



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 janvier 2019

*chlorhydrate d'épinastine*

### PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution

B/1, flacon de 5 ml (CIP : 34009 362 265 3 1)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS

Code ATC	<b>S01GX10 (médicaments ophtalmiques ; décongestionnants et antiallergiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure par reconnaissance mutuelle) : 16/07/2003
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 S            Organe sensoriels S01        Médicaments ophtalmologiques S01G      Décongestionnants et antiallergiques S01GX     Autres antiallergiques S01GX10  Epinastine

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 18 mars 2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20 novembre 2013, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution restait modéré dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 18 octobre 2012 au 31 octobre 2017). Trois nouveaux signaux ont été identifiés au cours de cette

période parmi lesquels des signaux de réaction d'hypersensibilité et de gonflement de l'œil qui ont été confirmés et un signal de pression artérielle augmentée qui a été réfuté.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité PURIVIST est estimé à 2 440.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique<sup>1</sup>

La stratégie thérapeutique de la conjonctivite allergique saisonnière repose en premier lieu sur l'identification et l'éviction de l'allergène responsable. En cas d'impossibilité d'éviction de l'allergène, des traitements symptomatiques seront instaurés avec dans un premier temps l'administration de larmes artificielles ou de solutions de lavage oculaire permettant d'éliminer allergènes et médiateurs inflammatoires.

Les anti-H1 généraux ou locaux et les antidégranulants mastocytaires sont à privilégier dans la prise en charge des épisodes aigus et dans le traitement de fond de la pathologie en l'absence d'efficacité suffisante des consignes d'éviction et de lavage. Sur les traitements au long cours, les traitements topiques sans conservateur sont privilégiés au mieux pour éviter une toxicité surajoutée sur la surface oculaire. Dans les rares cas de forme plus sévère où ces traitements ne sont pas suffisants, l'instillation de corticoïdes en cure courte pourra être réalisée.

Il est à noter que la spécialité PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution en flacon multi-dose contient du chlorure de benzalkonium en tant que conservateur.

Dans sa recommandation de 2009<sup>2</sup>, rappelée par l'European Glaucoma Society (2014), l'EMA a conclu à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

En 2017, l'EMA a précisé les points suivants concernant l'utilisation spécifique du chlorure de benzalkonium<sup>3,4</sup>.

- « Sur le plan clinique, le chlorure de benzalkonium peut provoquer une irritation oculaire et est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Le chlorure de benzalkonium présent dans les gouttes oculaires peut également provoquer une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcéraire toxique, en particulier lors d'une utilisation fréquente ou prolongée ou dans des conditions où la cornée est fragilisée. Cependant, la revue des études cliniques spécifiques (groupe ad hoc du CHMP sur les agents de conservation dans les collyres, 2009<sup>5</sup>) n'a pas permis de mettre en évidence une toxicité constante liée au chlorure de benzalkonium. Certaines études cliniques ont montré que le chlorure de benzalkonium pouvait augmenter l'inflammation de la conjonctive et affecter la cornée, mais ces résultats n'étaient pas cohérents

<sup>1</sup> Société française d'ophtalmologie. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Rapport 2015 : Surface oculaire. 2015 ; 649-654

<sup>2</sup> European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)

<sup>3</sup> EMA. Questions and answers on benzalkonium chloride used as an excipient in medicinal products for human use. Octobre 2017

<sup>4</sup> EMA. Benzalkonium chloride used as an excipient. Octobre 2017

<sup>5</sup> EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use (EMA/622721/2009).

d'une étude à l'autre. Par mesure de précaution, lors d'une utilisation à long terme (par exemple chez les patients atteints de glaucome) et dans les sous-populations présentant un larmoiement anormal et/ou des atteintes de la surface oculaire, des formulations avec d'autres conservateurs ou sans conservateurs ont été proposées ;

[...]

- bien que certains rapports indiquent une incidence accrue des effets indésirables après l'utilisation à long terme de médicaments contenant du chlorure de benzalkonium en tant que conservateur, il est impossible de spécifier une limite de tolérance pour la population générale des patients ;
- en cas de présence dans des médicaments, la concentration en chlorure de benzalkonium est optimisée afin que la quantité minimale suffisante soit présente pour se conformer au test d'efficacité de la conservation antimicrobienne de la Pharmacopée Européenne. »

En cas d'utilisation à long terme de PURIVIST (durée maximale recommandée par le RCP jusqu'à 8 semaines), d'autres collyres antiallergiques sans conservateur sont disponibles et sont donc à privilégier.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 novembre 2013, la place de PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 novembre 2013 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les symptômes de la conjonctivite allergique sont habituellement légers à modérés. Cette affection peut parfois entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ La spécialité PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives disponibles dans le traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières.
- ▶ PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution est un traitement de deuxième intention en l'absence d'efficacité suffisante des consignes d'éviction de l'allergène et des solutions de lavage.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution reste modéré dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

#### ▶ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

20 novembre 2013

**PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution**

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 362 265 3-1)

Laboratoire ALLERGAN FRANCE SAS

DCI	Chlorhydrate d'épinastine
Code ATC (2012)	S01GX10 (médicaments ophtalmiques ; décongestionnants et antiallergiques)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b>« Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date de l'AMM initiale (reconnaissance mutuelle) : 16/07/2003
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 S S01 S01G S01GX S01GX10	Organe sensoriels Médicaments ophtalmologiques Décongestionnants et antiallergiques Autres antiallergiques Epinastine
----------------	--	---

## 02 CONTEXTE

---

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 18/03/2009 par tacite reconduction.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières ».

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19 octobre 2011 au 18 octobre 2012) qui ne montrent pas de nouveau signal.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

## 04.3 Données de prescription

Le faible nombre de prescription enregistré dans le panel de prescription IMS (cumul mobile annuel été 2013) ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières, ainsi que ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière réévaluation par la Commission le 15 février 2006, la place du chlorhydrate d'épinastine dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 février 2006 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu

- ▀ La conjonctivite allergique n'est pas une maladie grave mais peut altérer de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables dans l'indication est moyen.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PURIVIST 0,5 mg/ml, collyre en solution reste modéré dans l'indication de l'AMM.**

## 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

**▀ Taux de remboursement proposé : 30 %**

### **▀ Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS

15 février 2006

Spécialité examinée suite à l'avis du 19 octobre 2005 relatif à la réévaluation du service médical rendu des collyres antiallergiques, en application de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale.

**PURIVIST, collyre en solution**

**Boîte de 1 flacon de 5 ml**

**Laboratoires ALLERGAN France S.A.S.**

Chlorhydrate d'épinastine

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

Chlorhydrate d'épinastine

### 1.2. Indication

Traitement symptomatique des conjonctivites allergiques saisonnières.

### 1.3. Posologie

Adulte : 1 goutte 2 fois par jour pendant toute la durée des symptômes (pas de données d'utilisation au-delà de 8 semaines).

Adolescents (12 ans et plus) et sujet âgé : même posologie que l'adulte.

## 2. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études ont comparé l'épinastine 0,05 % à la lévocabastine 0,05 % chez des patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière dans des conditions environnementales réelles.

### **Etude 1**

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance.

Méthodologie : étude de non-infériorité épinastine versus lévocabastine, multicentrique, randomisée en double aveugle. Durée : 8 semaines.

Patients : 298 patients âgés de 9 ans et plus, avec antécédents de conjonctivite ou rhino-conjonctivite allergique saisonnière au cours des 2 dernières années et Prick-test positif au cours de 2 dernières années, sélectionnés après test de provocation de la conjonctivite.

Cet étude a comporté 3 bras : Epinastine : N = 118, lévocabastine : N = 118, excipient : N= 62

Traitement : 1 goutte dans chaque œil 2 fois par jour pendant 8 semaines.

Critère principal de jugement : prurit oculaire diurne le plus important (recueil de l'information 3 fois par jour, avec le score suivant : 0 = absent, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère, 4 = extrêmement sévère) : médiane et moyenne des scores sur la période de 2 semaines correspondant au pic de pollen patient par patient.

Test de supériorité dans les comparaisons épinastine versus excipient et lévocabastine versus excipient.

Test de non-infériorité dans la comparaison épinastine versus lévocabastine : l'épinastine était considérée non-inférieure à la lévocabastine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence était  $<0,4$ .

## Résultats :

### ➤ **Efficacité**

Le score médian de prurit oculaire diurne le plus important est respectivement de 0,45, 0,60 et 0,85 dans les groupes épinastine, lévocabastine et excipient. L'analyse statistique de la comparaison entre les traitements montre une non-infériorité de l'épinastine par rapport à la lévocabastine. A noter que ceci ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'épinastine dans la mesure où, dans cette étude, la lévocabastine ne s'est pas montrée supérieure à l'excipient.

L'analyse portant sur le score moyen confirme ces résultats.

### ➤ **Tolérance**

Les effets indésirables liés au traitement ont été observés chez 2,5 % des patients traités par épinastine et chez 1,7 % des patients traités par lévocabastine.

Il a été observé 1 cas de d'écoulement oculaire avec blépharoptose et sensation de brûlure nécessitant l'arrêt du traitement par épinastine.

## **Etude 2**

Objectif : évaluer la tolérance.

Méthodologie : étude multicentrique, en double aveugle, épinastine vs lévocabastine. Durée : 6 semaines.

Patients : 257 patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière confirmée au cours de l'année précédente, avec diamètre de réaction au Prick-test (pollen)  $\geq 3$  mm et symptômes de conjonctivite allergique (score total  $\geq 3$ ).

Epinastine : N = 170, lévocabastine : N = 87.

Traitement : 1 goutte dans chaque oeil 2 fois par jour pendant 6 semaines.

Critère principal de jugement :

- **Tolérance globale** jugée après 6 semaines de traitement par le patient et par l'investigateur sur la base de la sévérité des symptômes de prurit, larmoiement, sensation de corps étranger, brûlure, mauvais goût, céphalée, somnolence, fatigue et bouche sèche), sur une échelle de score de 4 points (0 = absence d'effets indésirables, 1 = effets indésirables légers, 2 = modérés, 3 = sévères).

Critère secondaire de tolérance :

- Tolérance globale jugée sur 3 visites (jours 7, 14 et 28) par le patient et par l'investigateur, 5 minutes après instillation du collyre, sur une échelle de score de 4 points (0 = absence d'effets indésirables, 1 = effets indésirables légers, 2 = modérés, 3 = sévères).
- Intensité et fréquence des effets indésirables liés au traitement : brûlure, mauvais goût, céphalée, somnolence, fatigue, bouche sèche.

Critères secondaires d'efficacité :

- **Efficacité globale** évaluée après 6 semaines de traitement par le sujet et l'investigateur : échelle de score de 4 points (0 = excellente/très bonne, 1 = bonne, 2 = modérée, 3 = mauvaise).
- Sévérité des symptômes de **prurit, larmoiement, sensation de corps étranger** évaluée par le patient avec une échelle de score de 4 points (0 = absent, 1 = léger, 2

= modéré, 3 = sévère) : moyenne de la somme des scores de ces symptômes sur les 4 visites (jours 7, 14, 28 et 42).

## Résultats:

### ➤ Efficacité

Efficacité globale :

Efficacité jugée :	INVESTIGATEUR		PATIENT	
	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85
Excellente /Très bonne	55 %	35 %	53 %	34 %
Bonne	13 %	25 %	15 %	28 %
Modérée	14 %	16 %	13 %	21 %
Mauvaise	17 %	24 %	18 %	16 %
Valeur manquantes	1 %	0 %	1 %	0 %
Taux de répondeurs*	68 %	60 %	68 %	62 %
Ratio (%)	115		110	
IC 95 %	[94 ; 139]		[91 ; 133]	

\* Taux de répondeurs : efficacité jugée excellente/très bonne ou bonne

Score des symptômes oculaires (prurit, larmoiement, sensation de corps étranger) :

Moyenne de la somme des scores (somme sur 12 points)	Epinastine N = 165	Lévocabastine N = 85
J0	5,2 ± 1,7	5,0 ± 1,7
J7	2,5 ± 2,0	2,8 ± 1,5
J14	1,9 ± 2,0	2,2 ± 1,6
J28	1,7 ± 1,9	1,9 ± 1,6
J42	1,5 ± 2,0	1,9 ± 1,6
Moyenne J7 à J42	<b>1,9 ± 1,8</b>	<b>2,2 ± 1,3</b>
Réduction par rapport à J0	3,3 (S)	2,8

Moyennes des scores (sur 4 points)	PRURIT		LARMOIEMENT		SENSATION DE CORPS ETRANGER	
	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85	Epinastine N = 168	Lévocabastine N = 85
J0	2,8	2,06	1,34	1,19	1,74	1,79
J7	1,04	1,25	0,68	0,69	0,76	0,84
J14	0,79	0,94	0,54	0,58	0,57	0,68
J28	0,74	0,85	0,47	0,51	0,51	0,54
J42	0,60	0,84	0,46	0,52	0,48	0,55
Moyenne J7-J42	0,97 (S)	0,79	0,54	0,57	0,58	0,65

### Conclusion :

Dans le groupe épinastine, l'efficacité globale a été jugée excellente/très bonne ou bonne dans 68 % des cas par l'investigateur et dans 68 % des cas par le patient contre 60 % et 62 % des cas respectivement dans le groupe lévocabastine.

Une différence statistiquement significative de 0,5 point (sur une échelle de 12 points) en faveur de l'épinastine a été observée sur la réduction des symptômes. Cette différence intervient essentiellement sur le symptôme « prurit ». Toutefois, cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

#### ➤ **Tolérance**

La tolérance globale (critère principal) évaluée après 6 semaines de traitement a été jugée comme « très bonne » ou « bonne » par 93,5 % des patients traités par épinastine et par 92 % des patients traités par lévocabastine. Un résultat identique a été obtenu lorsque la tolérance globale a été évaluée par l'investigateur. Des pourcentages du même ordre ont été observés sur toute la durée du traitement pour les deux traitements.

Parmi les effets indésirables associés au traitement, les brûlures oculaires d'intensité légère, faisant suite à l'instillation du collyre, ont été les plus fréquentes. Celles-ci ont été rapportées chez 21,8 à 31,2 % des patients sur l'ensemble des visites dans le groupe épinastine et chez 29,9 à 40 % des patients dans le groupe lévocabastine.

Les autres effets indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 7,1 % des patients traités par épinastine et chez 10,3 % des patients traités par lévocabastine.

On note parmi les effets indésirables peu sévères liés au traitement par épinastine des céphalées (9/170 soit 5,3 % contre 1/87 soit 1,1 % pour la lévocabastine), des douleurs oculaires (2/170), un prurit (2/170). Dans le groupe traité par lévocabastine, ont été observés le plus fréquemment une vision double (3/87) et des symptômes pseudo-grippaux (2/87).

Des effets indésirables sévères ont entraîné la sortie d'étude de 4 patients dans le groupe épinastine : réaction allergique (1 cas), sensation de brûlure sévère (1 cas), céphalées (2 cas). Dans le groupe lévocabastine : 1 cas d'angine de poitrine.

### **2.1. Conclusion**

Les études fournies n'ont pas montré de différence entre l'épinastine et la lévocabastine en termes d'efficacité. A noter que la quantité d'effet du produit est faible.

## **3. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **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**

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.