



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 avril 2008

AZYTER 15 mg/g, collyre en solution en récipient unidose :
Boîte de 6 récipients unidoses (CIP : 382 038-2)

Laboratoires THEA

Azithromycine

Liste I

Date de l'AMM : 24 octobre 2007 (procédure décentralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Azithromycine

1.2. Originalité

AZYTER est le premier collyre antibiotique de la famille des macrolides et le premier collyre antibiotique disponible en unidose.

1.3. Indication

« Traitement antibactérien local des conjonctivites dues à des germes sensibles :

- Conjonctivites bactériennes purulentes
- Conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis*

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

1.4. Posologie

Posologie

Adultes, adolescents (12 à 17 ans), enfants (2 à 11 ans) :

Instiller 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival 2 fois par jour, matin et soir, pendant 3 jours.

Il n'est pas nécessaire de prolonger le traitement au-delà de 3 jours.

Le respect de la posologie est important pour le succès du traitement.

Enfants (de 1 à 2 ans) :

Pour les conjonctivites trachomateuses, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Pour les conjonctivites bactériennes purulentes, il n'y a pas d'expérience suffisante sur l'utilisation d'AZYTER chez l'enfant de moins de 2 ans.

Enfants (de moins de 1 an) :

Pour les conjonctivites trachomateuses et les conjonctivites bactériennes purulentes, il n'y a pas d'expérience suffisante sur l'utilisation d'AZYTER chez l'enfant de moins d'un an.

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Il doit être recommandé au patient :

- De se laver les mains soigneusement avant et après l'instillation
- D'éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose
- De jeter le récipient unidose

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

S : Organes sensoriels
S01 : Médicaments ophtalmiques
S01A : Anti-infectieux
S01AA : Antibiotiques
S01AA26 : Azithromycine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

AZYTER est le seul collyre antibiotique appartenant à la classe des macrolides.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

AZYTER est le seul collyre antibiotique indiqué à la fois dans les conjonctivites bactériennes purulentes et le trachome.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres collyres antibiotiques indiqués dans les conjonctivites bactériennes des structures externes de l'œil et de ses annexes dues à des germes sensibles :

- aminosides :
 - gentamicine GENTALLINE
 - GENTAMICINE CHAUVIN
 - MICROPHTA (non commercialisé)
 - tobramycine TOBREX
- rifampicine RIFAMYCINE
- acide fusidique FUCITHALMIC

Les fluoroquinolones et les associations d'antibiotiques sont utilisées dans les conjonctivites sévères ou en seconde intention.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 2 études d'efficacité de phase III :

- une étude de non-infériorité versus tobramycine 0,3% collyre chez des patients atteints de conjonctivite bactérienne purulente (étude LT1225-11/3)
- une étude de non-infériorité versus azithromycine per os chez des patients atteints de trachome (étude LT1225-10/3).

Conjonctivite purulente : étude versus tobramycine 0,3% collyre

Etude de non-infériorité, randomisée, avec investigateur ignorant le traitement, ayant comparé l'azithromycine 1,5% collyre à celle de la tobramycine 0,3% collyre chez des patients nouveau-nés (>1 jour), enfants et adultes atteints de conjonctivite bactérienne purulente uni- ou bilatérale définie par :

- une rougeur conjonctivale bulbaire légère (grade 1), modérée (grade 2) ou sévère (grade 3)

ET

- une sécrétion purulente légère, modérée ou sévère

L'origine bactérienne de la conjonctivite a été recherchée sur un prélèvement.

N'ont pas été inclus les patients avec suspicion d'infection virale, facteurs de risque majeur de complications sévères (notamment traumatisme oculaire et corps étrangers), conjonctivite bactérienne diagnostiquée plus de 7 jours avant l'inclusion, dacryocistite, ulcération de la cornée, kératite ou toute anomalie oculaire.

Les patients ont reçu :

- soit azithromycine 1,5% collyre à raison d'1 goutte le matin et 1 goutte le soir pendant 3 jours
- soit tobramycine 0,3% collyre à raison d'1 goutte toutes les 2 heures pendant 2 jours puis 4 fois par jour pendant 5 jours.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients obtenant une guérison clinique à J9 (± 1) de l'œil le plus affecté, définie par :

- aucune injection conjonctivale bulbaire
- aucune sécrétion purulente

La guérison de l'œil le plus affecté à J3 était un critère de jugement secondaire.

L'azithromycine collyre pouvait être considérée non-inférieure à la tobramycine collyre si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements était supérieure à -10% défini comme seuil de non-infériorité.

Résultats :

Un total de 1043 patients a été inclus dans l'étude dont 524 dans le groupe azithromycine collyre et 519 dans le groupe tobramycine collyre (population en intention de traiter = ITT).

La population per protocole (PP) définie par les patients disposant de résultats bactériologiques positifs à J0 et sans déviation majeure au protocole a comporté 245 patients sous azithromycine et 226 patients sous tobramycine.

Les patients étaient principalement des adultes (moyenne d'âge 39 ans, 150 étaient âgés de moins de 18 ans dont 5 nouveau-nés entre 0 et 27 jours et 38 nourrissons entre 28 jours et 23 mois

La conjonctivite était légère dans 20 à 30% des cas, modérée dans 50 à 60% des cas et sévère dans 20% des cas.

A l'inclusion, 521 patients (soit 50%) ont eu un résultat positif au test bactériologique dans « l'œil le plus affecté ». La répartition des bactéries les plus fréquentes était :

- *Staphylococci* : *Staphylococcus epidermidis* (38% des patients), autres *Staphylococcus* à coagulase négative (22%), et *Staphylococcus aureus* (17%)
- *Haemophilus* (7%), *Streptococcus pneumoniae* (6%)
- autres bactéries à Gram négatif : *Enterobacteriaceae* (6%), et *Acinetobacter* (5%)

Les pourcentages de patients ayant eu une guérison clinique à J9 de « l'œil le plus affecté » figurent dans le tableau 1.

Tableau 1 : Guérison clinique à J9 sur l'œil le plus affecté (étude LT1225-11/3)

Population	Patients avec une guérison clinique sur l'œil le plus affecté à J9		
	azithromycine N (%)	tobramycine N (%)	Différence (%) IC _{95%}
PP	215 / 245 (87,8)	202 / 226 (89,4)	-1,6 [-7,5 ; 4,4]
ITT	447 / 524 (85,3)	440 / 519 (84,8)	0,5 [-3,8 ; 4,9]

Dans la population PP comme dans la population ITT, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements ayant été supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-10%), l'azithromycine en collyre a été considérée comme non-inférieure à la tobramycine en collyre en termes de pourcentage de patients ayant une guérison clinique de l'œil le plus affecté à J9.

La non-infériorité entre les traitements a également été observée à J3 : 28,8% sous azithromycine versus 18,6% sous tobramycine soit une différence de 11,2% avec un IC_{95%} de [3,4% ; 18,9%].

Trachome : étude versus azithromycine per os (étude LT1225-10/3)

Etude de non-infériorité, randomisée, en double-aveugle, double-placebo, ayant comparé l'efficacité de l'azithromycine 1,5% collyre à celle de l'azithromycine per os (indication non validée par l'AMM mais reconnue par l'OMS et les recommandations Afssaps pour le traitement du trachome) chez des enfants âgés de 1 à 10 ans atteints de conjonctivite trachomateuse à *Chlamydia trachomatis*. L'étude a été réalisée en Guinée et au Pakistan.

Les enfants devaient avoir un trachome actif défini selon l'OMS¹ par :

- trachome inflammatoire folliculaire (TF)
- ou
- trachome inflammatoire folliculaire et intense (TF + TI)

N'ont pas été inclus les enfants ayant des complications liées au trachome, c'est-à-dire un trichiasis (grade TT+), une opacité cornéenne (grade CO+) ou une fibrose tarsale avec une déformation palpébrale qui nécessitait un traitement chirurgical.

Les patients ont reçu l'un des traitements suivants :

- azithromycine 0,3% collyre : 1 goutte le matin et 1 goutte le soir pendant 2 jours (au lieu des 3 jours selon la posologie validée par l'AMM)
- azithromycine 0,3% collyre : 1 goutte le matin et 1 goutte le soir pendant 3 jours
- azithromycine per os : une dose unique de 20 mg/kg (posologie recommandée par l'OMS).

Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant une guérison de l'œil le plus affecté à J60 (\pm 3 jours), la guérison étant définie par la présence de moins de 5 follicules d'au moins 5 mm de diamètre sur la conjonctive tarsale supérieure (grade TF0 selon la classification OMS).

La guérison de l'œil le plus affecté à J30 (\pm 3 jours) était un critère secondaire.

L'azithromycine collyre pouvait être considérée non-inférieure à l'azithromycine per os si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements était supérieure à -10% défini comme seuil de non-infériorité.

Résultats :

Un total de 670 patients a été inclus dans l'étude, dont 449 dans les groupes azithromycine collyre et 221 dans le groupe azithromycine per os (population en intention de traiter = ITT). La population per protocole (PP) définie par les patients randomisés sans déviation majeure au protocole a comporté 389 patients sous azithromycine et 179 patients sous azithromycine per os.

Les enfants inclus étaient âgés de 5 ans en moyenne, leur trachome était de grade TF+T10 sur l'œil le plus affecté dans 80% des cas et de grade TF+T1 dans 20% des cas.

¹ Classification OMS du trachome :

TF : trachome inflammatoire folliculaire : conjonctivite

TI : trachome inflammatoire intense

TS : trachome cicatriciel

TT : trichiasis trachomateux (frottement des cils sur la cornée)

CO : opacité cornéenne évoluant vers la cécité

Les enfants randomisés disposant de résultats bactériologiques positifs à *Chlamydia* pour au moins un œil étaient au nombre de 112 dans les groupes azithromycine collyre et 40 dans le groupe azithromycine per os.

Les pourcentages de patients ayant une guérison clinique à J60 de l'œil le plus affecté figurent dans le tableau 2. Les résultats du groupe azithromycine collyre en traitement de 2 jours ne sont pas présentés ci-après car cette posologie n'est pas recommandée par l'AMM.

Tableau 2 : Guérison clinique à J60 sur l'œil le plus affecté dans la population PP (étude LT1225-10/3)

Population	Patients avec une guérison clinique sur l'œil le plus affecté à J60		
	Azithromycine collyre (3 jours) n/N (%)	Azithromycine per os n/N (%)	Différence (%) IC _{95%}
PP	183 / 190 (96,3)	173 / 179 (96,6)	-0,3 [-4,6 ; 3,9]
ITT	211 / 220 (95,9)	205 / 214 (95,8)	-0.1 [-4,1 ; 4,3]

Dans la population PP comme dans la population ITT, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements ayant été supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-10%), l'azithromycine en collyre a été considérée comme non-inférieure à la l'azithromycine per os en termes de pourcentage de patients ayant une guérison clinique de l'œil le plus affecté à J60.

La non-infériorité entre les traitements a également été retrouvée à J30 (critère secondaire de l'étude) : 91,4% sous azithromycine versus 95,3% sous azyhtromycine per os soit une différence de 3,9% avec un IC_{95%} de [-9,5% ; 1,6%].

3.2. Tolérance

Dans les études cliniques, la tolérance de l'azithromycine a été bonne et comparable à celle des comparateurs (tobramycine collyre et azithromycine per os). Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$) ont été des sensations de brûlure et des picotements à l'instillation.

3.3. Conclusion

Dans la conjonctivite grave purulente, l'azithromycine 1,5% collyre (2 gouttes par jour pendant 3 jours) a été comparée à la tobramycine 0,3% collyre (1 goutte toutes les 2 heures pendant 2 jours puis 4 fois par jour pendant 5 jours) dans une étude randomisée, en simple aveugle. Les patients inclus étaient âgés de plus de 1 jour et atteints de conjonctivite bactérienne purulente uni- ou bilatérale. L'azithromycine 1,5% collyre a été non-inférieure à la tobramycine 0,3% collyre en termes de guérison clinique à 9 jours de l'œil le plus affecté.

Dans le trachome, l'azithromycine 1,5% collyre (2 gouttes par jour pendant 3 jours) a été comparée à l'azithromycine per os en dose unique de 20 mg/kg (traitement recommandé par l'OMS et l'Afssaps mais ne possédant pas d'indication validée par l'AMM dans le trachome) dans une étude randomisée, en double-aveugle, double-placebo, réalisée en Guinée et au Pakistan. Les patients inclus étaient des enfants âgés de 1 à 10 ans atteints de conjonctivite trachomateuse à *Chlamydia trachomatis* modérée (TF) à sévère (TF + TI). L'azithromycine 1,5% collyre, a été non-inférieure à l'azithromycine per os en termes de guérison clinique de l'œil le plus affecté à 60 jours.

L'azithromycine collyre a été bien tolérée dans ces études. Les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été une gêne oculaire à l'instillation.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

4.1.1. Conjonctivite bactérienne purulente

La conjonctivite est une inflammation de la conjonctive, sans atteinte cornéenne. L'étiologie bactérienne est retenue sur la présence de sécrétions purulentes.

Les critères de gravité d'une conjonctivite bactérienne purulente sont :

- sécrétions purulentes importantes
- chémosis (œdème de la conjonctive)
- œdème palpébral
- larmolement important
- baisse de l'acuité visuelle, même modérée
- photophobie

L'évolution vers une kératite peut entraîner une cécité ou même une fonte purulente de l'œil.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Intérêt de santé publique :

Malgré leur fréquence et leur répercussion sur la qualité de vie, les conjonctivites bactériennes purulentes représentent un fardeau de santé publique faible du fait de la rareté de leurs complications (kératite, cécité..).

L'amélioration de la prise en charge de ces situations cliniques n'entre pas dans le cadre de priorités de santé publique établies

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'un impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie pour la spécialité AZYTER par rapport aux autres traitements locaux.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AZYTER dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par AZYTER 15 mg/g, collyre en solution en récipient unidose, est important dans cette indication.

4.1.2. Conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis*

Le trachome est une conjonctivite granulaire chronique à *Chlamydia trachomatis* (sérovarys A à C). Il se définit par :

- une hyperplasie folliculaire conjonctivale
- une néovascularisation de la cornée
- des poussées suivies de rémissions
- une rétraction cicatricielle de la conjonctive, de la cornée et des paupières.

Après des années de réinfections répétées, l'intérieur de la paupière se sclérose, elle se retourne vers l'intérieur (entropion), et les cils viennent se frotter sur le globe oculaire (trichiasis) et en particulier sur la cornée.

En l'absence de traitement chirurgical, des opacités cornéennes apparaissent évoluant vers une cécité irréversible.

La cécité due au trachome survient en général après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le trachome est faible du fait de sa rareté en France métropolitaine.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie n'entre pas dans la cadre de priorités de santé publique établies

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'un impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie pour la spécialité AZYTER par rapport à l'Azithromycine per os.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AZYTER dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention. Cependant, dans le contexte de la France métropolitaine, la place de l'azithromycine en collyre est limitée et l'azithromycine per os reste le traitement de référence.

Il existe des alternatives thérapeutiques mais dont l'indication dans le trachome n'est pas validée par l'AMM.

Le service médical rendu par AZYTER 15 mg/g, collyre en solution en récipient unidose, est important dans cette indication.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AZYTER 15 mg/g, collyre en solution en récipient unidose, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des conjonctivites bactériennes purulentes et du trachome.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique de référence

➤ Conjonctivites bactériennes purulentes²

Les antibiotiques abrègent la durée des symptômes dans les conjonctivites bactériennes, mais leur effet à 8 jours n'est pas significativement supérieur à celui du placebo (Grade A).

Ce gain de confort individuel doit être mis en balance avec le risque de sélectionner des souches résistantes à certains antibiotiques. Le rapport bénéfice/risque s'inverserait alors à l'échelon collectif. Aussi, en l'absence de critère de gravité ou de facteur de risque, le recours à un antibiotique ne doit pas être systématique. Le traitement des conjonctivites bactériennes doit comprendre avant tout un lavage oculaire au sérum physiologique associé à un antiseptique, le traitement antibiotique étant réservé aux formes graves.

Cependant, dans certains contextes particuliers, comme les pays en voie de développement, l'antibiothérapie locale évite les graves complications cornéennes génératrices de cécité.

Chez l'adulte

Les conjonctivites bactériennes graves avec des facteurs de risque doivent être traitées par un antibiotique local. L'antibiothérapie est alors probabiliste ou guidée par une analyse microbiologique (Accord professionnel). Tout antibiotique adapté au germe supposé en

² Recommandations Afsaps : Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles (juillet 2004)

cause peut être prescrit. Pour des raisons d'écologie microbienne, les fluoroquinolones ainsi que les associations d'antibiotique sont à réserver aux conjonctivites bactériennes dites « sévères » ou en deuxième intention (accord professionnel).

Chez l'enfant

Les streptocoques et *Haemophilus influenzae* sont les bactéries les plus fréquemment en cause. En conséquence, la rifamycine, active sur l'ensemble de ces bactéries, et la bacitracine (commercialisation arrêtée), active sur la plupart des souches de *Streptococcus pyogenes*, peuvent être privilégiées.

Chez le nourrisson, la conjonctivite aiguë doit être traitée par un antibiotique local. En cas de conjonctivite récidivante, il faut rechercher une imperforation des voies lacrymales et demander un avis ophtalmologique (Accord professionnel).

➤ **Trachome à *Chlamydia trachomatis***

Le trachome est la première cause de cécité dans le monde. C'est une maladie infectieuse limitée à l'œil, due à *Chlamydia trachomatis* (sérovarys A à C) qui est essentiellement présente de façon endémique dans les pays en voie de développement.

La prévalence du trachome diminue après traitement antibiotique oral ou topique (Grade B)². Le traitement minute par azithromycine en dose unique (20 mg/kg et 1 g chez l'adulte) est le traitement de référence. La rifamycine peut être donnée en deuxième intention².

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

➤ **Conjonctivites bactériennes purulentes**

L'azithromycine en collyre est un traitement de première intention dans la prise en charge des conjonctivites graves nécessitant une antibiothérapie. AZYTER peut être utilisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.

➤ **Trachome à *Chlamydia trachomatis***

Dans le cas du trachome, l'azithromycine per os en traitement minute est le traitement de référence (recommandations Afssaps et OMS) mais cette indication n'est pas validée par l'AMM en France.

Bien que le traitement oral soit efficace, l'OMS a recommandé le développement d'une forme collyre de l'azithromycine, notamment pour limiter l'émergence de résistances dues à un traitement de masse par antibiothérapie générale et pour traiter les enfants qui ont une forme modérée de la maladie et les sujets contacts.

Au vu des données fournies et des préconisations de l'OMS, AZYTER peut être considéré comme un traitement de première intention, plus particulièrement chez l'enfant (à partir de 1 an) dans les formes modérées de trachome et les sujets contacts.

A noter cependant, que dans le contexte de la France métropolitaine, en l'absence d'endémie, le risque d'émergence de résistances lié à une antibiothérapie systémique pour traiter le trachome est faible.

4.4. Population cible

Conjonctivite bactérienne purulente :

Les conjonctivites bactériennes sont fréquentes avec une incidence annuelle de 16 cas pour 1000 patients en médecine générale³.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'apprécier la population des patients atteints de conjonctivite bactérienne purulente.

³ Rietveld RP, Ter Riet G, Bindels PJE et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. BMJ 2004;329:206-10

Trachome :

Le trachome est une maladie endémique des pays en voie de développement, par conséquent, les patients trachomateux traités en France sont essentiellement des cas importés. La population cible d'AZYTER dans cette indication peut être considérée comme négligeable.

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.

La commission souligne l'intérêt d'AZYTER en termes de durée de traitement limitée à 3 jours, et d'épargne des fluoroquinolones.

4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

65%.