



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 septembre 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 7 octobre 2001 par arrêté du 28 mars 2002

ZADITEN 1 mg, gélule

Boîte de 60 gélules (CIP : 323 035-0)

ZADITEN 1 mg, gélule

Flacon de 60 gélules (CIP : 351 585-1)

ZADITEN 1 mg/5 ml, solution buvable en flacon

Flacon de 150 ml (CIP : 324 489-5)

ZADITEN LP 2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 30 comprimés (CIP 336 921-4)

NOVARTIS PHARMA S.A.

Kétotifène

Liste II

Date de l'AMM : 24 décembre 1993

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

kétotifène

1.2. Indications

Traitement prophylactique de l'asthme bronchique allergique ou à composante allergique, et d'une manière générale, les manifestations d'hypersensibilité réaginique insuffisamment contrôlées par les traitements symptomatiques des seuls accès paroxystiques.

1.3. Posologie

Adulte et enfant de plus de 6 ans :

1 gélule matin et soir ou 1 comprimé LP, de préférence le soir.

Adulte et enfant de plus de 3 ans :

1 mesurette de solution (5 ml = 1 mg de kétotifène) matin et soir.

De 6 mois à 3 ans (moins de 12kg) :

½ mesurette (2,5 ml = 0,5 mg de kétotifène)

En raison des risques de somnolence en début de traitement, une période d'adaptation de quelques jours à demi-dose administrée uniquement le soir peut-être préconisée.

La durée du traitement doit toujours être suffisamment prolongée, l'action prophylactique de ZADITEN s'installant progressivement en 4 semaines environ ; l'effet protecteur maximal est obtenu par un traitement de plusieurs mois qui peut être poursuivi.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 4 avril 2001

Le service médical rendu par ZADITEN LP 2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée est faible.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

R	: SYSTEME RESPIRATOIRE
R06	: ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
R06A	: ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
R06AX	: AUTRES ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
R06AX17	: Kétotifène

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

ZADITEN est le seul antihistaminique indiqué pour le traitement de l'asthme.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des spécialités utilisées dans le traitement de l'asthme.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Deux nouvelles publications portant sur le kétotifène dans l'indication asthme de l'enfant, ont été présentées par le laboratoire :

- 1 étude¹ comparative versus montélukast, randomisée, ouverte, ayant porté sur 40 enfants atteints d'un asthme persistant léger, traités pendant 8 semaines. Les critères de jugement étaient l'amélioration du débit expiratoire de pointe (DEP), du monoxyde d'azote expiré et d'un score de symptômes. Aucune différence entre les deux traitements n'a été mise en évidence à 8 semaines.
- Une méta-analyse Cochrane² a recherché si le kétotifène seul ou en complément d'un autre traitement de fond, permettait un meilleur contrôle de l'asthme ou des manifestations asthmatiformes de l'enfant. Vingt six études publiées entre 1982 et 2000, ayant inclus 1826 enfants, ont été analysées. Le critère de jugement principal était la réduction de l'utilisation des bronchodilatateurs. Les auteurs ont conclu à l'efficacité du kétotifène seul ou en complément d'un autre traitement de fond, pour un meilleur contrôle de l'asthme ou des manifestations asthmatiformes de l'enfant. Ils précisent cependant que la validité de ces conclusions est limitée par la faible qualité des essais inclus.

Aucune étude récente n'a été fournie dans les autres manifestations d'hypersensibilité.

Au total, les études déposées n'apportent pas d'éléments nouveaux permettant de préciser l'efficacité de ZADITEN par rapport aux autres traitements de l'asthme et d'autres manifestations d'hypersensibilité.

4.2. Effets indésirables/Sécurité

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont un effet sédatif ou au contraire une nervosité ainsi qu'une prise de poids. Depuis le dernier examen par la commission de la transparence, aucune modification de la rubrique « effets indésirables » du RCP n'a été effectuée.

4.3. Conclusion

Les nouvelles publications fournies par le laboratoire n'apportent pas d'éléments susceptibles de modifier l'avis de la commission.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après les bases EPPM hiver 2004-2005, ZADITEN a fait l'objet de 223 000 prescriptions, dans 48% des cas sous forme de solution buvable, 41 % sous forme de comprimé 2 mg LP, et 8% sous forme de gélule 1 mg. Les prescripteurs ont été essentiellement les médecins

¹ Hung C-H, et al. Discrepant clinical responses and blood chemokine profiles between two non-steroidal anti-inflammatory medications for children with mild persistent asthma. *Ped Allergy Immunol* 2005 ; 16 : 306-9.

² Bassler D, et al. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Systematic Reviews* (Electronic Resource) 2004 ; (1), CD001384.

généralistes (71%), moins fréquemment les pédiatres (21 %), les pneumologues (5 %) et les ORL (1%).

ZADITEN est prescrit à des patients de tous âges, particulièrement chez le nourrisson (23 % avant 30 mois) et les jeunes enfants (23% entre 30 mois et 7 ans).

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'asthme se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est faible.

Ces spécialités sont des médicaments d'appoint dans la prise en charge de l'asthme.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par les spécialités ZADITEN 1 mg gélule, ZADITEN LP 2 mg comprimé et ZADITEN 1 mg/5ml solution buvable, est faible.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1 Stratégie thérapeutique

D'après GINA 2005³, le kétotifène « comme tous les antihistaminiques H1, pourrait avoir un petit effet positif sur l'asthme des sujets ayant une rhinite allergique associée. »

D'après un avis d'expert, le kétotifène peut être utilisé dans l'asthme du nourrisson.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM .

6.3.1. Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 35 %

³ GINA (Global Initiative for Asthma) Global strategy for asthma management and prevention, National Institutes of Health, revised 2005