



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 décembre 2007

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
Flacon de 150 ml avec cuillère-mesure (CIP : 324 489.5)

ZADITEN L.P 2 mg
Boîte de 30 comprimés (CIP : 336 921.4)

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Kétotifène

Date de l'AMM :

ZADITEN 1 mg, gélule : 26 juillet 1979

ZADITEN 1 mg/5 ml, solution buvable : 6 avril 1981

ZADITEN L.P. 2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée : 24 décembre 1993

Dernier rectificatif : 24 mai 2007 (modification de l'indication)

Sécurité Sociale et Collectivités

Motif de la demande : Examen de la modification du libellé des indications

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

kétotifène

1.2. Indication

Ancien libellé :

« 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. »

Nouveau libellé :

« **Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique.** »

1.3. Posologie

ZADITEN 1 mg gélule :

1 gélule matin et soir chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

La forme gélule n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.

En raison des risques de somnolence en début de traitement, une période d'adaptation de quelques jours à ½ dose administrée uniquement le soir peut être préconisée.

ZADITEN 1 mg/5 ml, solution buvable :

Chez l'enfant de 4 à 6 ans la forme solution buvable est préférable.

En raison des risques de somnolence en début de traitement, une période d'adaptation de quelques jours à ½ dose administrée uniquement le soir peut être préconisée.

1 mesurette de solution (5 ml = 1 mg de kétotifène) matin et soir chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans (plus de 12 kg).

ZADITEN 2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée :

1 comprimé par jour de préférence le soir au moment des repas chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

R	:	Système respiratoire
R06	:	Antihistaminiques à usage systémique
R06A	:	Antihistaminiques à usage systémique
R06AX	:	Autres antihistaminiques à usage systémique
R06AX17	:	kétotifène

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des spécialités à base d'antihistaminique H1 indiquées dans la rhinoconjonctivite allergique ou la rhinite allergique.

Spécialité	DCI	Forme	Conditionnement	Indication
Antihistaminiques H1 de première génération :				
ALLERGEFON	carbinoxamine	comprimé	Boîte de 40	traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite
DIMEGAN	bromphéniramine	gélule	Boîte de 10	
		sirop	Flacon de 125 ml	
PHENERGAN	prométhazine	comprimé enrobé	Boîte de 20	
PRIMALAN	méquitazine	comprimé	Boîte de 14	
		sirop	Flacons de 60 ml et 125 ml	
THERALENE	alimémazine	comprimé pelliculé	Boîte de 50	
		solution buvable	Flacon de 1200 gouttes	
Antihistaminiques H1 de seconde génération et leurs génériques :				
ZYRTEC	cétirizine*	solution buvable	Flacon de 15 ml	rhinite allergique et/ou conjonctivite allergique chez l'adulte et l'enfant > 12 ans et rhinite allergique chez l'enfant > 2 ans
VIRLIX		comprimé	Boîte de 15	
		solution buvable	Flacon de 15 ml	
XYZALL	lévocétirizine	comprimé	Boîte de 14 ou 28	rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante)
AERIUS	desloratadine	comprimé	Boîte de 15 ou 30	rhinite allergique
		sirop	Flacon de 150 ml	
CLARYTINE	loratadine	comprimé	Boîte de 15	
		cpr. effervescent	Boîte de 15	
		sirop	Flacon 60 ou 120 ml	
KESTIN	ébastine	comprimé	Boîte de 15 ou 30	rhinite allergique saisonnière et perannuelle
KESTINLYO		lyophilisat oral	Boîte de 30	
TELFAS	féxofénadine*	comprimé	Boîte de 15	rhinite allergique saisonnière chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans
MIZOLLEN	mizolastine	comprimé	Boîte de 15	traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique

* : génériques

Générique de ZADITEN 1 mg, gélule : kétotifène G Gam 1 mg (non commercialisé)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres spécialités indiquées dans le traitements des rhino-conjonctivites : antihistaminiques par voie locale, cromones et corticoïdes par voie générale ou locale, collyres non corticoïdes indiqués dans la conjonctivite allergique.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 4 études comparatives chez des patients enfants et adultes atteints de rhino-conjonctivite allergique :

- Kétotifène vs clémastine¹ : la clémastine n'ayant pas d'AMM en France, cette étude n'est pas décrite.

- Kétotifène vs cromoglycate de sodium en spray nasal² :

Etude randomisée ouverte, d'une durée de 12 semaines, chez 41 patients de 4 à 40 ans ayant une rhino-conjonctivite allergique due aux pollens de graminées (test cutané positif). Au-dessus de 35 kg, les patients traités par kétotifène ont reçu 1 comprimé de 1 mg x2 par jour et en-dessous, 0,025 mg/kg x2 par jour en sirop. Les patients traités par cromoglycate de sodium ont reçu 1 spray dans chaque narine 4 à 6 fois par jour. Les patients pouvaient prendre d'autres traitements symptomatiques si les symptômes d'allergie persistaient.

Il n'a pas été observé de différence entre les traitements ni sur le score global des symptômes, ni sur l'appréciation globale par le patient. Seule une différence significative en faveur du kétotifène a été observée sur les symptômes oculaires pendant le pic pollinique.

- Kétotifène vs cétirizine, oxatomide (pas d'AMM en France) et placebo³ :

Etude randomisée, en double aveugle, avec double placebo, chez 69 enfants âgés de 6 à 12 ans ayant une rhino-conjonctivite allergique due aux acariens traités pendant 3 mois par : kétotifène 1 mg x2 par jour ou cétirizine 10 mg par jour ou oxatomide 1mg/kg x2 par jour ou placebo. Les 3 traitements actifs ont été supérieurs au placebo sur le score total des symptômes et la cétirizine a été supérieure au kétotifène et à l'oxatomide. La cétirizine a également été supérieure à l'oxatomide, au kétotifène et au placebo sur le pic expiratoire nasal. Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de qualité de vie.

- Kétotifène vs fluticasone en spray nasal⁴ :

Etude randomisée, en double aveugle, avec double placebo, chez 26 enfants âgés de 2 à 4 ans ayant une rhinite allergique pérenne due aux aéroallergènes et aux allergènes alimentaires traités pendant 6 semaines par : kétotifène 1 mg x1 par jour ou fluticasone en spray nasal 100 µg x1 par jour. Après 3 semaines, aucune différence significative n'a été observée entre les traitements sur les scores de symptômes nocturnes et diurnes (score global et score individuel des symptômes). Entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine, la fluticasone a été supérieure au kétotifène sur le score total des symptômes nocturne, la fluticasone ayant été supérieure au kétotifène uniquement sur l'obstruction nasale. Une différence significative a également été observée en faveur de la fluticasone sur le score total des symptômes diurnes mais sur aucun des scores de symptômes individuels.

¹ Okuda M. Clinical investigation of ketotifen in perennial allergic rhinitis : a double-blind comparative study of ketotifen and clemastine fumarate. *Rhinology* 1984;22:171-182

² Businco L et al. Oral ketotifen versus disodium cromoglycate nasal spray for the prophylactic treatment of pollen-induced allergic manifestations. *Curr Ther Res* 1984;35:239-246.

³ Lai D-C et al. The comparison of the efficacy and safety of cetirizine, oxatomide, ketotifen, and a placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:589-598

⁴ Fokkens W J. Perennial rhinitis in the under 4s: a difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2-4-year-old children with perennial rhinitis

3.2. Tolérance

Les effets indésirables rapportés avec le kétotifène sont :

- un effet sédatif avec somnolence diurne, une sécheresse buccale, des sensations vertigineuses (exceptionnelles), des troubles digestifs non spécifiques (nausées avec ou sans vomissements, troubles de l'appétit, gastralgies, constipation),
- une prise de poids a été parfois constatée,
- une excitation, une irritabilité, des insomnies et une nervosité en particulier chez l'enfant,
- de très rares cas d'hépatites,
- de rares cas de gynécomastie sans que soit clairement établi le mécanisme physiopathologique en cause,
- convulsions, notamment chez l'enfant (très rares),
- des réactions cutanées graves de type érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson (cas isolés).

Ces effets indésirables se manifestent les premiers jours de traitement et disparaissent habituellement malgré la poursuite de celui-ci.

Les notifications recueillies dans le dernier PSUR (1^{er} oct 2005 au 30 avril 2007) n'ont pas conduit à la modification du RCP.

3.3. Conclusion

Les études fournies montrent que le kétotifène a été efficace pour réduire les symptômes de rhino-conjonctivite allergique chez les enfants à partir de 2 ans et les adultes. Comparativement à d'autres traitements de l'allergie, il n'a pas été observé de différence significative avec le cromoglycate de sodium en spray nasal, la cétirizine a été supérieure au kétotifène sur le score des symptômes et sur le débit expiratoire nasal et la fluticasone en spray nasal a été supérieure au kétotifène sur les scores globaux de symptômes nocturnes et diurnes.

Les effets indésirables observés avec le kétotifène comprennent notamment des effets sédatifs et certains effets de type anticholinergique (sécheresse buccale, excitation, nervosité, insomnie).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La rhino-conjonctivite allergique n'est pas grave mais elle peut évoluer vers une dégradation de la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par les spécialités ZADITEN 1 mg, ZADITEN 1 mg/5 ml, solution buvable et ZADITEN L.P. 2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée est faible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités ZADITEN 1 mg, ZADITEN 1 mg/5 ml, solution buvable et ZADITEN L.P. 2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres antihistaminiques H1 oraux.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les anti-histaminiques H1 oraux font partie du traitement de première intention des rhinites allergiques intermittentes légères et modérées-sévères et des formes persistantes légères. Dans les formes persistantes sévères, ils sont recommandés en traitement de deuxième intention en association à un corticoïde nasal après échec du corticoïde nasal seul.

Dans la conjonctivite allergique^{5,6}, les mesures de première intention sont l'éviction de l'allergène et le lavage de l'œil. Secondairement, on aura recours aux collyres antiallergiques (antihistaminiques, antidégranulants mastocytaires et principes actifs à double action antihistaminique et antidégranulante mastocytaire). 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. Les antihistaminiques oraux sont employés lorsque la conjonctivite allergique est associée à une rhinite.

L'emploi des anti-histaminiques H1 oraux de première génération est limité du fait de leurs effets indésirables sédatifs et anticholinergiques (en particulier somnolence diurne, confusion mentale, dyskinésies, troubles cardiaques, rétention urinaire, glaucome)^{7,8}.

4.4. Population cible

Il s'agit des enfants de plus de 4 ans et des adultes atteints de rhino-conjonctivite allergique.

On ne dispose que d'une étude épidémiologique réalisée en Europe de l'ouest en 2004⁹, chez l'adulte de plus de 18 ans. Le taux de prévalence de la rhinite allergique confirmée par un examen clinique a été estimé en France à 24,5%. La rhinite allergique étant le plus souvent associée à une conjonctivite, on peut estimer la prévalence de la rhino-conjonctivite à 24,5% chez l'adulte. Il est difficile d'extrapoler ce résultat aux adolescents et aux enfants à partir de 4 ans car il très probablement surestimé.

Si malgré cette réserve, on extrapole ce résultat aux enfants à partir de 4 ans et aux adolescents, selon les données INED (2006), en France la rhino-conjonctivite allergique toucherait environ 14,5 millions de personnes de plus de 4 ans.

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

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

35%

⁵ Bielory L. : Ocular allergy guidelines, *Drugs* 2002, 62 (11): 1611-34

⁶ Brémond-Gignac D. : The clinical spectrum of ocular allergy, *Current Allergy and Asthma Reports* 2002, 2: 31-324

⁷ van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55(2):116-34.

⁸ ARIA : Allergic Rhinitis and its Impact on asthma. In collaboration with the world Health organization. *J Allergy clin Immunol* 2001 Nov ; 108 (5 suppl) : S147-334.

⁹ Bauchau V et Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy*, 2005 ; 60 :350-53