



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

kétotifène

ZADITEN L.P. 2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/30 comprimés (CIP : 34009 336 921 4 8)

ZADITEN 1 mg, gélule

B/60 gélules (CIP : 34009 323 035 0 2)

Flacon de 60 gélules (CIP : 34009 351 585 1 2)

ZADITEN 1 mg/5 ml, solution buvable

Flacon avec cuillère-mesure (CIP : 34009 324 489 5 1)

Laboratoire SIGMA TAU FRANCE

Code ATC	R06AX (autres antihistaminiques à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVE ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 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 Rectificatif : 24 mai 2007 (modification de l'indication)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	R Système respiratoire R06 Antihistaminiques à usage systémique R06A Antihistaminiques à usage systémique R06AX Autres antihistaminiques à usage systémique R06AX17 kétotifène

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/07/2011.

Dans son dernier avis de réévaluation du 30 novembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de ZADITEN était faible dans l'indication.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2011 au 31 octobre 2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), ZADITEN a fait l'objet de 32 415 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 30 novembre 2011, la place de ZADITEN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

4.4.1 Rhinite allergique

D'après les **recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie (2000)**¹, la stratégie thérapeutique est fondée 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* : antihistaminiques H1 ; les cromones peuvent être une alternative.
 - *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale ; ajouter un antihistaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
 - *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un antihistaminique 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.

¹ Van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000; 55:116-34.

- Dans la rhinite allergique perannuelle :
 - éviction de l'allergène lorsque cela est possible
 - *symptômes légers ou occasionnels* : antihistaminiques H1
 - *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale, ajouter un antihistaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
 - *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un antihistaminique 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 antihistaminique peut être essayée. En dernier recours, une immunothérapie peut être envisagée.

Dans la stratégie thérapeutique issue des **recommandations ARIA** (actualisation en 2008² et 2010³) une autre 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 allergiques saisonnières et perannuelles sont des rhinites allergiques persistantes.

Selon ces recommandations, les antihistaminiques 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.

L'actualisation des recommandations en 2010 précise l'intérêt plus important des antihistaminiques oraux de seconde génération par rapport aux antihistaminiques oraux de première génération et l'intérêt des antihistaminiques oraux de seconde génération par rapport aux antihistaminiques intranasaux. Les corticoïdes intranasaux sont à privilégier par rapport aux antihistaminiques oraux de seconde génération car ils sont plus efficaces (mais avec un niveau de preuve plus faible chez l'enfant). Toutefois les antihistaminiques oraux de seconde génération peuvent être utilisés en première intention si la voie orale est préférée à la voie nasale. Ces recommandations ne tiennent pas compte du niveau de sévérité des symptômes.

Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes avec les précautions nécessaires pour éviter les effets indésirables, notamment des corticoïdes.

4.4.2 Conjonctivite allergique

La première mesure est l'éviction de l'allergène. Lorsqu'elle n'est pas possible, l'allergène et les médiateurs de l'allergie peuvent être dilués ou éliminés à l'aide de solutions de lavage. Cette

² Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl. 86):8-160.

³ Brozek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;126:466-476

action de lavage, bien que mécanique, se traduit par une efficacité symptomatique importante et le plus souvent suffisante.

Secondairement, on aura recours aux traitements médicamenteux locaux. Différentes classes de produits sont disponibles :

- les antihistaminiques,
- les antidégranulants mastocytaires,
- les principes actifs ayant une double action antihistaminique et antidégranulante mastocytaire,

Le choix se fait au cas par cas en tenant compte de différents facteurs tels que la nature des symptômes, leur sévérité, l'état initial de l'œil, les caractéristiques du patient, le port éventuel de lentilles de contact et la réponse au traitement. Les antihistaminiques peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antidégranulant mastocytaire.

Les formulations sans conservateur sont à privilégier.

Les antihistaminiques oraux sont employés lorsque la conjonctivite allergique est associée à une rhinite.

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.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30 novembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ La rhino-conjonctivite allergique est une affection bénigne 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.
- ▀ Dans la rhinite allergique, les antihistaminiques oraux représentent un traitement de première intention ou de deuxième intention selon le niveau de gravité. Dans la conjonctivite allergique, ils sont employés lorsque celle-ci est associée à une rhinite.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques (antihistaminiques de deuxième génération, corticoïdes locaux).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZADITEN reste faible dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.