



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

ZALERG 0,25 mg/ml, collyre en solution
Flacon de 5 ml (CIP : 492 503-1)

THEA

kétotifène

Date de l'AMM : 15/07/2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Kétotifène

1.2. Originalité

ZALERG est le premier collyre antiallergique ayant une action antihistaminique et anti-dégranulante mastocytaire sans conservateur.

1.3. Indication

« Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique saisonnière. »

1.4. Posologie

« Adultes, personnes âgées et enfants (à partir de 3 ans)

Une goutte de ZALERG dans le cul-de-sac conjonctival, deux fois par jour.

Mode d'administration

Il doit être recommandé au patient :

- d'éliminer les cinq premières gouttes avant la première utilisation. En dehors de cette première utilisation, il n'est plus nécessaire d'éliminer les cinq premières gouttes,
- de se laver soigneusement les mains avant l'instillation,
- afin d'éviter toute contamination, de ne pas toucher l'œil, les paupières ou toute surface avec l'embout du flacon. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

S : Organes sensoriels
S01 : Médicaments ophtalmologiques
S01G : Décongestionnant et antiallergique
S01GX : Autres antiallergiques
S01GX08 : Kétotifène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Médicaments antiallergiques non corticoïdes et non associés présentés sous forme de collyre en solution en flacon :

acide N-acetylaspartylglutamique : NAABAK 4,9%
NAAXIA FREE

<i>azélastine</i> :	ALLERDUAL 0,05 % ALLERGODIL 0,05%
<i>cromoglycate de sodium</i> :	ALLOPTREX 2% CROMABAK 2% CROMEDIL 2% CROMOPTIC 2% MULTICROM 2% OPTICRON 2% ALLERGOCOMOD
<i>épinastine</i> :	PURIVIST 0,5 mg/ml
<i>lévocabastatine</i> :	LEVOPHTA 0,05%
<i>lodoxamide</i> :	ALMIDE 0,1%
<i>nédocromil</i> :	TILAVIST 2%
<i>olopatadine</i> :	OPATANOL

- Médicaments antiallergiques non corticoïdes et non associés présentés sous forme de collyre en solution en récipient unidose :

<i>cromoglycate de sodium</i> :	CROMADOSES 2 % CROMEDIL 2 % CROMOPTIC 2 % OPTICRON UNIDOSE
<i>lodoxamide</i> :	ALMIDE 0,1 %

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Collyres comportant un corticoïde indiqués dans la phase aiguë d'une conjonctivite sévère ne répondant pas à un traitement standard :

<i>déxaméthasone</i> :	MAXIDEX DEXAFREE
<i>fluorométholone</i> :	FLUCON
<i>rimexolone</i> :	VEXOL

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 12 études d'efficacité et de tolérance. Les études de test de provocation conjonctivale (5 études) ou réalisées chez le volontaire sain (1 étude) ne seront pas décrites. Une étude publiée en espagnol ne sera pas non plus décrite.

3.1. Efficacité

Les études fournies sont résumées dans les tableaux ci-après.

Résumé des études fournies :

Etude	Objectifs	Méthodologie	Traitements comparés Posologies Durée de traitement Effectifs par groupe (randomisés et analysés) Caractéristiques principales des patients inclus *	Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents	Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)	Résultats de tolérance
Kidd (2003)	Comparer l'efficacité du kétotifène, au placebo et à la lévocabastine chez des patients ayant une conjonctivite allergique saisonnière dans des conditions réelles de traitement	Etude randomisée, en double aveugle.	<p>Patients avec une conjonctivite allergique saisonnière + test diagnostique radio-allergisant (RAST) positif + présence de démangeaisons oculaires modérées à sévères + au moins un des signes bilatéraux suivant de sévérité au moins modérée : hyperhémie, chemosis, oedème palpébral ou larmoiement.</p> <p>Kétotifène (fumarate) 0,025% (n=172 et 111 ont terminé l'étude)</p> <p>Placebo (n=172 et 120 ont terminé l'étude)</p> <p>Levocabastine HCl 0,5% (n=174 et 117 ont terminé l'étude)</p> <p>1 goutte dans chaque œil 2 fois par jour pendant 31 jours</p> <p>Visite à 5-8 jours et une visite finale à 25-31 jours.</p>	<p><u>Critère principal</u> : Taux de répondeurs en termes d'efficacité globale jugée par le patient à l'aide d'une échelle de 0 à 5 à la visite 5-8 jours. Les patients étaient jugés répondeurs pour un score de 0 à 1 (efficacité excellente ou bonne).</p> <p><u>Critères secondaires</u> : -Evaluation par le praticien sur les signes et symptômes -A chaque visite, évaluation par le patient des symptômes (démangeaisons, larmoiements) et par l'investigateur des signes (hyperhémie, oedème palpébral et chemosis). Les signes et symptômes sont évalués par le biais d'échelles graduées</p>	<p>Analyse sur la population ITT :</p> <p>Taux de répondeurs à J5-8 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kétotifène 47,9% - Placebo 39,4% (p = 0,02) - Levocabastine 38,6% NS vs kétotifène <p>Evaluation par l'investigateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kétotifène 53,2% - Placebo 32,1% (p = 0,001) - Levocabastine 45,8% NS vs kétotifène <p><u>Taux de répondeurs à J5-8 Population PP RAST+</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kétotifène 50,6% - Placebo 35,9% (p=0,006) - Levocabastine 41,3% NS vs kétotifène 	Aucun événement indésirable n'a été considéré comme lié au traitement

Kidd M, McKenzie SH, Steven I, et al. Australian Ketotifen Study Group. Efficacy and safety of ketotifen eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Br J Ophthalmol. 2003; 87(10):1206-11.

Etude	Objectifs	Méthodologie	Traitements comparés Posologies Durée de traitement Effectifs par groupe (randomisés et analysés) Caractéristiques principales des patients inclus *	Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents	Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)	Résultats de tolérance
Ganz (2003)	Evaluer l'efficacité et la tolérance du kétotifène 0,025% versus olopatadine 0,1% dans les conjonctivites allergiques	Etude prospective, randomisée, en double aveugle, monocentrique. et en groupes parallèles	<p>Patients avec conjonctivite allergique saisonnière présentant des signes et symptômes oculaires avec au moins un score de 2 (échelle de 0 à 5) pour le prurit</p> <p>Kétotifène 0,025% (n=32, analysés=32)</p> <p>Olopatadine 0,1% (n=34, analysés=34)</p> <p>1 goutte 2 fois/jour dans chaque œil pendant 3 semaines.</p> <p>A J0 instillation du traitement + évaluation par le patient du confort sur une échelle de 0 à 4. Visite de suivi à 5-8 jours et fin d'étude à 21-24 jours.</p>	<p><u>Critère principal</u> : Taux de répondeurs en termes d'efficacité jugée par les patients (efficacité excellente ou bonne) sur les différents symptômes (échelle de 0 à 4) à J5-8</p> <p><u>Critères secondaires</u> : Evaluation par les patients et l'investigateur à toutes les visites du score des signes et des symptômes (échelle 0 à 4) pour l'efficacité, mais également le taux de répondeurs. Recueil de tous les effets indésirables oculaires ou systémiques. Evaluation du confort juste après instillation</p>	<p><u>Taux de répondeurs</u> Patient (visite 5-8j) Kétotifène : 72% Olopatadine (n=33) : 54% (NS) Evaluateur (visite 5-8j) Kétotifène : 88% Olopatadine (n=33) : 55% (p<0,0001)</p> <p>Patient (visite 21-24j) Kétotifène : 91% Olopatadine (n=31) : 55% (p≤0,0001) Evaluateur (visite 21-24j) Kétotifène : 94% Olopatadine : 42% (p≤0,0001) Confort : entre 0 et 1 pour les 2 groupes (NS)</p>	<p>1 effet indésirable grave dû à l'inconfort du traitement a conduit un patient sous olopatadine à arrêter l'étude.</p> <p>Effets indésirables oculaires : brûlures et picotements chez 2 patients sous kétotifène et 3 patients sous olopatadine.</p> <p>Effets indésirables systémiques : maux de tête chez 1 patient sous kétotifène et 2 sous olopatadine</p>

Ganz M, Koll E, Gausche J, Detjen P, Orfan N. Ketotifen fumarate and olopatadine hydrochloride in the treatment of allergic conjunctivitis: a real-world comparison of efficacy and ocular comfort. Adv Ther. 2003;20(2):79-91.

Etude	Objectifs	Méthodologie	Traitements comparés Posologies Durée de traitement Effectifs par groupe (randomisés et analysés) Caractéristiques principales des patients inclus *	Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents	Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)	Résultats de tolérance
Avunduk (2005)¹	Comparer : - l'efficacité clinique, des collyres en solution de fumarate de kétotifène 0,025%, d'olopatadine hydrochloride 0,1% et des larmes artificielles. - leurs effets sur l'expression des molécules d'adhésion – ICAMs) et des marqueurs inflammatoires à la surface des cellules conjonctivales	Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle	Patients souffrant de conjonctivite allergique saisonnière modérée à sévère. 49 patients randomisés dont 10 perdus de vue, exclus de l'analyse. Kétotifène 0,025% (n=12) Olopatadine 0,1% (n=13) Larmes artificielles (n=14) 2 gouttes par jour pendant 30 jours. Evaluations à J0, J15 et J30.	- Evaluation des symptômes (prurit/larmoiements) par le patient (sur une échelle de 0 à 4) - Evaluation des signes (rougeurs, œdème des paupières, chémosis) par l'évaluateur (lampe à fente).	Score de prurit (basal /J30) : Kétotifène : 2,08 / 0,75 Olopatadine : 1,84 / 0,76 Larmes artificielles : 2,00 / 1,71 Score de larmoiement : Kétotifène : 1,25 / 0,17 Olopatadine : 1,07 / 0,38 Larmes artificielles : 1,85 / 1,00 Différences statistiquement significatives vs larmes artificielles. NS entre kétotifène et olopatadine Scores de rougeurs, œdème des paupières, chémosis : Analyse intra-groupes : NS entre J30 et J0 Analyse inter-groupe : NS vs larmes artificielles et NS vs olopatadine	Aucun effet indésirable observé durant la période d'étude.

Avunduk AM, Tekelioglu Y, Turk A, Akyol N. Comparison of the effects of ketotifen fumarate 0.025% and olopatadine HCl 0.1% ophthalmic solutions in seasonal allergic conjunctivitis: a 30-day, randomized, double-masked, artificial tear substitute-controlled trial. Clin Ther. 2005;27(9):1392-402.

Etude	Objectifs	Méthodologie	Traitements comparés Posologies Durée de traitement Effectifs par groupe (randomisés et analysés) Caractéristiques principales des patients inclus *	Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents	Résultats d'efficacité sur le critère principal	Résultats de tolérance
Leonardi (2004)	Comparer l'efficacité et le confort de deux solutions ophtalmiques, l' olopatadine 0,1% et le kétotifène 0,025%.	Etude en double aveugle, multicentrique, dans des conditions environnementales et par préférence du patient Inclusion de patients qui présentaient au moins un signe + un symptôme (hyperhémie et démangeaisons) de conjonctivite allergique	Kétotifène 0,025% Olopatadine 0,1% Visite 1 : remise au patient d'un questionnaire et de 2 flacons masqués. Instillation à la préférence du patient de l'un ou l'autre (sans dépasser 2 gouttes par jours) pendant 4 semaines Visite 2 : questionnaire sur le confort et l'efficacité (démangeaisons, rougeur et œdème palpébral) 100 patients inclus et tous ont terminé l'étude	Evaluation par le patient : Préférence Efficacité Confort	Préférence : 81% olopatadine, 17% kétotifène, 2% pas de préférence (p< 0,0001) Efficacité : 81% olopatadine, 19% kétotifène, (p< 0,0001) Confort : 81% olopatadine, 18% kétotifène, 1% pas de préférence (p< 0,0001) Garder le même traitement 81% olopatadine, 18% kétotifène, 1% pas de préférence (p< 0,0001)	Pas de résultats

Leonardi A, Zafirakis P. Efficacy and comfort of olopatadine versus ketotifen ophthalmic solutions: a double-masked, environmental study of patient preference. Curr Med Res Opin 2004; 20 (8): 1167-73.

Etude	Objectifs	Méthodologie	Traitements comparés Posologies Durée de traitement Effectifs par groupe (randomisés et analysés) Caractéristiques principales des patients inclus *	Critère de jugement principal et critères secondaires les plus pertinents	Résultats d'efficacité sur le critère principal	Résultats de tolérance
Borazan (2008)	Comparer l'efficacité cliniques et les variables de la surface oculaire de solutions ophtalmiques à l' émedastine 0,05%, le kétotifène 0,025%, l' olopatadine 0,1%, l' épinastine 0,05% et le fluorométholone à 0,1% versus un placebo dans la conjonctivite allergique saisonnière. .	Etude prospective, randomisée, en double aveugle, monocentrique, et contrôlée. Visites J1, J7 et J14.	Les patients ont reçu dans un œil l'émedastine 0,05%, le kétotifène 0,025%, l'olopatadine 0,1%, l'épinastine 0,05% ou le fluorométholone à 0,1% et le placebo dans l'œil controlatéral. Traitement 2 fois par jour pendant 2 semaines. N = 100 avec antécédents de conjonctivite allergique saisonnière et des tests cutanés positifs.	Deux critères de jugement ont été évalués sans distinction d'un critère de jugement principal : - Evaluation par les patients sur une échelle de 0 à 5 : démangeaisons, rougeur, conjonctival et larmoiements, - Evaluation par l'investigateur sur une échelle de 0 à 5 : du chémosis et de l'œdème palpébral. - Empreintes conjonctivales avant et après traitement	L'olopatadine, le kétotifène, l'épinastine et l'émedastine ont été plus efficaces que le fluorométholone pour le prurit et la rougeur. Tous les antiallergiques ont donné le même résultat sur le larmoiement, le chémosis et l'œdème palpébral. Amélioration des empreintes conjonctivales après traitement par anti-allergiques.	Pas de résultats

Borazan M, Karalezli A, Akova YA, et al.. Efficacy of olopatadine HCl 0.1%, ketotifen fumarate 0.025%, epinastine HCl 0.05%, emedastine 0.05% and fluorometholone acetate 0.1% ophthalmic solutions for seasonal allergic conjunctivitis: a placebo-controlled environmental trial. Acta Ophthalmol 2009;87(5):549-54. Epub 2008 Jul 9.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (1 à 10 % des patients) avec le kétotifène en collyre sont locaux : irritation et douleur oculaire, kératite ponctuée.

Les effets indésirables locaux moins fréquents (<1 %) sont : vision trouble à l'instillation, sécheresse oculaire, irritation des paupières, conjonctivite, douleur oculaire, photophobie, hémorragie sous-conjonctivale.

Les effets indésirables systémiques (<1 %) sont : céphalées, somnolence, éruptions et manifestations cutanées de type allergique, sécheresse buccale et réaction allergique.

Sur les cinq études analysées, trois (Kidd, 2003 ; Ganz, 2003 et Advunduk, 2005) ont montré que le kétotifène avait une tolérance semblable aux différents comparateurs (lévocabastine, olopatadine, larmes artificielles ou placebo). Dans l'étude de tolérance de Leonardi (2004), le kétotifène a été moins bien toléré que l'olopatadine en termes de confort à l'instillation. Dans l'étude Borozan (2008), aucune donnée de tolérance n'a été présentée.

3.3. Conclusion

Dans leur ensemble, ces études ont montré la supériorité du kétotifène en collyre à 0,025 % par rapport au placebo sur l'amélioration des signes et symptômes de l'allergie oculaire et une efficacité similaire à celle d'autres collyres antiallergiques (olopatadine, émédastine, épinastine).

Les effets indésirables observés avec le kétotifène sont principalement irritation et douleur oculaire et kératite ponctuée. La tolérance du kétotifène a été similaire à celle des autres collyres antiallergiques auxquels il a été comparé, excepté dans une étude dans laquelle le kétotifène a été moins bien toléré que l'olopatadine en termes de confort à l'instillation.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les symptômes de la conjonctivite allergique sont habituellement légers à modérés. Les conjonctivites allergiques sont souvent associées à la rhinite. Cette affection peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

La quantité d'effet du kétotifène (appréciation globale de l'efficacité du traitement par le patient) est faible par rapport à l'effet du placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont locaux (sensation de brûlure, picotement, kératite ponctuée) ont été observés chez 1 à 2 % des patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention après les mesures d'éviction ou d'élimination de l'allergène.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est modéré dans l'attente de la réévaluation de la classe des collyres antiallergiques non corticoïdes.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ZALERG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres collyres antiallergiques non corticoïdes.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1, 2, 3}

La première mesure est l'éviction de l'allergène. Lorsqu'elle n'est pas possible, l'allergène et 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 symptomatique importante et le plus souvent suffisante.

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.

4.4. Population cible

Les conjonctivites allergiques sont le plus souvent associées à une rhinite allergique : 65 % des patients ayant une rhinite allergique ont des manifestations conjonctivales.

Concernant la rhinite allergique, la prévalence en France est, d'après les données de l'enquête ISAAC⁴, de 7% chez les enfants et 15% chez les adolescents.

Chez les adultes, les résultats d'une étude conduite dans six pays d'Europe de l'Ouest, montrent une prévalence moyenne de la rhinite allergique de 23 %, variant de 29 % en Belgique à 17 % en Italie⁵.

¹ B. Mortemousque, F. Stoesser : Conjonctivites allergiques. Ophthalmologie 2004 [21-130-E-10] <http://www.em-consulte.com/article/>

² Bielory L. : Ocular allergy guidelines, Drugs 2002, 62 (11): 1611-34

³ Brémond-Gignac D. : The clinical spectrum of ocular allergy, Current Allergy and Asthma Reports 2002, 2: 31-324

⁴ Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies. Childhood Pediatr Allergy Immunol 2008; 19(2):110-24.

Sur la base de ces données, la prévalence des conjonctivites allergiques seraient de l'ordre de 15%, ce qui représente à l'échelle de la population française une population d'environ 9 millions de personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

35 %.

⁵ Bauchau V., Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respi J 2004; 24: 758:64