



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.

NAABAK 4,9 %, collyre en solution
Flacon de 5 et 10 ml

NAAXIA 4,9 %, collyre en solution
Flacon de 10 ml

NAAXIA 19,6 mg/0,4 ml, collyre en récipient unidose
Boîte de 36

NAAXIAFREE 4,9 %, collyre en solution
Flacon de 5 ml et 10 ml (flacon de 10 ml non inscrit mais avait été examiné par la commission)

Laboratoire THEA

N-acétyl L-aspartyl L-glutamate de sodium

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

N-acétyl L-aspartyl L-glutamate de sodium

1.2. Indication remboursable

NAABAK : Traitement des manifestations modérées des conjonctivites et blépharoconjonctivites d'origine allergique.

NAAXIA et NAAXIFREE : Conjonctivites et blépharoconjonctivites allergiques

1.3. Posologie

2 à 6 instillations par jour chez l'adulte et l'enfant.

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.

2.1. Efficacité

L'acétylaspartyglutamate de sodium n'a pas été comparé au placebo. Il a été comparé à deux autres principes actifs, le cromoglycate de sodium (2 études) et le lodoxamide (1 étude).

Les deux études versus cromoglycate de sodium ont été réalisées selon un protocole croisé chez des patients atteints de conjonctivite allergique. Dans une étude, aucune différence significative n'a été observée sur la sévérité des symptômes mais l'acétylaspartyglutamate de sodium a été préféré par les patients dans 50% des cas contre 25% pour le cromoglycate de sodium. Dans l'autre, l'appréciation de la sévérité des signes oculaires par le clinicien et par le patient ont été divergentes.

L'étude comparant l'acétylaspartyglutamate au lodoxamide ne permet pas de conclure à la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre.

Remarque :

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

La comparaison des résultats d'une étude à l'autre est également rendue délicate en raison de l'inhomogénéité 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 par test cutané), de critères d'évaluation (symptômes ou signes cliniques évalués individuellement ou par un score composite, taux de répondeurs, ou appréciation globale du traitement), et de déroulement du protocole (absence de comptages polliniques).

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

L'acétylaspartylglutamate de sodium n'a pas été comparé au placebo. Les résultats non homogènes des études versus cromoglycate de sodium ou lodoxamide ne permettent pas de conclure à une différence significative entre les traitements. La quantité d'effet peut être considérée comme faible. 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
Blamoutier J. : Rev Fr Allergol 1985, ; 25 (1) : 35-6	Evaluer l'efficacité et la <u>tolérance du NAAGA versus le cromoglycate de sodium dans le traitement des conjonctivites allergiques chroniques non saisonnières.</u> 4 semaines	Acide N-acetyl-aspartyl glutamic (NAAGA) 4,9% (n=38, analysés=38) Cromoglycate de sodium (n=38, analysés=38) 1 goutte 4 fois/jour	Patients atteints de conjonctivite allergique chronique bilatérale. La quasi-totalité des patients présentaient une sensibilisation à la poussière des maisons avec des tests cutanés positifs pour certains. Etude faite hors saison pollinique. Etude croisée avec 2 périodes de 2 semaines. Visites de suivi à Sem 2 et Sem 4.	Pas de distinction d'un critère principal de jugement Sévérité des signes conjonctivo-palpébraux. Les signes subjectifs ont été évalués à l'aide d'une EVA. La préférence des patients pour l'un des deux traitements a été évaluée en fin d'étude.	Signes conjonctivo-palpébraux : Lorsque le NAAGA est administré en premier, il rend compte de près de 90 % de l'amélioration totale, alors que le CS ne rend compte que de 60 %. Intensité des symptômes (EVA) : pas de différence significative entre les 2 traitements. Préférence des patients : NAAGA est préféré dans 50 % des cas et le cromoglycate dans 25 % des cas (NS)	Aucun effet indésirable n'a été rapporté durant l'étude.

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
Bonnet M. : J Fr Ophtalmol 1985; 8 (8-9): 573-8	<u>Comparer l'efficacité et la tolérance du NAAGA versus le cromoglycate de sodium dans les conjonctivites allergiques.</u> 4 ou 8 semaines	Cromoglycate de sodium (2% ?) (n=22, analysés=22) N-acetyl-aspartyl glutamate de sodium (NAAGA) 4,9% (n=28, analysés=26) 1 goutte dans chaque œil 4 fois/jour	Patients âgés de 6 à 82 ans avec conjonctivite allergique bilatérale. Les patients ont été traités pendant 4 semaines d'abord (Visites à sem 2 et sem 4). Les patients dont l'état n'était pas amélioré devaient utiliser l'autre collyre pendant encore 4 semaines (Visites à sem 6 et sem 8). A chaque visite : - cotation par le clinicien des symptômes par un score de 0 à 3 (prurit, démangeaisons, sensation de corps étranger, larmoiement et photophobie) et des signes cliniques (follicules, hyperhémie conjonctivale, papilles, KPS, blépharoptosis). - évaluation des symptômes par le patient sur une EVA de 10 cm.	Pas de distinction d'un critère principal de jugement. A Sem 4 : Analyse item par item des symptômes oculaires et des signes cliniques. Echelle Visuelle Analogique par le patient (EVA de 10 cm) A Sem 8 (n = 25 ; NAAGA = 13; cromoglycate = 12) : évolution des scores globaux (symptômes, signes par le clinicien et symptômes par le patient (EVA).	Pas de données chiffrées disponibles. A Sem 4 : Pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement sur les <u>symptômes et les signes d'allergie oculaire</u> évalués par le clinicien, <u>Evaluation par le patient (EVA)</u> : différence significative en faveur du NAAGA. 16 malades dans chaque groupe ont été jugés suffisamment améliorés et n'ont pas poursuivi l'étude. A Sem 8 : Résultats des traitements croisés : 12 patients sous NAAGA ont reçu ensuite le cromoglycate de sodium et 13 patients sous cromoglycate ont reçu ensuite le NAAGA. Le remplacement du cromoglycate par le NAAGA a été suivi d'une amélioration significative des symptômes et des signes oculaires et d'une nouvelle diminution mais non significative du score de l'échelle de l'EVA. Le remplacement du NAAGA par le cromoglycate a été suivi d'une amélioration supplémentaire significative des symptômes et des signes oculaires et mais pas de l'EVA.	Aucun effet indésirable n'a été observé.

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, conjonctivite 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 symptômes (gêne oculaire, larmoiement, photophobie, démangeaisons, sécrétions), Score total des signes oculaires (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
Gunduz K. : Ophthalmic Res 1996; 28: 80-7	<u>Evaluer l'efficacité et la tolérance du lodoxamide versus NAAGA dans le traitement des kératoconjunctivites printanières.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique. 60 jours	Lodoxamide 0,1 % (n=60, analysés= 50 à J7, 45 à J30, 38 à J60) N-acetyl-aspartyl glutamic acid (NAAGA) 4,9% (n=60, analysés= 48 à J7, 44 à J30 et 37 à J60) Patients analysés : ceux pour lesquels le traitement a été instillé correctement à J7, J30 et J60, et si ils ont été présents aux visites respectives. 1 goutte 4 fois/jour	Patients (2 ans et plus) avec antécédents de kératoconjunctivite printanière et signes cliniques et symptômes de kératoconjunctivite printanière. Wash out de 1 semaine. Arrêt de port de lentilles de contact pendant 14 jours afin de différencier entre kératoconjunctivite printanière et conjunctivites giganto-papillaires post port de lentilles de contact. J0 : examen clinique avec prise de la PIO et coloration par la fluorescéine. La sévérité des <u>signes</u> (papilles tarsiennes, fluo + et atteinte limbique) ainsi que celle des <u>symptômes</u> (prurit, larmoiement, photophobie) sont cotés de 0 à 3. J7, J30 et J60 : le même protocole est fait.	Score moyen pour chaque signe et symptôme à J0, J7, J30 et J60.	<u>Scores moyens des signes oculaires à J0, J7, J30 et J60 :</u> Papilles tarsales Lodoxamide : 2,3 ; 2,0 ; 1,7 ; 1,4 NAAGA : 2,3 ; 2,1 ; 2,0 ; 1,9 Colorations cornéennes Lodoxamide : 0,6 ; 0,5 ; 0,3 ; 0,3 NAAGA : 0,7 ; 0,7 ; 0,6 ; 0,6 Différence significative en faveur du lodoxamide à J30 et J60 Atteintes limbiques Lodoxamide : 1,0 ; 1,0 ; 0,8 ; 0,6 NAAGA : 1,0 ; 1,0 ; 1,0 ; 0,8 <u>Scores moyens des symptômes oculaires :</u> Photophobie Lodoxamide : 1,8 ; 1,7 ; 1,5 ; 1,2 NAAGA : 1,9 ; 1,8 ; 1,7 ; 1,6 Prurit Lodoxamide : 2,2 ; 2,0 ; 1,7 ; 1,5 NAAGA : 2,3 ; 2,3 ; 2,1 ; 2,0 Larmoiement Lodoxamide : 2,0 ; 1,5 ; 1,1 ; 0,9 NAAGA : 2,0 ; 1,7 ; 1,5 ; 1,4	Aucun événement indésirable grave.