



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 janvier 2019

*olopatadine*

### OPATANOL 1 mg/ml, collyre en solution

B/1, flacon de 5 ml (CIP : 34009 359 897 2 7)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

Code ATC	<b>S01GX09 (antiallergiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication concernée	<b>« Traitement des signes et symptômes oculaires des conjonctivites allergiques saisonnières. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 mai 2002 L'AMM est associée à un PGR. Rectificatifs d'AMM en date du 19 mars 2013, du 24 octobre 2013 et du 6 avril 2017 modifiant les rubriques suivantes du RCP (cf. rubrique « 04.2. Tolérance » de cet avis et annexe) : <ul style="list-style-type: none"><li>- « 4.2 Posologie et mode d'administration »</li><li>- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement »</li><li>- « 4.8 Effets indésirables »</li><li>- « 5.3 Données de sécurité précliniques » : ajout des données sur l'allaitement chez l'animal.</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 S            Organes sensoriels S01        Médicaments ophtalmologiques S01G      Décongestionnants et antiallergiques S01GX     Autres antiallergiques S01GX09  olopatadine

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité OPATANOL 1 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 21 mai 2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 16 octobre 2013, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de OPATANOL 1 mg/ml, collyre en solution restait modéré dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement des signes et symptômes oculaires 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 et PBRRR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2012 au 30 avril 2017). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

► OPATANOL 1 mg/ml, collyre en solution fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation de l'olopatadine en usage ophtalmique et nasale qui sont :

- risques identifiés importants : réactions d'hypersensibilité, irritation locale, ulcère nasal, épistaxis (usage nasal)
- risques potentiels importants : lésion de la cornée (usage oculaire)
- informations manquantes : utilisation chez la femme enceinte, utilisation chez la femme allaitante

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 19 mars 2013, du 24 octobre 2013 et du 6 avril 2017 dans les sections suivantes (cf. annexe) :

- « 4.2 Posologie et mode d'administration » : ajout de précisions concernant l'absence de données cliniques chez l'enfant de moins de 3 ans
- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout des effets du chlorure de benzalkonium (irritation potentielle de l'œil et teinte des lentilles de contact souples)
- « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » :
  - o ajout de précisions sur les données sur la grossesse chez l'animal et de la non-recommandation de l'olopatadine durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception
  - o ajout de données sur l'allaitement chez l'animal avec la précision d'un risque ne pouvant être exclu pour le nouveau-né/nourrisson et la nécessité de ne pas utiliser OPATANOL chez les femmes durant l'allaitement.
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout des cas de calcifications cornéennes très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.
- « 5.3 Données de sécurité précliniques » : ajout des données sur l'allaitement chez l'animal.

► 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 OPATANOL 1 mg/ml, collyre en solution est estimé à 70 799.

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 OPATANOL 1 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 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 d'OPATANOL (durée maximale recommandée par le RCP jusqu'à 4 mois, si nécessaire), d'autres collyres antiallergiques sans conservateur sont disponibles et sont donc à privilégier.

<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).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16 octobre 2013, la place d'OPATANOL 1 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 16 octobre 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 OPATANOL 1 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.
- ▶ OPATANOL 1 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 OPATANOL 1 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.

## 06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE OPATANOL 1 MG/ML, COLLYRE EN SOLUTION SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>            [...]             <i>Sujets pédiatriques</i>            OPATANOL peut être utilisé chez les enfants (3 ans et plus) à la même posologie que chez les adultes.            [...]</p>	<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>            [...]             <i>Sujets pédiatriques</i>            OPATANOL peut être utilisé chez les enfants de 3 ans et plus à la même posologie que chez les adultes. L'efficacité et la sécurité d'OPATANOL chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.            [...]</p>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>            [...]                       [...]             <u>Lentilles de contact</u>            [...]</p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>            [...]                       OPATANOL contient du chlorure de benzalkonium qui peut entraîner une irritation de l'oeil.            [...]             <u>Lentilles de contact</u>            Le chlorure de benzalkonium est connu pour teinter les lentilles de contact souples.[...]</p>
<p><b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b>  <u>Grossesse</u>            Pour l'olopatadine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.            Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement post natal (voir rubrique 5.3).            OPATANOL ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.  <u>Allaitement</u>            OPATANOL n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.            Après administration orale, l'olopatadine a été détectée dans le lait de rates allaitant. Chez l'animal, des études ont montré une réduction de la croissance des jeunes nourris par des mères recevant des doses systémiques d'olopatadine bien supérieures à la dose maximale recommandée pour l'usage ophtalmique chez l'homme. Chez l'homme, on ignore si une administration locale peut entraîner une absorption systémique suffisante pour que le produit se retrouve dans le lait maternel en quantité détectable.</p>	<p><b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b>  <u>Grossesse</u>            Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'olopatadine chez la femme enceinte.            Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique (voir rubrique 5.3).            L'olopatadine n'est pas recommandée durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.  <u>Allaitement</u>            Des études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'olopatadine dans le lait après administration orale (voir les détails à la section 5.3).            Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.            OPATANOL ne doit pas être utilisé chez les femmes durant l'allaitement.            [...]</p>

<p><b>4.8 Effets indésirables</b> [...]</p>	<p><b>4.8 Effets indésirables</b> [...] Des cas de calcifications cornéennes ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée. [...]</p>
<p><b>5.3 Données de sécurité précliniques</b> Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.</p>	<p><b>5.3 Données de sécurité précliniques</b> Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études chez l'animal ont montré une diminution de la croissance des petits allaités par des mères recevant des doses systémiques d'olopatadine bien au-delà du niveau maximum recommandé pour un usage oculaire chez l'Homme. L'olopatadine a été détectée dans le lait des femelles rats allaitantes après administration orale.</p>