



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

20 juillet 2005

XYZALL 5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 14 (CIP : 358 502-4)

Boîte de 28 (CIP : 358 505-3)

Laboratoire UCB PHARMA S.A.

lévocétirizine (dichlorhydrate de)

Liste II

Date de l'AMM : 14/02/2002

Date des rectificatifs d' AMM :

7 mars 2005 : modification du libellé de l'indication (« Traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire chronique idiopathique »)

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription (modification du libellé de l'indication concernant la rhinite allergique)

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lévocétirizine (dichlorhydrate de)

1.2. Indications

Ancienne indication :

La lévocétirizine est indiquée dans le traitement symptomatique :

- . des rhinites allergiques saisonnières (y compris les symptômes oculaires),
- . des rhinites allergiques perannuelles,
- . de l'urticaire chronique idiopathique.

Nouvelle indication :

Traitement symptomatique de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire chronique idiopathique.

1.3. Posologie

Voie orale.

Les comprimés seront avalés avec une boisson et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Il est conseillé de prendre la dose quotidienne en une seule prise.

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

5 mg par jour, soit 1 comprimé pelliculé.

Sujets âgés :

Un ajustement de la dose est recommandé chez le sujet âgé s'il présente une insuffisance rénale modérée à sévère (cf. « insuffisant rénal » ci-dessous).

Enfants de 6 à 12 ans :

5 mg par jour, soit 1 comprimé pelliculé.

Il n'existe pas de dosage adapté pour les enfants de moins de 6 ans.

Insuffisant rénal :

L'intervalle entre les prises doit être ajusté selon la fonction rénale comme indiqué dans le tableau ci-après.

Pour utiliser ce tableau, il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (CL_{cr}) du patient en ml/min. La CL_{cr} (ml/min) peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante :

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg / dl)}} \times (0,85 \text{ pour les femmes})$$

Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 80	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	1 comprimé une fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale sévère	< 30	1 comprimé une fois tous les 3 jours
Insuffisance rénale au stade terminal et patients dialysés	< 10	Contre-indiqué

Insuffisant hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique isolée.

Durée de traitement :

La durée du traitement dépend du type, de la durée et de l'évolution des symptômes, en général de 3 à 6 semaines pour une rhinite allergique saisonnière. En cas d'exposition pollinique brève, 1 semaine de traitement est généralement suffisante. L'expérience clinique acquise est de 6 mois de traitement avec 1 comprimé à 5 mg de lévocétirizine par jour.

Avec la cétirizine (forme racémique), il existe une expérience clinique allant jusqu'à un an de traitement pour l'urticaire chronique et la rhinite allergique chronique, et jusqu'à 18 mois de traitement chez les patients souffrant de prurit associé à une dermatite atopique.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R	: SYSTEME RESPIRATOIRE
R06	: ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
R06A	: ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
R06AE	: DERIVES DE LA PIPERAZINE
R06AE09	: Lévocétirizine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Antihistaminiques non anti-cholinergiques présentés en comprimé indiqués dans la rhinite allergique :

cétirizine :	VIRLIX 10 mg, comprimé et génériques
desloratadine :	AERIUS 5 mg, comprimé pelliculé
ébastine :	KESTIN 10 mg, comprimé
fexofénadine :	TELFAS 120 mg, comprimé (indiqué dans le traitement de la rhinite allergique) TELFAS 180 mg, comprimé (indiqué dans le traitement du prurit de l'urticaire)
loratadine :	CLARITYNE 10 mg, comprimé CLARITYNE 10 mg, comprimé effervescent
mizolastine :	MIZOLLEN 10 mg, comprimé à libération modifiée MISTALINE 10 mg, comprimé à libération modifiée (non commercialisé)
oxatomide :	TINSET 30 mg, comprimé (indiqué dans le traitement de l'urticaire chronique uniquement)

Le libellé de l'indication de ces spécialités ne prend pas en compte la classification des rhinites allergiques selon les recommandations de l'ARIA (« Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma », groupe d'experts internationaux en collaboration avec l'OMS, 2001).

Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :
AERIUS10 mg, comprimé pelliculé sécable

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

Le dernier inscrit :
AERIUS 5 mg, comprimé pelliculé (JO du 5 mai 2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments indiqués dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques ORL ou dermatologiques chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans (autres antihistaminiques, corticoïdes par voie intra-nasale, corticoïdes oraux, décongestionnants par voie locale ou orale, ipratropium intra-nasal).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'étude XPERT a étudié l'efficacité de la lévocétirizine pendant 6 mois chez des patients atteints de rhinite allergique persistante selon la classification ARIA (« Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma », groupe d'experts internationaux en collaboration avec l'OMS, 2001) et sensibilisés aux pollens et aux acariens. Les rhinites allergiques persistantes sont définies par la présence de symptômes plus de 4 jours par semaine et plus de 4 semaines par an.

Cette étude comportait également une partie pharmaco-économique. Cependant, cette analyse n'a pas été prise en compte dans la mesure où la lévocétirizine a été comparée au placebo.

L'étude d'efficacité était une étude contrôlée versus placebo, randomisée, réalisée en double-aveugle, multicentrique.

Un total de 551 patients, d'un âge moyen de 30,3 ans ont été randomisés dans le groupe traité par lévocétirizine 5 mg/jour (N=273) ou dans le groupe placebo (N=278).

Les patients devaient avoir des symptômes d'allergie au moins 4 jours par semaine pendant au moins 4 semaines consécutives, avec des symptômes présents pendant la saison pollinique et exposés aux acariens, un test cutané ou un RAST (« radio-allergo-sorbent-test ») positif pour les acariens ou le pollen (herbe et/ou pariétaire) et un score T5SS évalué le soir 6 sur 15 pendant au moins 4 jours pendant la période de sélection.

Critères de jugements principaux :

- Mesure de l'efficacité après 4 semaines de traitement par la variation du score total des 5 symptômes cotés chacun de 0 à 3 : éternuement, rhinorrhée, prurit nasal, prurit oculaire et congestion nasale. D'après le protocole, une différence de score du T5SS de 1,0 entre le groupe placebo et le groupe traité était considérée comme cliniquement pertinente.

- Mesure, après 4 semaines de traitement, de l'impact du traitement sur la qualité de vie à l'aide du questionnaire RQLQ (« Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, questionnaire validé spécifique de l'allergie) : variation du score total par rapport à l'état initial. Le questionnaire comporte 28 items regroupés en 7 domaines, le score total correspond à la moyenne de l'ensemble des items avec une cotation de 0 à 6. D'après le protocole, une différence d'amélioration de 30% du RQLQ entre le groupe placebo et le groupe traité était considérée comme cliniquement pertinente.

Les critères de jugement secondaires :

- T5SS à 1 semaine, 3 mois, 4 mois ½ et 6 mois
- Qualité de vie (RQLQ, SF 36) à 1 semaine, 3 mois, 4 mois ½ et 6 mois
- Suivi du recours aux médicaments de « secours » pendant les 6 mois
- Tolérance pendant les 6 mois (voir § 3.2.)

Résultats :

Les résultats d'efficacité ont été analysés en tenant compte de la population sans données manquantes à l'état initial et au cours du traitement.

Caractéristiques démographiques :

	Lévocétirizine	Placebo
Patients randomisés	278	273
Age (moyenne)	29,8	30,8
Antécédents :		
AR due aux pollens	278	273
Autres AR	278	273
Asthme	63 (22,7 %)	82 (30,0%)
Céphalée	29 (10,4 %)	33 (12,1 %)
Sévérité de la maladie :		
<u>Score total RQLQ</u> n	270	265
moyenne (EC)	3,05 (0,91)	3,02 (0,95)
médiane	3,07	3,02
min – max	0,5 – 5,3	05 – 5,3
<u>T5SS</u> n	278	272
moyenne (EC)	9,03 (2,29)	8,91 (2,26)
médiane	8,82	8,43
min - max	4,2 – 14,9	4,4 – 15,0
Traitements concomitants		
Anti-asthmatiques	48 (17,3 %)	61 (22,3 %)
Analgésiques	110 (39,6 %)	104 (38,1 %)
Anti-inflammatoires, antirhumatismaux	65 (23,4 %)	69 (25,3 %)
Antibiotiques oraux	62 (22,3 %)	52 (19,0 %)
Médicaments ophtalmologiques	48 (17,3 %)	58 (21,2 %)

Sur l'ensemble des patients randomisés, 76,4% ont terminé les 6 mois de traitement (80,9% dans le groupe lévocétirizine et 71,8% dans le groupe placebo). Les patients qui ont arrêté le traitement pour inefficacité ont été au nombre de 45 (16,5%) dans le groupe placebo et de 21 (7,6%) dans le groupe lévocétirizine.

Critères de jugement principaux :

Après 4 semaines de traitement, la lévocétirizine a été significativement supérieure au placebo sur le score total des 5 symptômes, éternuement, rhinorrhée, prurit nasal, prurit oculaire et congestion nasale ; la différence entre les traitements a atteint le seuil prévu de de 1,0 point du score total défini dans le protocole.

En ce qui concerne le score total RQLQ, une différence significative 0,48 a été observée en faveur de la lévocétirizine, soit une amélioration de 47,5% par rapport au placebo, amélioration supérieure au seuil de 30% défini dans le protocole.

Score total du T5SS et de qualité de vie (questionnaire RQLQ) après 4 semaines de traitement

Critère de jugement	Traitement	N	Score initial Moyenne (EC)	Variation du score Moyenne (EC)	Différence vs placebo Moyenne ajustée, IC95%	p
T5SS, score total	Lévocétirizine	276	9,02 (2,28)	-3,54 (0,15)	1,14 [0,75 ; 1,52]	<0,001
	Placebo	271	8,00 (2,26)	-2,40(0,15)		
RQLQ, score total	Lévocétirizine	257	3,04 (0,92)	-1,49 (0,07)	0,48 [0,29 ; 0,67]	<0,001
	Placebo	252	3,06 (0,94)	-1,01 (0,07)		

Critères de jugement secondaires :

L'avantage de la lévocétirizine sur le placebo concernant le score total T5SS et les scores totaux RQLQ et SF 36 s'est maintenu pendant les 6 mois de l'étude.

Après 6 mois de traitement, le nombre moyen de jours de recours à un cromoglycate comme traitement de secours a été moins important dans le groupe lévocétirizine (14,04 jours par voie nasale et 6,51 jours par voie oculaire) que dans le groupe placebo (23,23 jours par voie nasale et 14,38 jours par voie oculaire).

Durée d'utilisation des médicaments de secours utilisés pendant 6 mois (population per protocole)

	Placebo (N = 273) valeur moyenne par patient sur 6 mois [IC 95%]	Lévocétirizine (N = 278) valeur moyenne par patient sur 6 mois [IC 95%]
Traitements de secours (nombre moyen de jours par patient)		
Cromoglycates par voie nasale	23.23 [18.8-28.8]	14.04 [11.2-18.05]*
Cromoglycates par voie oculaire	14.38 [10.7-19.8]	6.51 [4.4-10.6]*
Prednisolone	0.79 [0.54-1.17]	0.67 [0.41-1.15]

IC : intervalle de confiance

* p < 0.01

3.2. Effets indésirables

Pendant les 6 mois de l'étude XPERT, le nombre de sujets ayant rapporté un événement indésirable a été similaire dans le groupe traité et dans le groupe placebo.

Aucun événement grave n'a été imputable au traitement.

Les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été peu fréquents et du même ordre dans le groupe traité par la lévocétirizine (4%) que dans le groupe placebo (2,9%).

3.3. Conclusion

La modification du libellé de l'indication de XYZALL repose sur l'étude X-PERT (étude randomisée, en double-aveugle) qui a étudié, pendant 6 mois, l'efficacité de la lévocétirizine versus placebo chez des patients atteints de rhinites allergiques classées comme persistantes selon les critères du consensus ARIA. Les rhinites allergiques persistantes sont définies par la présence des symptômes d'allergie au moins 4 jours par semaine pendant au moins 4 semaines consécutives. Les patients de l'étude étaient allergiques aux pollens ou aux acariens.

L'efficacité de la lévocétirizine a été jugée sur deux critères principaux : la variation par rapport à l'état initial, après 4 semaines, du score total des 5 symptômes (T5SS) - éternuement, rhinorrhée, prurit nasal, prurit oculaire et congestion nasale - et du score total de qualité de vie mesuré à l'aide du questionnaire RQLQ.

Pour le T5SS (cotation de 0 à 15), une différence significative de 1,14 points a été observée entre les deux groupes en faveur de la lévocétirizine, le seuil de pertinence clinique prévu par le protocole étant de 1,0 point. Toutefois, cet effet est modeste.

En termes d'amélioration de la qualité de vie sur une échelle de score de 0 (=aucun retentissement) à 6 (=détérioration importante), la lévocétirizine a été statistiquement supérieure au placebo avec une différence de 0,48 point. Cette différence est supérieure au seuil prévu par le protocole (30% d'amélioration par rapport au placebo soit 0,30 point).

Concernant la tolérance, la lévocétirizine a été bien tolérée au cours des 6 mois de l'étude, aucun effet indésirable grave n'étant survenu.

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.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de la lévocétirizine dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique attendu :

La rhinite allergique est une situation clinique non grave mais qui peut altérer la qualité de vie des patients. Compte tenu de sa prévalence, elle constitue un poids de santé publique. Ce poids peut être considéré comme faible.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des traitements existants, aucun impact n'est attendu de cette spécialité en termes de morbi-mortalité.

Le service médical rendu par XYZALL 5 mg dans la rhinite allergique est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la rhinite allergique, XYZALL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux autres antihistaminiques de 2^{ème} génération.

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* : 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, un corticoïde 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 essayée. 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. Environ 1/3 des rhinites saisonnières et pérennes sont des rhinites persistantes

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

La population cible de XYZALL correspondant à la modification du libellé de l'indication est définie par les patients de 6 ans et plus atteints de rhinite allergique.

Dans une étude épidémiologique récente (Bauchau V., 2004), la prévalence de la rhinite allergique dont le diagnostic a été confirmé, a été estimée à 24,5 % dans la population française soit, selon les données INED (2004), 13,7 millions de personnes de 12 ans et plus atteintes de rhinite allergique.

Selon cette même étude, environ 30 % des rhinites allergiques seraient des rhinites allergiques persistantes soit 4,1 millions de patients.

4.5. Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de 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'indication avec son nouveau libellé.

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

Taux de remboursement : 35 %