



Dossier : LOTEMAX^{MC} et ALREX[®] (Bausch & Lomb Canada)

LOTEMAX^{MC} (étabonate de lotéprednol à 0,5 %) et **ALREX[®]** (étabonate de lotéprednol à 0,2 %) sont maintenant offerts sur ordonnance au Canada. Utilisés par des millions de patients depuis plus de 10 ans¹, les Canadiens peuvent maintenant bénéficier de l'efficacité et de l'innocuité éprouvées de ces deux stéroïdes oculaires uniques. **LOTEMAX^{MC}**, indiqué pour le traitement de l'inflammation postopératoire après une chirurgie de la cataracte, est le stéroïde oculaire le plus prescrit aux États-Unis². **ALREX[®]** est indiqué pour le soulagement temporaire à court terme des signes et symptômes de conjonctivite allergique saisonnière et est offert en suspension ophtalmique de 5 mL.

LOTEMAX^{MC} et **ALREX[®]** sont tous les deux composés d'étabonate de lotéprednol, une molécule à base d'ester. Leur structure est semblable à celle d'autres corticostéroïdes; la cétone en position 20 est toutefois remplacée par un groupe ester, ce qui leur confère des propriétés et des bienfaits uniques¹.

RÉFÉRENCES

1. Monographies de LOTEMAX^{MC} et d'ALREX[®]
2. Données consignées au dossier.

ALREX - (étabonate de lotéprednol à 0,2 %)

Alrex^{MD} est indiqué pour le soulagement temporaire, à court terme, des signes et des symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière. On croit que les corticostéroïdes agissent en stimulant la production de protéines inhibant la phospholipase A₂. Il a été postulé que ces protéines régulent la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes en inhibant la libération d'un précurseur commun, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides de la membrane par la phospholipase A₂.

L'autorisation de commercialisation s'appuie sur des données issues d'études de contrôle de la qualité et d'études non cliniques et cliniques. Dans deux études de phase III, randomisées, contrôlées avec placebo, multicentriques, à groupes parallèles et menées à double insu, on a évalué l'innocuité et l'efficacité d'Alrex^{MD} dans le traitement des signes et symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière. Dans les deux études, Alrex^{MD} a présenté un profil d'in-

nocuité acceptable et était plus efficace que le placebo pour diminuer les signes et symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière comme en témoignent les différences statistiquement significatives observées dans les paramètres primaires d'efficacité, soit la démangeaison et l'injection bulbaire. Comparativement au placebo, la réduction de l'injection bulbaire induite par Alrex^{MD} est apparue deux heures après l'administration de la dose et la diminution de la démangeaison, deux à trois jours après la dose.

Alrex^{MD} est offert sous forme de suspension ophtalmique. On recommande la dose suivante : une goutte instillée dans l'œil ou les yeux atteints quatre fois par jour pendant au maximum 14 jours. Les recommandations concernant la posologie sont décrites dans la monographie de produit.

Alrex^{MD} est contre-indiqué chez les patients présentant une infection de l'œil connue ou soupçonnée : maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale à Herpes simplex (kératite dendritique), infections à vaccinia et à varicella; infection oculaire non traitée; infections d'origine mycobactérienne et fongique d'une structure oculaire. Alrex^{MD} est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la formulation, à un composant du contenant ou à d'autres corticostéroïdes. Alrex^{MD} devrait être administré selon les conditions décrites dans la monographie de produit, en tenant compte des risques potentiels associés à l'administration de ce produit pharmaceutique. Les conditions détaillées relatives à l'usage d'Alrex^{MD} sont décrites dans la monographie de produit.

Conformément à son examen des données sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit, Santé Canada juge que le rapport entre les avantages et les risques d'Alrex^{MD} est favorable au soulagement temporaire, à court terme, des signes et symptômes de la conjonctivite allergique saisonnière.

• Enfants (< 18 ans) :

Alrex[®] ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité d'Alrex[®] n'ont pas été étudiées chez les enfants.

• Personnes âgées (> 65 ans) :

Alrex[®] ne doit pas être utilisé chez les personnes âgées. L'innocuité et l'efficacité d'Alrex[®] n'ont pas été établies chez les patients de plus de 65 ans.

• Alrex[®] est indiqué pour un traitement à court terme uniquement (jusqu'à 14 jours).



- Si Alex® est utilisé pendant 10 jours ou plus, une surveillance étroite de la pression intraoculaire s'impose.
- Alex® ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent à moins que les bienfaits pour la mère ne l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus ou l'enfant allaité.

Effets secondaires

Lors de 19 études cliniques d'une durée de 1 à 42 jours, 1 209 patients ont reçu différentes concentrations d'étabonate de lotéprednol sous forme de gouttes oculaires topiques (0,005 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %). Les effets indésirables liés à l'étabonate de lotéprednol étaient généralement d'intensité légère à modérée, n'étaient pas graves et n'ont pas entraîné l'abandon des études. L'effet oculaire le plus fréquemment signalé comme étant lié au traitement était l'augmentation de la pression oculaire : 6 % (77/1 209) des patients traités par l'étabonate de lotéprednol, comparativement à 3 % (25/806) des patients ayant reçu le placebo.

À l'exception des augmentations de la pression intraoculaire, l'incidence d'effets secondaires dans le groupe étabonate de lotéprednol était semblable, voire inférieure, à celle qui a été relevée dans les groupes témoins sous placebo. On a signalé des démangeaisons liées au traitement chez 3 % des patients traités par le lotéprednol; l'hyperhémie, l'épiphora, la sensation de brûlure ou de picotement autre que celle ressentie à l'instillation, la sensation de corps étranger et la sensation de brûlure ou de picotement à l'instillation ont chacun été signalés chez 2 % des patients. Les céphalées ont été l'effet non oculaire le plus fréquemment signalé comme lié au traitement : 1,2 % des patients traités par le lotéprednol comparativement à 0,6 % des sujets recevant le placebo.

Deux études de phase III ont été conçues pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Alex® dans le traitement de la conjonctivite allergique saisonnière (CAS). Les deux études étaient multicentriques (3 et 4 centres), à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlées par placebo. Des patients ayant une pression intraoculaire inférieure ≤ 21 mm Hg et ne présentant pas de glaucome ont été admis à l'étude A (n = 133) et à l'étude B (n = 135). Au cours de ces études, 133 patients ont été traités avec Alex®^{1,2}.

	Alex® à 0,2 % n = 133	Placebo n = 135
Pression intraoculaire		
Augmentation de 6 à 9 mm Hg*	2 % à 12 %*	0 % à 6 %*
Augmentation de ≥ 10 mm Hg	1 (1 %)	1 (1 %)

Dans les deux études, le nombre de patients dont la pression intraoculaire a augmenté entre 6 et 9 mm Hg était plus élevé dans le groupe Alex® que dans le groupe placebo (voir tableau ci-dessous). Dans l'étude A, parmi les patients ayant subi des augmentations de la pression

intraoculaire entre 6 et 9 mm Hg, quatre ont atteint une valeur de la pression intraoculaire de 22 à 23 mm Hg; un patient a atteint une valeur de 29 mm Hg et a été retiré de l'étude (augmentation cliniquement significative de la pression intraoculaire). Ces cinq patients étaient dans les groupes recevant Alex®.

Études cliniques

Deux études de phase III ont été élaborées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Alex® dans le traitement des signes et symptômes de conjonctivite allergique saisonnière (CAS)^{1,2}. Les deux études étaient multicentriques (3 et 4 centres), à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo et en groupes parallèles. Au total, 133 patients ayant une pression intraoculaire ≤ 21 mm Hg et ne présentant aucun glaucome ont été admis à l'étude A et 135 à l'étude B. Tous avaient obtenu un résultat positif au test cutané ou présentaient une hyperhémie conjonctivale au moment de l'admission. Les patients devaient instiller une goutte dans chaque œil quatre fois par jour pendant six semaines. Des examens de suivi étaient effectués aux jours 2 ou 3, 7, 14, 28 et 42.

Les principaux critères d'évaluation comprenaient un signe (hyperhémie conjonctivale bulbaire) et un symptôme (démangeaisons), et l'analyse principale consistait en une évaluation par mesures répétées de la variation par rapport aux valeurs initiales pendant les deux premières semaines de l'étude (visites 2, 3 et 4). L'analyse secondaire était une évaluation par mesures répétées de la variation par rapport aux valeurs initiales pendant la période suivant la première dose (visite 1, heure 1 et heure 2). Le critère d'évaluation secondaire était l'évaluation globale par l'investigateur du caractère adéquat du traitement. Une analyse auxiliaire de la différence entre les groupes de traitement était effectuée à chaque visite. Les démangeaisons étaient évaluées sur une échelle de 0 à 4 et l'hyperhémie conjonctivale bulbaire, sur une échelle de 0 à 3. D'autres signes et symptômes étaient évalués sur des échelles de 0 à 3 à toutes les visites et étaient analysés comme des critères d'évaluation auxiliaires.

Dans les deux études, Alex® a été significativement supérieur au placebo pour ce qui est de la réduction des démangeaisons et de l'hyperhémie bulbaire (efficacité principale au cours des deux premières semaines), des paramètres secondaires et de certains des critères d'évaluation auxiliaires. Les résultats des deux études étaient cohérents. Pour les principaux critères d'évaluation, l'hyperhémie bulbaire et les démangeaisons, l'analyse portait sur les patients retenus pour l'analyse en intention de traiter. La variation globale par rapport aux valeurs initiales pendant les deux premières semaines de l'étude a été évaluée au moyen d'une analyse de covariance par mesures répétées au cours des visites 2 (jour 2/3), 3 (jour 7) et 4 (jour 14). Les estimations de la variation moyenne globale par rapport aux valeurs initiales et de l'effet du traitement ont été générées dans l'analyse.

Résumé des caractéristiques démographiques des patients des études cliniques sur la conjonctivite allergique saisonnière

Numéro de l'étude	Protocole de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n - nombre)	Âge moyen (plage) ans	Sexe
A	Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et en groupes parallèles	Étabonate de lotéprednol (EL) à 1,2 % p/r au placebo, usage ophtalmique 4 f.p.j. pendant un maximum de 42 jours	133 (EL 66, placebo 67)	41 (20-73)	65 H/68 F
B	Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et en groupes parallèles	EL à 0,2 % p/r au placebo, usage ophtalmique 4 f.p.j. pendant un maximum de 42 jours	135 (EL 67, placebo 68)	39 (19-74)	62 H/73 F

Alrex® était plus efficace que le placebo dans la réduction des signes et symptômes de conjonctivite allergique saisonnière comme le démontrent les différences statistiquement significatives concernant les principaux critères d'évaluation de l'efficacité (démangeaisons et hyperhémie bulbaire). Cet effet du traitement en faveur d'Alrex® par rapport au placebo est apparu deux heures après l'instauration du traitement pour ce qui est de la réduction de l'hyperhémie bulbaire, et deux à trois jours après l'instauration du traitement pour ce qui est de la réduction des démangeaisons.

On a observé une forte réponse au placebo; toutefois, les résultats relevés pour les critères d'évaluation principaux et secondaires et pour certains des critères d'évaluation auxiliaires étaient statistiquement significatifs dans le groupe ayant reçu Alrex® comparativement à celui ayant reçu le placebo. Alrex® avait un profil d'innocuité acceptable comparativement au placebo : un patient dans chaque groupe de traitement a présenté une augmentation de la pression intraoculaire ≥ 10 mm Hg pendant les 6 premières semaines de traitement. Un plus grand nombre de patients traités par Alrex® ont vu leur pression intraoculaire augmenter de 6 à 9 mm Hg comparativement aux patients du groupe placebo.

RÉFÉRENCES

1. Dell SJ, Lowry GM, Northcutt JA, Novack GD, Hart K. A randomized, double masked, placebo controlled parallel study of loteprednol etabonate 0.2% in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:251-255.
2. Shulman DG, Lothringer LL, Rubin JM, Briggs RB, Howes J, Novack GD. A randomized, double masked, placebo controlled parallel study of loteprednol etabonate 0.2% in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1999;106:362-369.

LOTEMAX^{MC} (étabonate de lotéprednol à 0,5 %)

La suspension ophtalmique Lotemax (étabonate de lotéprednol) est indiquée pour le traitement de l'inflammation postopératoire après une chirurgie de la cataracte

• Enfants (< 18 ans)

Lotemax ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de Lotemax n'ont pas été étudiées chez les enfants.

• Personnes âgées

On n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.



Effets secondaires

Deux études de phase III ont été conçues pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de Lotemax dans le traitement de l'inflammation à la suite d'une chirurgie de la cataracte avec implantation de lentille intraoculaire (LIO). Les deux études étaient multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlées par placebo. Des patients ayant un score combiné de concentration de cellules inflammatoires et de protéines dans la chambre antérieure (modéré, échelle de 0 à 9)

ont été admis à l'étude A (n = 227) et à l'étude B (n = 203). Les patients ayant subi une chirurgie intraoculaire ou une chirurgie oculaire au laser au cours des six derniers mois ou ceux qui présentaient toute maladie oculaire autre que la cataracte (p. ex., conjonctivite vernale, glaucome quel qu'il soit, conjonctivite papillaire géante, conjonctivite virale ou bactérienne, uvéite, rétinopathie) étaient exclus des études. Au cours de ces études, 212 patients ont été exposés à Lotemax.

La pression intraoculaire a fait l'objet d'une surveillance étroite au cours des études de phase III.

Au cours de ces études, des augmentations de la pression oculaire de 6 à 9 mm Hg ont été observées chez 11 sujets des groupes recevant Lotemax et le placebo (voir tableau ci-dessous).

Quatre patients, trois du groupe recevant Lotemax et un du groupe recevant le placebo, ont atteint une pression intraoculaire de 22 à 24 mm Hg. Chez ce patient sous placebo, la pression intraoculaire a atteint 29 mm Hg.

RÉFÉRENCES : Lotemax

1. Stewart RH, Horwitz B, Howes J, Novack GD, Hart K for the Loteprednol Etabonate Post-operative Inflammation Study Group 1. Double-masked, placebo-controlled evaluation of 0.5% loteprednol etabonate in the treatment of post-operative inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 1998; 24:1480-1489.
 2. The Loteprednol Etabonate Postoperative Inflammation Study Group 2. A doublemasked, placebo-controlled evaluation of 0.5% loteprednol etabonate in the treatment of postoperative inflammation. *Ophthalmol.* 1998;105:1780-1786.
- Melton et Thomas : 2009 Drug Guide : (<http://www.revoptom.com/index.asp?ArticleType=SiteSpec&page=drugguide/index.htm>)

Incidence des augmentations de la pression intraoculaire par rapport aux valeurs initiales
(nombre de patients et pourcentages)

	Visite 2 jours 2-6	Visite 3 jours 7-12	Visite 4 jours 13 et +	Toute visite
Étude de bas A				
≥ 10 mm Hg				
Placebo	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
EL	2 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	3 (3 %)*
6 à 9 mm Hg				
Placebo	3 (3 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	5 (4 %)
EL	1 (1 %)	5 (5 %)	2 (2 %)	7 (6 %)
Étude de bas B				
≥ 10 mm Hg				
Placebo	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (1 %)**
EL	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
6 à 9 mm Hg				
Placebo	4 (4 %)	2 (2 %)	2 (3 %)	6 (6 %)
EL	0 (0 %)	3 (3 %)	2 (2 %)	4 (4 %)

* Dans un œil, il est apparu une uvéite grave et une augmentation de la pression intraoculaire, qui est passée de 18 mm Hg avant l'intervention à 50 mm Hg à la visite 3.

Dans un œil, il y a eu une augmentation de la pression intraoculaire, qui est passée de 7 mm Hg avant l'intervention à 26 mm Hg après l'intervention et à 30 mm Hg à la visite 2.

Dans un œil, il y a eu une augmentation de la pression intraoculaire, qui est passée de 8 mm Hg avant l'intervention à 23 mm Hg après l'intervention et à 25 mm Hg à la visite 2.

** Dans un œil, il y a eu une augmentation de la pression intraoculaire, qui est passée de 19 mm Hg avant l'intervention à 18 mm Hg après l'intervention et à 48 mm Hg à la visite 3.

La suspension ophtalmique d'Alrex (étabonate de lotéprednol 0,2 %) est approuvée pour le traitement de l'allergie oculaire. Son associé plus efficace, Lotemax (étabonate de lotéprednol 0,5 %), est approuvé pour traiter des conditions inflammatoires oculaires et postopératoires plus avancées.

Alrex est le premier corticostéroïde topique à être approuvé par le FDA pour le traitement de l'allergie oculaire. En raison de l'unicité de ce stéroïde qui est «spécifique au site», le médicament actif réside au tissu ciblé assez longtemps pour avoir un effet thérapeutique, mais reste rarement assez longtemps pour créer des augmentations secondaires de pression intraoculaire ou des cataractes souscapsulaires postérieures. Un examen de la littérature montre que ce médicament est un traitement sûr et efficace pour la conjonctivite allergique. Il est employé quatre fois par jour tant qu'il est nécessaire de contrôler la démangeaison.

Alrex a l'avantage unique de pouvoir supprimer la cascade inflammatoire entière, qui contrôle tous les signes et symptômes de la réponse allergique. La participation vasculaire conjonctivale dans l'allergie oculaire une symptomatologie peut s'étendre de la condition sous-clinique à très marquée - semblable à l'expression d'un chémosis. Tandis qu'Alrex peut être employé dans tous les cas de conjonctivite allergique, il est particulièrement efficace quand il y a une inflammation conjonctivale considérable. Comme suspension, il doit être secoué avant l'instillation.

Le Dr Slonim prescrit souvent un stéroïde comme Alrex (lotéprednol 0,2 %, Bausch & Lomb) ou Lotemax (lotéprednol 0,5 %, Bausch & Lomb). Avec le profil d'innocuité de ces médicaments, il dit que les praticiens peuvent moins craindre de les utiliser. «Ils peuvent les prescrire pour l'inflammation et spécialement pour l'inflammation associée avec les allergies et être rassurés que le profil d'innocuité de ces deux médicaments ne mettra pas leur patient en danger.» dit-il. «Le fait d'observer le bon fonctionnement d'Alrex, je suis moins hésitant à l'utiliser comme médicament de première ligne puis d'utiliser autres chose par la suite,» affirme le Dr Slonim. «Les praticiens peuvent faire la même chose: ils doivent cesser d'avoir peur de les utiliser, mais conserver une peur saine. Les stéroïdes sont parfois indiqués et lorsqu'utilisés judicieusement, ils peuvent être une partie majeure de l'arsenal ophtalmique anti-allergique.

Le Dr C. Stephen Foster, M.D., spécialiste des uvéites, dit prescrire Lotemax pour les cas d'uvéites de grade 2 ou moins. Aussi, on peut traiter les patients qui ont des uvéites chroniques ou récurrentes. Les Dr Melton & Thomas recommandent à ces patients d'utiliser le Lotemax BID pour des mois durant. Ils affirment n'avoir eu aucun problème avec cette approche clinique et demeurent très confortables avec le profil d'innocuité du Lotemax.