



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.

ZADITEN 0,25 mg/ml, collyre en solution
Flacon de 5 ml

ZADITEN 0,25 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose
Boîte de 30 récipients unidoses de 0,4 ml

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Kétotifène

Spécialité non inscrite sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics mais déjà examinée par la commission (avis du 20 février 2000) qui avait rendu un avis favorable à son inscription.

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Kétotifène

1.2. Indication remboursable

Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique saisonnière.

1.3. Posologie

Adultes, personnes âgées et enfant à partir de 3 ans : 1 goutte 2 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.

2.1. Efficacité

Une étude a comparé le kétotifène au placebo et à la lévocabastine dans une population de patients atteints de conjonctivite allergique saisonnière. L'effet du traitement a été mesuré par l'appréciation globale du traitement par le patient, exprimée par le taux de répondeurs. Un patient était considéré comme répondeur lorsque il avait jugé l'efficacité bonne ou excellente après 5 et 8 jours de traitement. Le taux de répondeurs a été significativement supérieur à celui observé sous placebo, chez les patients traités par kétotifène, uniquement dans le sous-groupe des patients dont le diagnostic de conjonctivite allergique avait été confirmé par un test RAST (49,5% versus 33%).

La quantité d'effet observée sous kétotifène peut être considérée comme faible par rapport à celle observée sous placebo.

Il n'a pas été démontré de supériorité du kétotifène par rapport à la lévocabastine.

Une autre étude a comparé le kétotifène à l'olopatadine. Aucune différence significative entre les traitements n'a été observée sur l'appréciation globale de l'efficacité par le patient (patients ayant jugé l'efficacité bonne ou excellente après 5 et 8 jours de traitement).

2.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1 à 2 %) observés à la posologie usuelle sont des sensations de brûlure et de picotement et une érosion ponctuée de l'épithélium cornéen. 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.

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

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, érosion ponctuée de la cornée) ont été observés chez 1 à 2 % des patients.

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 ces spécialités est modéré.

ANNEXE : Tableaux des résumés des études cliniques

1er auteur	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
<p>Kidd M. : Br J Ophthalmol 2003; 87: 1206-11.</p>	<p><u>Comparer l'efficacité du kétotifène, du placebo et de la lévocabastine chez des patients présentant une conjonctivite allergique saisonnière dans des conditions réelles de traitement.</u></p> <p>Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique.</p> <p>31 jours</p>	<p>Kétotifène fumarate 0,025% (n=172, analysés=150)</p> <p>Lévocabastine 0,05% (n=174, analysés=161)</p> <p>Placebo (n=173, analysés=155)</p> <p>Patients analysés : ceux ayant reçu au moins une dose de traitement</p> <p>1 goutte dans chaque œil 2 fois/jour</p>	<p>Patients avec une conjonctivite allergique saisonnière + test diagnostic radio-allergisant (RAST) positif + présence de démangeaisons oculaires modérées à sévères + au moins un des signes bilatéraux suivants, de sévérité modérée à sévère : hyperhémie, chemosis, paupières collées ou larmolement.</p> <p>D'autres traitements systémiques pour l'allergie et pour d'autres pathologies oculaires n'étaient pas autorisés.</p> <p>D'autres traitements locaux pour la rhinite allergique et/ou l'asthme étaient autorisés après la visite des 5-8 jours jusqu'à la fin de l'étude.</p> <p>Visite après 5-8 jours de traitement et en fin d'étude (25-31 jours de traitement) : <u>Appréciation globale de l'efficacité par l'investigateur et le patient à l'aide d'une échelle en 5 points (0 = excellent à 4 = aggravation) + évaluation des symptômes oculaires par le patient (rougeur, paupières collées, chemosis, sécrétion muqueuse) + évaluation des signes oculaires par l'investigateur à chaque visite.</u></p>	<p>Appréciation globale de l'efficacité par le patient à l'aide d'une échelle de score en 5 points (efficacité excellente jusqu'à aggravation des symptômes) puis détermination, à la visite 5-8 jours, du taux des répondeurs définis par les patients ayant jugé l'efficacité excellente ou bonne.</p>	<p>Taux de répondeurs (évaluation par le patient) à la visite de suivi (5-8 jours) :</p> <p>Population ITT : Kétotifène (n=163) : 47,9% Placebo (n=165) : 39,4% (NS vs kétotifène) Lévocabastine (n=166) : 38,6% (NS vs kétotifène)</p> <p>Population ITT RAST + : Kétotifène (n=109) : 49,5% Placebo (n=106) : 33,0% (p=0,02 vs kétotifène) Lévocabastine (n=107) : 41,1% (NS vs kétotifène)</p>	<p>Aucun événement indésirable n'a été considéré comme lié aux traitements.</p>

1er auteur	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
Ganz M. : Adv. Ther. 2003; 20 (2): 79-91	<u>Efficacité, tolérance et confort du kétotifène 0,025% vs olopatadine 0,1%.</u> Etude randomisée, en double-aveugle, monocentrique. 3 semaines	Kétotifène 0,025% (n=32, analysés=32) Olopatadine 0,1% (n=34, analysés=34) 1 goutte 2 fois/jour dans chaque œil	Patients avec conjonctivite allergique saisonnière présentant les signes et symptômes d'allergie oculaire dont le prurit avec un score d'au moins 2 (échelle de 0 à 5). A J0, une infirmière instille les traitement et demande au patient d'évaluer le confort du traitement sur une échelle de 0 à 4. Visite de suivi à 5-8 jours et fin d'étude à 21-24 jours : le patient est interrogé à nouveau sur le confort du traitement depuis la 1ère visite + examen médical (hyperhémie, chemosis, paupières collées, sécrétions muqueuses) + évaluation par le patient du prurit et du larmoiement + appréciation globale de l'efficacité (échelle de 0 = excellent à 4 = aggravation).	Appréciation globale de l'efficacité par le patient à l'aide d'une échelle de score en 5 points (efficacité excellente jusqu'à aggravation des symptômes) puis détermination, à la visite 5-8 jours, du <u>taux des répondeurs</u> définis par les patients ayant jugé l'efficacité excellente ou bonne.	Taux de répondeurs (évaluation par le patient) à la visite de suivi (5-8 jours) : Kétotifène : 72% Olopatadine : 54% (NS)	1 effet indésirable grave dû à l'inconfort du traitement a conduit un patient sous olopatadine à arrêter l'étude. Les autres effets indésirables observés ont été des brûlures et des picotements chez 2 patients sous kétotifène et 3 patients sous olopatadine. Des maux de tête ont été observés chez 1 patient sous kétotifène et 2 patients sous olopatadine.