satisfait aux critères d'inclusion 1 goutte dans chaque œil voire 2 gouttes si nécessaire 4 fois/jour	Patients (4 ans et plus) avec kératoconjonctivite printanière caractérisée par un prurit modéré, des papilles avec un score au moins modéré. Visites à l'inclusion, 1 mois, 2 mois et 3 mois de traitement.	Appréciation globale de l'efficacité par le clinicien et le patient à l'aide d'une échelle de 0=disparition des symptômes à 5=aggravation importante.	25 patients (lodoxamide 6 et lévocabastine 19) n'ont pas fini l'étude pour : échec au traitement (12), événements secondaires (2), décision du patient (1), non observance (3), perdu de vue (5) et autre raison (1). Parmi eux, 9 ont été exclus de l'analyse du critère de jugement principal. Appréciation globale de l'efficacité (à 1 mois, 2 mois et 3 mois) : - par le clinicien : Lodoxamide : 1,19 ; 0,80 ; 0,65 Lévocabastine : 1,62 ; 1,62 ; 1,70 Différence significative à 2 mois (p<0,05) et 3 mois (p<0,0001) - par le patient : Lodoxamide : 1,06 ; 0,60 ; 0,58 Lévocabastine : 1,65 ; 1,59 ; 1,63 Différence significative à 1 mois (p<0,05), 2 mois (p<0,001) et 3 mois (p<0,0001)	1 événement indésirable lié au traitement par lévocabastine (hyperhémie modérée)