

~~COMMISSION DE LA TRANSPARENCE~~
Haute Autorité de santé

AVIS DE LA COMMISSION

6 juillet 2005

AERIUS 0,5 mg/ml, sirop
Flacon de 150 ml polystyrène (CIP : 359 538-2)

Laboratoire SCHERING PLOUGH EUROPE

Desloratadine

Liste II

Date de l'AMM : 16 avril 2002

Date des rectificatifs d' AMM :

18 juillet 2002 : rubrique Effets indésirables

30 septembre 2002 : rubrique interactions médicamenteuses et propriétés
pharmacocinétiques et extension de l'indication à la rhinite allergique
(saisonnière et perannuelle)

17 mars 2003 : rubrique Grossesse et allaitement

30 juillet 2003 : rubrique Effets indésirables

12 février 2004 : rubrique Effets indésirables

20 septembre 2004 : extension de l'indication à l'enfant à partir de 1 an

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription dans le cadre de l'extension
de l'indication aux enfant à partir de 1 an.

Direction Evaluation des actes et des produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Desloratadine

1.2. Indications

AERIUS est indiqué pour le traitement symptomatique de :

- la rhinite allergique (RA)
- l'urticaire chronique idiopathique (UCI)

1.3. Posologie

AERIUS peut être pris aussi bien au moment que en dehors des repas.

Le prescripteur devra garder en mémoire le fait que chez l'enfant de moins de 2 ans, la majorité des cas de rhinites est d'origine infectieuse et qu'il n'y a pas de données validant l'efficacité d'AERIUS en traitement de la rhinite infectieuse.

Enfants de 1 à 5 ans : 2,5 ml (1,25 mg) d'AERIUS sirop une fois par jour.

Enfants de 6 à 11 ans : 5 ml (2,5 mg) d'AERIUS sirop une fois par jour.

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : 10 ml (5 mg) d'AERIUS sirop une fois par jour.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R	: SYSTEME RESPIRATOIRE
R06	: ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
R06A	: ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
R06AX	: AUTRES ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
R06AX27	: desloratadine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Antihistaminiques non anticholinergiques présentés sous forme buvable dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique :

loratadine : CLARITYNE 1 mg/ ml, sirop

cétérizine : VIRLIX 10 mg/ml, solution buvable
ZYRTEC 10 mg/ml, solution buvable

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :
CLARITYNE 10 mg, sirop

Le plus économique en coût de traitement :
CLARITYNE 10 mg, sirop

Les derniers inscrits :
VIRLIX 10 mg, solution buvable (JO du 9 septembre 1998)
ZYRTEC 10 mg, solution buvable (JO du 9 septembre 1998)

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique**

Ce sont tous les médicaments indiqués dans les traitements symptomatiques des manifestations allergiques ORL.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'AMM d'AERIUS sirop chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans a été octroyée sur la base, d'une part, de la bioéquivalence des formulations en comprimé (AERIUS 5 mg, comprimé) et en sirop et, d'autre part, de la comparabilité du profil cinétique de la desloratadine chez l'adulte et l'enfant. Le traitement de la rhinite allergique et le profil cinétique de la desloratadine étant similaires chez l'adulte et l'enfant, les données d'efficacité chez l'adulte ont été considérées comme extrapolables à la population pédiatrique.

L'extension à l'enfant à partir de 1 an repose sur une étude de tolérance.

Il s'agit d'une étude randomisée, en double-aveugle versus placebo chez 255 enfants ayant une rhinite allergique ou une urticaire, 131 recevant la desloratadine et 124 le placebo.

La posologie de desloratadine a été de 1 mg entre 6 mois et 1 an et de 1,25 mg entre 1 et 2 ans, administré quotidiennement pendant 15 jours, avec une surveillance portant sur :

- les effets indésirables
- les signes vitaux
- l'examen physique
- l'ECG à 12 dérivations.

L'incidence globale des effets indésirables a été comparable entre les deux groupes de traitement : 67,2 % (88/131) sous desloratadine et 58,9 % (73/124) sous placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes ont été la diarrhée, l'infection des voies aériennes supérieures, la fièvre, la toux, l'irritabilité et la somnolence.

La plupart des effets ont été légers ou modérés en intensité. Il n'y a pas eu de décès ou d'effet indésirable risquant de mettre la vie en péril. Un total de 26 % de patients traités par desloratadine a rapporté un effet indésirable considéré comme ayant une relation possible ou probable avec le traitement versus 21,8 % chez les patients sous placebo. Trois patients ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable léger ou modéré qui a été considéré

par l'investigateur comme sans relation avec le produit à l'étude : 1 patient avait reçu la desloratadine et 2 patients le placebo.

Les analyse des ECG n'ont pas révélé de différence statistique ou cliniquement significative entre les groupes que ce soit en ce qui concerne le rythme cardiaque ou les intervalles PR, QRS, QT, ou QTc entre J0 et J15.

Aucune modification cliniquement significative des signes vitaux n'a été observée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La rhinite allergique n'est pas une maladie grave mais elle peut évoluer vers une dégradation de la qualité de vie.

AERIUS sirop entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la desloratadine est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par AERIUS sirop est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AERIUS sirop n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à ses comparateurs.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après les **recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie (2000)** la stratégie thérapeutique est basée sur la classification des rhinites allergiques en rhinites allergiques saisonnières provoquées principalement par les pollens et rhinites allergiques perannuelles dues principalement aux acariens et aux phanères d'animaux.

La stratégie thérapeutique proposée dans ces recommandations est la suivante :

Chez l'adulte :

- Dans la rhinite allergique saisonnière :
- *symptômes légers ou occasionnels* : anti-histaminiques H1 ; les cromones peuvent être une alternative.
- *symptômes modérés ou fréquents* : corticoï de par voie nasale ; ajouter un anti-histaminiques H1 en cas de non contrôle des symptômes
- *symptômes sévères* : association d'un corticoï de intranasal à un anti-histaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, un corticoï de par voie

orale à court terme ou un autre traitement symptomatique sera ajouté ou l'immunothérapie peut être envisagée.

- Dans la rhinite allergique perannuelle :
 - éviction de l'allergène lorsque cela est possible
 - *symptômes légers ou occasionnels* : anti-histaminiques H1
 - *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale, ajouter un anti-histaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
 - *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un anti-histaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, le choix thérapeutique se fera en fonction des symptômes qui persistent
 - *obstruction nasale persistante* : décongestionnant local ou oral en traitement court ou corticoïde oral en traitement court ; en cas d'échec, une turbinectomie peut être envisagée
 - *rhinorrhée persistante* : ipratropium intranasal ; l'immunothérapie peut être envisagée.

Chez l'enfant :

L'éviction de l'allergène et le contrôle de l'environnement sont plus importants que chez l'adulte afin d'éviter de nouvelles sensibilisations ou l'implication d'autres tissus. Les antihistaminiques H1 constituent le traitement médicamenteux de première intention. Si le contrôle des symptômes est insuffisant, le traitement est poursuivi avec un corticoïde nasal, en adaptant la posologie en fonction de l'âge et de l'existence d'un traitement conjoint de l'asthme par corticoïde local. En cas d'échec, l'association d'un corticoïde local et d'un anti-histaminique peut être essayé. En dernier recours, une immunothérapie peut être envisagée.

Dans la stratégie thérapeutique issue des **recommandations ARIA** (« Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma », groupe d'experts internationaux en collaboration avec l'OMS, 2001) une nouvelle classification des rhinites allergiques a été définie en fonction de la durée et l'intensité des symptômes. Ainsi, selon la durée, on distingue les rhinites allergiques intermittentes (symptômes durant moins de 4 jours par semaine et moins de 4 semaines par an) et les rhinites allergiques persistantes (symptômes plus de 4 jours par semaine et plus de 4 semaines par an). Deux stades de gravité sont retenus : avec symptômes légers et avec symptômes modérés à sévères.

Selon ces recommandations, les anti-histaminiques H1 font partie du traitement de première intention des rhinites allergiques intermittentes légères et modérées-sévères et des formes persistantes légères. Les antihistaminiques H1 sont également recommandés en traitement de deuxième intention dans les formes persistantes sévères en association avec un corticoïde nasal après échec du corticoïde nasal seul. Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes avec les précautions nécessaires pour éviter les effets-secondaires typiques dans cette tranche d'âge notamment avec les corticoïdes.

4.4. Population cible

AERIUS sirop était déjà indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans. Avec l'extension de l'indication à l'enfant de 1 an, la population cible est augmentée par les patients atteints de rhinite allergique âgés de 1 à 2 ans.

Dans une étude épidémiologique récente (Bauchau V., 2004), la prévalence de la rhinite allergique dont le diagnostic a été confirmé, a été estimé à 24,5 % soit selon les données INED (2004), environ 14,4 millions d'adultes et d'enfants à partir de 2 ans et 180.000 enfants de 1 à 2 ans.

Dans l'urticaire, il est communément admis une prévalence de 20 à 25 % soit une population du même ordre que celle atteinte de rhinite allergique.

Cependant, étant donné le terrain atopique commun à ces deux pathologies il existe un chevauchement de ces deux populations qu'il est difficile d'estimer.

Il n'est donc pas possible d'établir précisément la population cible d'AERIUS tenant compte des deux indications, rhinite allergique et urticaire. Néanmoins, la population cible supplémentaire des enfants atteints de rhinite allergique ne doit pas modifier de façon substantielle la population cible d'AERIUS sirop.

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 l'extension de l'indication à l'enfant à partir de 1 an.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

4.5.2. Taux de remboursement : 35%.