



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 mai 2007

ATARAX 2 mg/ml, sirop
Fl/200 ml (CIP : 300 814-3)

ATARAX 25 mg, comprimé sécable
B/30 (CIP : 300 813-7)

Laboratoires UCB PHARMA

Hydroxyzine

N05BB01

Liste I

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 12 semaines.

Date de l'A.M.M. :

AMM initiale : 16/08/1988

30 Août 2006 : extension d'indication

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : « *Chez l'enfant de plus de 3 ans, traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules.* »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Hydroxyzine

1.2. Indications

- Manifestations mineures de l'anxiété ;
- Prémédication à l'anesthésie générale ;
- Traitement symptomatique de l'urticaire ;
- Chez l'enfant de plus de 3 ans (forme sirop) et de plus de 6 ans (forme comprimé à 25 mg), traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules ;

1.3. Posologie

Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).

Dans les insomnies d'endormissement chez l'enfant de plus de 3 ans, la posologie proposée à titre indicatif est de 1 mg/kg/j, et le traitement sera de courte durée (2 semaines au maximum).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

N : Système nerveux
N05 : Psycholeptiques
N05B : Anxiolytiques
N05BB : Dérivés de diphenylméthane
N05BB01 : Hydroxyzine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les antihistaminiques H1 indiqués dans l'insomnie chez l'enfant sont :

- o NOPRON, sirop 15 mg/5 ml (niaprazine, dérivé de la phénothiazine) : « traitement de l'insomnie occasionnelle de l'enfant de plus de 3 ans ».
- o THERALENE, comprimé 5 mg, sirop 5 mg/10 ml et solution buvable 1 mg/gtte (alimemazine, dérivé de la phénothiazine) : « insomnie occasionnelle et transitoire » chez l'enfant à partir de 3 ans pour les formes buvables et 6 ans pour les comprimés.
- o SIROP TEYSSEDE (alimemazine) (non remboursable).
- o PHENERGAN, comprimé 25 mg (prométazine, dérivé de la phénothiazine) : il n'est indiqué dans « l'insomnie occasionnelle et transitoire » que dans sa forme comprimé qui est réservée à l'adulte. La forme sirop, plus adaptée à l'enfant, n'a pas l'indication.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a fourni aucune étude évaluant spécifiquement l'hydroxyzine dans l'indication concernée par cet avis.

Les données présentées par le laboratoire reposent sur deux études (SIMONS 1984 et SIMONS 1996) et sur un recueil de données de pharmacovigilance.

1/ Les deux études fournies par le laboratoire^{1,2} sont anciennes. Elles ont inclus un faible nombre de patients (12 et 15 enfants) et ont concerné des indications qui ne sont pas les troubles de l'endormissement de l'enfant :

- l'étude SIMONS 1984¹ avait pour objectif l'évaluation de la pharmacocinétique de l'hydroxyzine chez l'enfant ainsi que son efficacité dans le traitement des manifestations allergiques cutanées ;
- l'étude SIMONS 1996² avait pour objectif l'évaluation des effets sur le système nerveux central de l'hydroxyzine et de la diphenhydramine chez des enfants atteints de rhinite allergique.

Ces deux études ne sont donc pas détaillées dans le présent avis.

2/ Le laboratoire a également versé au dossier une revue de données de tolérance de différents anti-histaminiques H1³ (revue SIMONS 1994) qui confirme que les antihistaminiques H1 de première génération, dont fait partie l'hydroxyzine, provoquent fréquemment une somnolence et des troubles du système nerveux central.

Par ailleurs, depuis la commercialisation en 1955, 212 effets indésirables ont été rapportés au niveau international chez des enfants âgés de 30 mois à 15 ans, dont 25 cas en France. Les effets le plus souvent rapportés ont été des troubles du système nerveux central incluant des cas de somnolence / sédation (11), de convulsions (5), de troubles de la conscience (4). L'effet indésirable le plus fréquemment observé est la somnolence.

L'AMM obtenue résulte d'une demande de l'AFSSAPS et repose sur les propriétés pharmacologiques du médicament, sur son efficacité attendue du fait de la connaissance par les professionnels de l'effet sédatif de l'hydroxyzine, et sur le besoin thérapeutique non couvert.

¹Simons et al. Pharmacokinetics and antipruritic effects of hydroxyzine in children with atopic dermatitis. The journal of pediatrics. 1984 (vol. 104), n°1 : 123-127.

²Simons et al. Adverse central nervous system effects of older antihistamines in children. Pediatr Allergy Immunol 1996 : 22-27.

³Simons. H1-receptors antagonists, comparative tolerability and safety. Drug Safety 1994. 10 (5) : 350-380.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les troubles de l'endormissement n'entraînent, en règle générale, ni complications graves, ni handicap, mais peuvent par leur caractère persistant entraîner une dégradation parfois marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention après échec des mesures comportementales seules.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à ces spécialités.

En termes de santé publique, (malgré la fréquence de ces troubles), le fardeau représenté par les insomnies d'endormissement de l'enfant est faible compte tenu du caractère généralement bénin de ces troubles.

Bien qu'il existe, en cas d'échec de la thérapie comportementale, un besoin thérapeutique chez les enfants ayant des insomnies d'endormissement (notamment un besoin de médicaments dénués d'effets secondaires (neuro-psychocognitifs)), l'amélioration de la prise en charge de ces troubles ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, l'impact en termes de morbidité et de qualité de vie qui pourrait éventuellement être attendu de cette spécialité (du fait de sa probable meilleure tolérance que les médicaments existants) ne peut être quantifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ATARAX dans cette indication.

Le service médical rendu par Atarax est faible dans cette indication.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ATARAX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR niveau V) dans la prise en charge habituelle, chez l'enfant de plus de 3 ans, du traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{4,5}

Les troubles du sommeil de l'enfant sont rarement considérés comme une pathologie à part entière.

La distinction entre troubles « normaux » et troubles « pathologiques » est la problématique essentielle des troubles de l'endormissement de l'enfant. Cette distinction est très largement subjective et dépend essentiellement de la conscience qu'en ont les parents, de leurs attentes et de leur interprétation des comportements du sommeil, sans compter l'influence non négligeable des contextes culturels et familiaux.

Les étiologies des troubles de l'endormissement chez l'enfant sont essentiellement comportementales (75 % des cas). Chez le jeune enfant, ils sont en rapport avec un conditionnement négatif à l'endormissement dans de nombreux cas. Ainsi, l'approche thérapeutique doit être prioritairement d'ordre comportemental et éducationnel.

Ces mesures comportementales consistent essentiellement en une bonne hygiène du sommeil : environnement propice, horaires de coucher et de lever adaptés, éviter des activités excitantes avant le coucher. L'approche cognitivo-comportementale est d'une grande utilité lorsqu'un changement dans le comportement des parents est attendu.

Selon les experts, les troubles du sommeil représentent la première cause de prescription de psychotropes chez l'enfant de moins de 3 ans en France, et l'exposition précoce aux psychotropes pourrait être un facteur de risque de consommation excessive de médicaments hypnotiques à l'âge adulte. Un traitement médicamenteux par l'hydroxyzine chez l'enfant doit rester exceptionnel, sur une durée la plus courte possible (2 semaines au maximum), et ne doit être envisagé qu'après une longue discussion avec les parents. Il doit être instauré en seconde intention, dans certaines insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil, en cas d'échec du traitement comportemental seul. Dans ce cas, les alternatives thérapeutiques sont rares et non dénuées de risques : risques d'effets neurologiques extrapyramidaux et psychocognitifs des phénothiaziniques.

L'hydroxyzine ne constitue un traitement adapté ni pour les insomnies de cause neurologique, ni pour certaines insomnies d'origine organique, ni pour les insomnies d'origine psychiatrique.

La Commission de la Transparence ne dispose d'aucune donnée sur l'impact éventuel de l'hydroxyzine sur l'architecture du cycle de sommeil de l'enfant.

4.4. Population cible

La prévalence des troubles du sommeil chez l'enfant est d'environ 25 % tous âges confondus : 25 à 50 % chez les enfants d'âge préscolaire, et de 15 % à 37 % chez les enfants d'âge scolaire.

Selon les experts, la population cible concernée par l'utilisation de l'hydroxyzine après échec des mesures comportementales seules serait de l'ordre de 10 % des enfants ayant un trouble du sommeil.

Au vu des données actuelles, la Commission de la Transparence n'est pas en mesure de chiffrer précisément cette population.

⁴ Rapport sur le thème du sommeil. Ministère de la Santé et des Solidarités. Décembre 2006

⁵ Owens J *Centre d'Excellence pour le développement des jeunes enfants*. Services et programmes efficaces pour gérer les troubles du sommeil des enfants et des nourrissons ainsi que leurs impacts sur le développement social et émotif des jeunes enfants (0 – 5 ans). Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants. (27 avril 2004).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication, dans l'attente de la réévaluation des autres spécialités indiquées dans les troubles du sommeil de l'enfant.

4.5.1. Conditionnements

Le traitement des troubles de l'endormissement ne peut dépasser 2 semaines. De ce fait la Commission de la Transparence souhaiterait que de nouveaux conditionnements plus adaptés des spécialités ATARAX 2 mg/ml (flacon 200 ml) et ATARAX 25 mg comprimés sécables (boîte de 30 comprimés) soient disponibles afin de respecter leur bon usage.

4.5.2. Taux de remboursement

35%