



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.

OPATANOL, collyre en solution
Flacon de 5 ml

Laboratoire ALCON

Olopatadine

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

Olopatadine

1.2. Indication remboursable

Traitements des signes et symptômes oculaires des conjonctivites allergiques saisonnières.

1.3. Posologie

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans : 1 goutte deux fois par jour (à 8 heures d'intervalle). Le traitement peut être prolongé jusqu'à 4 mois, si nécessaire.

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'olopatadine a été comparée à un placebo dans 2 études réalisées chez des patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière. Dans l'une, après correction des résultats en fonction du taux de pollen par site, l'olopatadine a été significativement supérieure au placebo, après un minimum de 8 semaines de traitement, sur le pourcentage de visites de suivi sans symptômes de « démangeaison et rougeur oculaire » (27,72% versus 24,24%). Dans l'autre étude, après correction par le taux de pollen par site, une différence significative a été observée en faveur de l'olopatadine par rapport au placebo (larmes artificielles) lors de 5 visites sur 11 pour les démangeaisons et lors de 4 visites sur 11 pour la rougeur oculaire.

Par conséquent, l'effet de l'olopatadine par rapport au placebo peut être considéré comme faible.

Par ailleurs, l'olopatadine a été comparé au kétotifène (1 étude) et à la lévocabastine (1 étude). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces traitements.

Remarque :

L'interprétation des résultats et la mise en évidence d'une différence entre les traitements actifs ou entre le l'olopatadine 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 et de la multiplicité 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 par test cutané ou non), de critères d'évaluation (symptômes, % de visites sans symptômes, taux de répondeurs).

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 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 de l'olopatadine sur la réduction des démangeaisons et de la rougeur oculaire est faible par rapport celle observée 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 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
Laboratoire Alcon : étude 98-37	<u>Comparer l'olopatadine au placebo dans la prévention et la guérison des symptômes de conjonctivite allergique saisonnière.</u> Etude randomisée, double-aveugle, multicentrique. Minimum de 8 semaines de traitement jusqu'à soit les premières gelées soit un comptage de pollen d'herbe à poux =0 pendant au moins 3 jours consécutifs.	Olopatadine 0,1% (n=80, analysés=80) Placebo (n=79, analysés=79) Patients analysés : ceux ayant reçu le traitement 1 goutte 2 fois/j (6 à 8 h d'intervalle) dans chaque œil	Patients avec au moins 2 ans d'antécédents d'allergie oculaire, Prick test positif et "conjunctival antigen challenge" (CAC) positif à l'herbe à poux à l'entrée dans l'étude. Les patients étaient inclus aussi et préférentiellement sans symptômes actifs de démangeaison ou de rougeur oculaires. Screening/éligibilité : J0 Examen clinique à J7, J14, J28, J42, J56 Contacts téléphoniques à J21, J35 et J49 Visites supplémentaires si besoin par téléphone à J63, J77 et J91 ou examen clinique à J70, J84 et J98. Comptage pollinique.	% de visites avec un score =0 pour les démangeaisons et les rougeurs oculaire (jugement par le patient).	Démangeaisons + rougeur (% de visites sans symptômes) : Olopatadine : 27,72% +/- 31,03 Placebo : 24,24% +/- 27,78 Différence non significative entre les traitements. Une analyse complémentaire pour ajuster en fonction du taux de pollen dans les différents sites montre une différence significative : olopatadine supérieur au placebo sur les démangeaisons (p=0,0075) et les rougeurs (p=0,0413).	Pas d'événement indésirable grave relié à aucun des traitements. Effets oculaires liés au traitement : Olopatadine : démangeaisons (2,5%); hyperhémie (1,3%) et irritation (1,3%). prurit (2,5%), inconfort (1,3%) Aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté. L'olopatadine a été bien tolérée.

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
Abelson M.B. : Clin. Ther. 2003 ; 25 (3) : 931-47	<u>Comparer l'olopatadine au placebo dans la prévention et la guérison des symptômes oculaires et nasaux de la conjonctivite allergique saisonnière et de la rhinoconjonctivite.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique. 10 semaines	Olopadadine 0,1% (n=64, analysés=64) Placebo (larmes artificielles) (n=67, analysés=67) Patients analysés : ceux ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une visite de suivi 1 goutte 2 fois/j dans chaque œil	Patients avec antécédents d'allergie oculaire depuis au moins 2 ans, Prick test positif et "conjunctival antigen challenge" (CAC) à l'herbe à l'entrée de l'étude. Screening/éligibilité : J0 Examens cliniques : J7, J14, J28, J42, J56 Contacts téléphoniques : J21, J35, J49 et J63 Visite finale : J70 Comptage pollinique.	Démangeaisons et rougeur oculaires rapporté par le patient chaque semaine (score 0 à 5).	Evaluations à J0, J7, J21, J14, J21, J28, J35, J42, J49, J56, J63, J70 : Démangeaisons oculaires : Olopatadine : 1,59 ; 1,06 ; 1,19 ; 1,05 ; 1,02 ; 0,88 ; 0,97 ; 0,95 ; 0,81 ; 0,69 ; 0,55 Placebo : 1,70 ; 1,58 ; 1,19 ; 1,30 ; 1,16 ; 1,43 ; 1,28 ; 1,12 ; 1,09 ; 1,15 ; 1,00 Rougeur oculaire : Olopatadine : 1,25 ; 0,69 ; 0,75 ; 0,66 ; 0,67 ; 0,69 ; 0,63 ; 0,67 ; 0,59 ; 0,42 ; 0,38 Placebo : 1,40 ; 1,03 ; 1,22 ; 0,98 ; 1,07 ; 1,01 ; 1,16 ; 0,96 ; 0,85 ; 0,82 ; 0,72 A chaque visite, le score de démangeaisons et de rougeur oculaire a été plus faible dans le groupe olopatadine. La différence a été significative (p<0,05) à J7, J14, J35, J63, J70 pour les démangeaisons et à J14, J28, J42 et J63 pour la rougeur oculaire, après correction en fonction du taux de pollen par site.	Les événements indésirables liés au traitements ont été peu fréquents, ils ont été légers. 14,9% des patients sous placebo (10/67) ont eu des sensations de brûlure ou de picotements, aucun de ces effets n'a été observé dans le groupe olopatadine. Le traitement a été bien toléré sur le plan systémique.

1er auteur	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
Ganz M. : Adv. Ther. 2003; 20 (2): 79-91	<u>Efficacité, tolérance et confort du kétotifène 0,025% vs olopatadine 0,1%.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, monocentrique. 3 semaines	Olopatadine 0,1% (n=34, analysés=34) Kétotifène 0,025% (n=32, analysés=32) 1 goutte 2 fois/jour dans chaque œil	Patients avec conjonctivite allergique saisonnière présentant les signes et symptômes d'allergie oculaire dont le prurit avec un score d'au moins 2 (échelle de 0 à 5). A J0, une infirmière instille les traitements et demande au patient d'évaluer le confort du traitement sur une échelle de 0 à 4. Visite de suivi à 5-8 jours et fin d'étude à 21-24 jours : le patient est interrogé à nouveau sur le confort du traitement depuis la 1ère visite + examen médical (hyperhémie, chemosis, gonflement des paupières, sécrétions muqueuses) + évaluation par le patient du prurit et du larmoiement + appréciation globale de l'efficacité (échelle de 0 = excellent à 4 = aggravation).	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) : Kétotifène : 72% Olopatadine : 54% (NS)	1 effet indésirable grave dû à l'inconfort du traitement a conduit un patient sous olopatadine à arrêter l'étude. Les autres effets indésirables observés ont été des brûlures et des picotements chez 2 patients sous kétotifène et 3 patients sous olopatadine. Des maux de tête ont été observés chez 1 patient sous kétotifène et 2 patients sous olopatadine.

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
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	Olopadadine 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 oeil 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.