



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.

TILAVIST, collyre
Flacon de 3 ml

Laboratoire AVENTIS

Nédocromil

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

Nédocromil

1.2. Indication remboursable

Conjonctivites allergiques.

1.3. Posologie

Adultes et enfants de plus de 6 ans : 1 goutte dans chaque œil 2 à 4 fois par jour.

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. 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 nedocromil a été comparé à un placebo dans 7 études réalisées chez des patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière.

Parmi ces études, 2 d'entre elles n'ont pas montré de différence significative entre le nedocromil et le placebo ni sur la réduction de la sévérité des symptômes et des signes cliniques ni en termes d'appréciation globale de l'efficacité du traitement.

Dans 2 études réalisées selon le même protocole et dont les résultats ont été regroupés, le nedocromil n'a pas été différent du placebo sur la somme des scores des symptômes (seule une différence significative en faveur du nedocromil a été observée sur le prurit). Par contre, lorsque l'appréciation globale du traitement par le clinicien ou le patient a été faite, le nedocromil a été jugé supérieur au placebo.

Dans 1 étude, le nedocromil s'est montré supérieur au placebo sur l'amélioration de la symptomatologie et des signes cliniques mais n'a pas été différent du placebo pour l'appréciation globale de l'efficacité par le patient et par le clinicien. Le nedocromil a réduit de façon modeste le score des différents symptômes étudiés. Dans 2 autres études réalisées selon le même protocole et dont les résultats ont été regroupés, le nedocromil a diminué les symptômes dans une moindre mesure mais avec une différence significative par rapport au placebo. Une différence significative en faveur du nedocromil a été aussi observée pour l'appréciation globale de l'efficacité par le patient ou le clinicien.

Par ailleurs, le nedocromil a été comparé au cromoglycate de sodium et au placebo dans 1 étude chez des patients ayant une conjonctivite allergique saisonnière. Cependant, il ne peut être tiré aucune conclusion dans la mesure où l'analyse statistique des résultats a porté uniquement sur la comparaison avec le placebo.

Remarque :

L'interprétation des résultats et la mise en évidence d'une différence entre les traitements actifs ou entre le nedocromil 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 temps d'évaluation et dans certaines études de l'absence de concordance entre l'effet sur les symptômes et l'appréciation globale de l'efficacité du traitement.

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 ou signes cliniques évalués individuellement ou par un score composite, taux de réponders, appréciation globale du traitement), de déroulement du protocole (prise en compte ou non des comptages polliniques au cours du temps), 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

Une sensation de brûlure, de picotement à l'instillation et un goût amer ont été principalement observés dans les 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

Les résultats des études ne sont pas homogènes. Dans les études montrant une supériorité du nedocromil par rapport au placebo (3 études sur 7), le nedocromil a diminué de façon modeste la sévérité des symptômes et signes cliniques de la conjonctivite allergique. Cette quantité d'effet peut être considérée comme faible à lorsqu'on la compare à celle observée sous placebo. Par ailleurs, le nedocromil n'a pas été différent du cromoglycate de sodium sur la réduction des symptômes et l'appréciation globale de l'efficacité par le clinicien ou le patient. Des effets indésirables locaux (sensation de brûlure oculaire à l'instillation, goût amer) 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 : Tableau 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
Blumenthal M. : American Journal of Ophthalmology 1992; 113: 56-63	<u>Evaluer l'efficacité et la tolérance du nédocromil versus placebo dans la conjonctivite allergique.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique. 8 semaines	Nédocromil 2% (n=69, analysés=69) Placebo (n=71, analysés=71) 1 goutte 2 fois/jour	Patients (12 à 62 ans) avec antécédents de conjonctivite allergique saisonnière nécessitant un traitement continu les précédentes saisons polliniques, test cutané positif (au moins 2+) à l'herbe à poux. Détermination, avant randomisation, de l'état initial des patients pendant 1 semaine : auto-évaluation quotidienne des symptômes. Visite clinique à Sem. 1, 3, 5 et 8 : - A partir des carnets d'auto-évaluation, évaluation de la sévérité des <u>symptômes</u> (prurit, sensation de brûlure, larmoiement, rougeur, sécrétions, sensation de corps étranger, photophobie) chacun cotés de 0 à 4. - Examen clinique et évaluation des <u>signes</u> (oedème conjonctival, injection conjonctivale, larmoiement, appréciation générale de la sévérité de la conjonctivite) sur une échelle de 0 à 4. - <u>appréciation globale de l'efficacité par le clinicien et le patient</u> (symptômes contrôlés, en grande partie contrôlés, modérément contrôlés, faiblement contrôlés, non contrôlés) Comptage pollinique quotidien (herbe à poux) : pic pollinique pendant 3 semaines de la période de traitement. Les résultats des 5 centres ont été regroupés en tenant compte pour chaque patient de la différence des scores entre le pic pollinique (variable d'une région à l'autre) et l'état initial.	Somme des scores des différents symptômes.	Sur les 140 patients inclus, 8 ont abandonné l'étude prématurément : violation du protocole pour 1 patient sous placebo, autre pathologie pour 4 patients sous nédocromil, non-observance pour 1 patient sous nédocromil, inefficacité pour 1 patient sous placebo, 1 perdu de vue sous nédocromil). Somme des scores des symptômes : Pas de différence significative sur la somme des scores des symptômes. Différence significative en faveur du nédocromil uniquement pour le prurit (p<0,04). Appréciation globale du traitement (symptômes contrôlés ou en majorité contrôlée) : Par le clinicien : Nédocromil : 55% Placebo : 32 % (p<0,004) Par le patient : Nédocromil : 52% Placebo : 37% (p<0,03)	86% des patients sous nédocromil et 82% des patients sous placebo ont rapporté des événements indésirables. Principalement : - sensation de brûlure après l'instillation (12% nédocromil, 7% placebo) - picotements (10% nédocromil, 3% placebo) - goût déplaisant (13% nédocromil, 0% 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
Blumenthal M. : Ocular Immunology and Inflammation 2000; 8 (3): 159-67	<u>Evaluer l'efficacité et la tolérance du nédocromil versus placebo dans la conjonctivite allergique.</u> Analyse combinée de 2 études (réalisées en 1987 dont une est la réf Blumenthal, 1992) randomisées, en double-aveugle, multicentriques. 8 semaines	Nédocromil 2% (n=127, analysés=125) Placebo (n=134, analysés=134) Patients analysés : ceux ayant terminé l'étude 1 goutte 2 fois/jour	Patients (12 à 65 ans) avec antécédents de conjonctivite allergique saisonnière nécessitant un traitement continu les précédentes saisons polliniques, test cutané positif (au moins 2+) à l'herbe à poux. Détermination, avant randomisation, de l'état initial des patients pendant 1 semaine : carnets d'auto-évaluation quotidienne des symptômes. Visite clinique à Sem. 1, 3, 5 et 8 : - A partir des carnets d'auto-évaluation, évaluation de la sévérité des symptômes (prurit, sensation de brûlure, larmoiement, rougeur, sécrétions, sensation de corps étranger, photophobie) chacun cotés de 0 à 4 et consommation de larmes artificielles (seul traitement concomitant autorisé) - Examen clinique et évaluation des signes (oedème conjonctival, injection conjonctivale, larmoiement, appréciation générale de la sévérité de la conjonctivite) sur une échelle de 0 à 4. - appréciation globale de l'efficacité par le clinicien et le patient (1=symptômes contrôlés, 2=en grande partie contrôlés, 3=modérément contrôlés, 4=faiblement contrôlés, 5=non contrôlés) Comptage pollinique quotidien (herbe à poux) : pic pollinique pendant les 3 premières semaines de la période de traitement.	Somme des scores des différents symptômes.	Sur les 261 patients inclus, 9 ont abandonné l'étude prématurément : violation du protocole, autre pathologie, non-observance, inefficacité ou perdu de vue. A l'entrée dans l'étude, les symptômes étaient significativement plus importants dans le groupe nédocromil en particulier le prurit. Somme des scores de tous les symptômes (à J0 et pic pollinique 1 semaine après le début du traitement) : Nédocromil : 2,93 ; 2,66 Placebo : 2,51 ; 2,82 (p=0,031 vs nédocromil) Score de prurit : Nédocromil : 1,41 ; 1,28 Placebo : 1,21 ; 1,38 (p=0,018 vs nédocromil) Score des autres symptômes : Nédocromil : 1,52 ; 1,38 Placebo : 1,30 ; 1,43 (NS vs nédocromil) Aggravation des symptômes chez les patients sous placebo	Pas de résultats de tolérance.

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
Melamed M.D. : Annals of Allergy 1994 Jul; 73: 57-66	<u>Evaluer l'efficacité et la tolérance du nédocromil versus placebo dans la conjonctivite allergique.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique. 8 semaines	Nédocromil 2% (n=43) Placebo (n=43) 1 goutte 2 fois/jour	Patients (12 à 60 ans) avec antécédents de conjonctivite allergique saisonnière nécessitant un traitement continu les précédentes saisons polliniques, test cutané positif (au moins 2+) à l'herbe à poux. Détermination, avant randomisation, de l'état initial des patients pendant 1 semaine. Visite clinique à Sem. 1, 3, 5 et 8 : - A partir des carnets d'auto-évaluation, <u>sévérité des symptômes</u> (prurit, sensation de brûlure, larmoiement, rougeur, sécrétions, sensation de corps étranger, photophobie) chacun cotés de 0 à 4 et consommation de larmes artificielles (seul traitement concomitant autorisé) - Examen clinique et évaluation des <u>signes</u> (oedème conjonctival, injection conjonctivale, larmoiement, appréciation générale de la sévérité de la conjonctivite) sur une échelle de 0 à 4. - <u>appréciation globale de l'efficacité par le clinicien</u> et le patient (1=symptômes contrôlés, 2=en grande partie contrôlés, 3=modérément contrôlés, 4=faiblement contrôlés, 5=non contrôlés) Comptage pollinique quotidien (herbe à poux) : <u>pic pollinique pendant les 3 premières semaines de la période de traitement</u> . Les résultats des différents centres ont été regroupés en tenant compte pour chaque patient de la différence des scores entre le pic pollinique (variable d'une région à l'autre) et l'état initial.	Somme des scores des différents symptômes.	Sur 86 patients inclus, 85 ont été analysés pour l'efficacité. 6 patients n'ont pas terminé l'étude (éternuement sévère avec saignement du nez, autre pathologie, intolérance, aggravation de l'allergie et de l'asthme, 1 événement cardiaque (placebo). Score total des symptômes à partir des carnets d'auto-évaluation (état initial et pendant le pic pollinique à Sem. 1, 2, 3 et 4) : Nédocromil : 1,15 ; 1,07 ; 1,12 ; 0,94 ; 0,82 Placebo : 1,13 ; 1,48 ; 1,41 ; 1,34 ; 1,11 Prurit : Nédocromil : 1,14 ; 1,15 ; 1,14 ; 1,06 ; 0,91 Placebo : 1,18 ; 1,62 ; 1,48 ; 1,41 ; 1,13 Brûlure oculaire : Nédocromil : 0,80 ; 0,83 ; 0,84 ; 0,81 ; 0,57 Placebo : 0,74 ; 0,93 ; 0,89 ; 0,86 ; 0,79 Larmoiement : Nédocromil : 0,80 ; 0,76 ; 0,71 ; 0,66 ; 0,53 Placebo : 0,82 ; 1,09 ; 1,08 ; 1,01 ; 0,75 Différence significative en faveur du Nédocromil pendant le pic pollinique vs placebo pour le score total des symptômes (p=0,004), le prurit (p=0,001), le larmoiement (p=0,01). Appréciation globale de l'efficacité (jugée très efficace ou modérément efficace) : Par le patient : 46% nédocromil vs 21% Par le clinicien : 61% nédocromil vs 36% Différences significatives	53% des patients sous Nédocromil et 33% sous placebo ont rapporté des événements indésirables. Principalement : -brûlure oculaire (18% sous Nédocromil et 21% sous placebo) -goût déplaisant (21% sous Nédocromil et aucun sous 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
Melamed M.D. : Allergy and Asthma 1994 Jul-Aug; 21 (4): 235-9	<u>Evaluer l'efficacité et la tolérance du nédocromil versus placebo dans la conjonctivite allergique.</u> Analyse combinée de 2 études (1986 dont une est la réf. Melamed, 1994) randomisées, en double-aveugle, multicentrique. 8 semaines	Nédocromil 2% (n=95, analysés= 92 pour les carnets d'auto-évaluation (patients ayant reçu le traitement pendant au moins la moitié des jours de pic pollinique + données indisponibles pour 1 patient), 94 pour les examens cliniques) Placebo (n=96, analysés= 93 pour les carnets d'auto-évaluation (patients ayant reçu le traitement pendant au moins la moitié des jours de pic pollinique) et 95 pour les examens cliniques (données incomplètes ou indisponibles pour 1 patient) 1 goutte 2 fois/jour	Patients (12 à 65 ans) avec antécédents de conjonctivite allergique saisonnière nécessitant un traitement continu les précédentes saisons polliniques, test cutané positif (au moins 2+) à l'herbe à poux. Détermination, avant randomisation, de l'état initial des patients pendant 1 semaine . Visite clinique à Sem. 1, 3, 5 et 8 : - A partir des carnets d'auto-évaluation, sévérité des <u>symptômes</u> (prurit, sensation de brûlure, larmoiement, rougeur, sécrétions, sensation de corps étranger, photophobie) chacun cotés de 0 à 4 et consommation de larmes artificielles (seul traitement concomitant autorisé) - Examen clinique et évaluation des <u>signes</u> (oedème conjonctival, injection conjonctivale, larmoiement, appréciation générale de la sévérité de la conjonctivite) sur une échelle de 0 à 4. - <u>appréciation globale de l'efficacité par le clinicien et le patient</u> (1=symptômes contrôlés, 2=en grande partie contrôlés, 3=modérément contrôlés, 4=faiblement contrôlés, 5=non contrôlés) Comptage pollinique quotidien (herbe à poux) : pic pollinique pendant les 3 premières semaines de la période de traitement pour les centres de la réf. Melamed (1994) et les 2 premières semaines pour les autres centres. Le comptage est passé de 250 grains/m ³ à 800 grains/m ³ pendant le pic pollinique. Les résultats des différents centres ont été regroupés en tenant compte pour chaque patient de la différence des scores entre le pic pollinique (variable d'une région à l'autre) et l'état initial.	Somme des scores des différents symptômes.	Sur les 191 patients inclus, 13 patients ont abandonné l'étude prématurément : violation de protocole (2 sous nédocromil, 2 sous placebo), autres pathologies (2 sous nédocromil, 4 sous placebo), non-observance (2 sous nédocromil), raison personnelle (1 sous placebo) Score total des symptômes à partir des carnets d'auto-évaluation (état initial et moyenne pendant le pic pollinique) : Nédocromil : 4,48 ; 3,95 Placebo : 4,56 ; 4,92 (p=0,005) Différence significative en faveur du nédocromil pour les scores de prurit (p=0,005), larmoiement (p=0,044) et l'ensemble des autres symptômes (p<0,001). Appréciation globale de l'efficacité (jugée très efficace ou modérément efficace) : Par le patient : 44,6% nédocromil vs 22,1% placebo Par le clinicien : 59,8% nédocromil vs 37,9% placebo Différences significatives	Pas de données précises dans l'article. "Pas d'événement indésirable grave rapporté au cours de 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
Stockwell A. : European Journal of ophthalmology 1994; 4 (1): 19-23	<u>Comparaison de l'efficacité du nédocromil à celle du placebo dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique. 4 semaines	Nédocromil 2% (n=?, analysés=32) Placebo (n=?, analysés=32) 1 goutte 4 fois/jour	Patients avec conjonctivite allergique saisonnière confirmée par diagnostic à la lampe à fente et ayant des symptômes cotés 1 ou plus (score de 0 à 4). Examen clinique à l'entrée : -sévérité des symptômes (prurit, douleur, sensation de corps étranger, photophobie, blépharospasme, larmoiement, rougeur) cotée de 0 à 4 et -appréciation sur l'état général de l'œil -signes cliniques : conjonctive inter-palpébrale, tarse, cornée Visites à Sem. 1 et Sem. 4. Carnets <u>d'auto-évaluation quotidienne</u> : ont été évalués pendant 2 périodes de fort comptage pollinique (du 25 juin au 1er juillet avec 160 grains/mm ³ et du 25 juin au 1er juillet avec 249 grains/mm ³) Comptage pollinique quotidien.	Pas de distinction d'un critère principal de jugement.	Sévérité des symptômes évaluée par le patient (25 juin au 9 juillet et 25 juin au 1er juillet) : Etat général de l'œil : Nédocromil : 0,83 ; 1,18 Placebo : 1,15 (NS) ; 1,70 (p<0,05) Prurit : Nédocromil : 0,84 ; 1,12 Placebo : 1,23 (NS) ; 1,78 (p<0,05) Douleur : Nédocromil : 0,47 ; 0,72 Placebo : 0,96 (p<0,05) ; 1,42 (p<0,05) Sensation de corps étranger : Nédocromil : 0,26 ; 0,46 Placebo : 0,48 (NS) ; 1,26 (NS) Larmoiement : Nédocromil : 0,60 ; 0,85 Placebo : 0,93 (NS) ; 1,26 (NS) Photophobie : Nédocromil : 0,17 ; 0,30 Placebo : 0,46 (NS) ; 1,74 (NS) Pas de différence significative sur les signes cliniques. Appréciation globale de l'efficacité : Nédocromil : 40% de patients avec symptômes complètement contrôlés. 36% modérément contrôlés, 8% faiblement contrôlés et 16% non contrôlés. Placebo : 36% avec symptômes contrôlés, 23% modérément contrôlés, 10% faiblement contrôlés et 37% non contrôlés. <u>Pas de différence significative</u> entre les groupes.	Sensation de picotement chez 5 patients sous nédocromil et 2 patients sous placebo. Goût amer chez 4 patients sous nédocromil et aucun sous placebo. Ces patients n'ont pas arrêté leur traitement suite à ces effets secondaires.

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
Leino M. : Clinical and experimental allergy 1992; 22: 929-32	<u>Efficacité, tolérance du cromoglycate de sodium versus nédocromil et placebo dans la conjonctivite allergique.</u> Etude randomisée, en double aveugle, double placebo. 4 semaines	Nédocromil +placebo (n=?, analysés=64) 1 goutte 2 fois par jour +1 goutte 2 fois par jour Cromoglycate de sodium 2% (n=?, analysés=64) 1 goutte 4 fois par jour Placebo (n=?, analysés=62) 1 goutte 4 fois par jour	Patients allergiques au bouleau. Auto-évaluation quotidienne par le patient. Examen clinique après 2 et 4 semaines de traitement.	Sévérité des symptômes (0 à 4) en saison pollinique à 2 et 4 semaines de traitement	Démangeaisons, photophobie et sensation de corps étranger : différence significative en faveur du nédocromil vs placebo (p<0.05) et en faveur du cromoglycate vs placebo (p<0.001)	Bonne tolérance sans différence entre les groupes.

