



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

14 mai 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 9 avril 2003 (JO du 11 avril 2003)

**XYZALL 5 mg, comprimé pelliculé**

**Boîte de 14 comprimés (CIP : 358 502-4)**

**Boîte de 28 comprimés (CIP : 358 505-3)**

**Laboratoires UCB PHARMA SA**

Lévocétirizine

Date de l'AMM : 14 février 2002 (procédure de reconnaissance mutuelle)

Date des principaux 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 »]
- 14 décembre 2006 (rubrique « Effets indésirables »)

Motif de la demande :

- Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
- Réévaluation de l'ASMR dans l'urticaire chronique idiopathique

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Lévocétirizine

### 1.2. Indications

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 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la commission du 18 décembre 2002

Le niveau de service médical rendu par XYZALL 5 mg, comprimé pelliculé est modéré. XYZALL 5 mg, comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la cétirizine et aux autres antihistaminiques non anticholinergiques et non sédatifs.

### Avis de la commission du 20 juillet 2005

Modification de l'indication :

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

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<sup>ème</sup> génération.

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2008)

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

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 3.2.1. Médicaments de comparaison strictement comparables

Il s'agit des antihistaminiques H1 non-anticholinergiques oraux indiqués dans la rhinite allergique et l'urticaire chronique idiopathique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans :

cétirizine :	VIRLIX 10 mg, comprimé ZYRTEC 10 mg, comprimé (non commercialisé) et génériques ZYRTEC 10 mg/ml, solution buvable
desloratadine :	AERIUS 5 mg, comprimé pelliculé AERIUS 0,5 mg/ml, sirop
ébastine :	KESTIN 10 mg, comprimé
loratadine :	CLARITYNE 10 mg, comprimé CLARITYNE 10 mg, comprimé effervescent CLARYTINE 0,1 g/100 ml, sirop
mizolastine :	MIZOLLEN 10 mg, comprimé à libération modifiée MISTALINE 10 mg, comprimé à libération modifiée (non commercialisé)

### 3.2.2. Médicaments de comparaison non strictement comparables

Il s'agit des autres antihistaminiques H1 non anti-cholinergiques n'ayant pas l'ensemble des indications de XYZALL :

fexofénadine :	TELFAST 120 mg, comprimé (rhinite allergique)
	TELFAST 180 mg, comprimé (urticaire)
oxatomide :	TINSET 30 mg, comprimé (urticaire chronique)
	TINSET 2,5 mg/ml, suspension buvable (urticaire chronique)

### 3.3. **Médicaments à même visée thérapeutique**

Il s'agit des autres médicaments indiqués dans les manifestations allergiques : les antihistaminiques H1 de première génération, le kétotifène (ZADITEN), les cromones, les corticoïdes administrés par voie intra-nasale et les corticoïdes oraux.

## 4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. **Efficacité**

#### 4.1.1. Rhinite allergique

Une nouvelle étude clinique a été fournie dans cette indication. Du fait de sa méthodologie non comparative, celle-ci ne peut être prise en compte.

#### 4.1.2. Urticaire chronique idiopathique

Deux nouvelles études ont été fournies dans cette indication :

- Une étude clinique vs placebo, randomisée, en double-aveugle chez 166 patients traités pendant 4 semaines. Cette étude a confirmé l'efficacité de la lévocétirizine pour diminuer le symptôme prurit par rapport au placebo.
- Une étude clinique vs desloratadine, randomisée, en double-aveugle chez 886 patients traités pendant 4 semaines. Cette étude est décrite ci-après.

#### **Etude versus desloratadine**

La lévocétirizine (5 mg/jour) a été comparée à la desloratadine (5 mg/jour) chez des patients ayant une urticaire chronique idiopathique (UCI) traités pendant 4 semaines.

Les patients inclus :

- $\geq 18$  ans
- antécédents d'UCI : épisodes d'urticaire avec œdème et rougeurs caractéristiques, survenant régulièrement, au moins 3 fois par semaine, sur une période d'au moins 6 semaines, durant les 3 derniers mois sans cause identifiable et durant au moins 3 jours pendant la période de sélection.
- sévérité du prurit (sur les 24 dernières heures)  $\geq 2$  (score de 0=absence à 3=sévère) et nombre d'œdèmes (lors de la période de sélection)  $\geq 1$ .

Le critère principal de jugement était le score moyen de sévérité du prurit (score de 0 à 3) durant la première semaine de traitement.

### Résultats :

Un total de 886 patients a été randomisé dans les groupes lévocétirizine (n=438) et desloratadine (n=448). Les arrêts de traitement (25 sous lévocétirizine et 29 sous desloratadine) ont été dus à une absence d'efficacité pour 10/25 patients sous lévocétirizine et 13/29 patients sous desloratadine et à des effets indésirables pour 4/25 patients sous lévocétirizine et 3/29 patients sous desloratadine.

Le score moyen de prurit à l'inclusion était de 2,19 ( $\pm 0,53$ ) dans le groupe lévocétirizine et de 2,22 ( $\pm 0,54$ ) dans le groupe desloratadine.

Durant la première semaine de traitement le score moyen ajusté de sévérité du prurit a été de 1,02 sous lévocétirizine et 1,18 sous desloratadine.

La différence observée en faveur de la lévocétirizine a été statistiquement significative (différence de 0,16 ; IC<sub>95%</sub> = [0,07 ; 0,26]).

### **4.2. Effets indésirables/Sécurité**

Dans l'étude versus desloratadine chez des patients ayant une UCI, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents (incidence d'au moins 2%) ont été des céphalées (8,0% sous lévocétirizine et 10,7% sous desloratadine), de la somnolence (7,1% sous lévocétirizine et 3,1% sous desloratadine), de la fatigue, des douleurs abdominales hautes et des nausées.

Les données de tolérance issues du dernier rapport de pharmacovigilance (juillet 2005-juillet 2006) ont mis en évidence de nouveaux effets indésirables liés au traitement : convulsions, myalgie, agressivité, agitation et éruption cutanée. Ces données devraient faire l'objet d'une modification de la rubrique « Effets indésirables » du RCP.

### **4.3. Conclusion**

Dans une étude, randomisée, en double-aveugle, ayant inclus 886 patients adultes atteints d'UCI, la lévocétirizine s'est montrée supérieure à la desloratadine en termes de score de prurit (échelle de 0 à 3) durant la première semaine de traitement : 1,02 sous lévocétirizine et 1,18 sous desloratadine soit une différence de 0,16 avec un IC<sub>95%</sub> = [0,07 ; 0,26]. Cependant, cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

Les profils de tolérance des deux traitements au cours de cette étude ont été conformes à ceux attendus. Cependant, la commission souligne la survenue d'effets indésirables inattendus dans les données de pharmacovigilance de la lévocétirizine (période juillet 2005 à juillet 2006) : convulsions, myalgie, agressivité, agitation et éruption cutanée.

## **5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT**

Selon les données IMS-Dorema (cumul mobile annuel novembre 2007) il y a eu 2,366 millions de prescriptions. La posologie moyenne observée de 1 comprimé par jour est conforme au RCP. La durée moyenne de prescription a été de 51,4 jours.

XYZALL a été prescrit principalement dans la rhinite allergique et vasomotrice (27,2%), des effets indésirables de type allergique (24,5%), l'urticaire et autres dermites (10%) et l'asthme (7,7%).

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### 6.1.1. Rhinite allergique

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.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la rhinite allergique est faible.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes.

En l'absence de nouvelles données, et compte tenu des résultats des études précédemment fournies, on ne peut considérer que XYZALL 5 mg comprimé ait un impact supplémentaire en termes d'amélioration de la qualité de vie ou de réduction de la morbidité par rapport aux traitements existants.

En conséquence, XYZALL 5 mg, comprimé ne présente pas d'intérêt de santé publique.

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

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par XYZALL 5 mg comprimé est modéré dans cette indication.

#### 6.1.2. Urticaire chronique idiopathique

L'urticaire aiguë n'est pas une maladie grave ; elle peut évoluer, dans sa forme chronique, vers une dégradation de la qualité de vie.

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

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'urticaire chronique idiopathique est faible.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes.

Au regard des résultats de l'étude, il n'est pas attendu de XYZALL 5 mg comprimé un impact supplémentaire en termes d'amélioration de la qualité de vie ou de réduction de la morbidité par rapport aux traitements existants.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XYZALL 5 mg comprimé.

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

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par XYZALL 5 mg comprimé est modéré dans cette indication.

### 6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

XYZALL 5 mg, comprimé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres antihistaminiques H1 oraux indiqués dans la rhinite allergique et l'urticaire chronique idiopathique.

### 6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 6.3.1. Rhinite allergique

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* : antihistaminiques H1 ; les cromones peuvent être une alternative.
- *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale ; ajouter un antihistaminiques H1 en cas de non contrôle des symptômes
- *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intra-nasal 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.

- 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 antihistaminiques H1 en cas de non contrôle des symptômes
- *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intra-nasal 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 intra-nasal ; 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 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 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 pérennes 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 à 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.

#### 6.3.2. Urticaire chronique idiopathique

Selon les recommandations issues de la conférence de consensus sur la « Prise en charge de l'urticaire chronique » sous l'égide de la Société française de dermatologie avec la participation de l'ANAES (janvier 2003), **les anti-histaminiques H1 constituent le traitement de choix de l'urticaire chronique** car ils sont efficaces sur l'œdème et le prurit. Il s'agit d'un traitement prolongé, aussi utilise-t-on de préférence les anti-H1 de seconde génération dont la demi-vie est longue et qui entraînent moins d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses (grade A). Il n'existe pas d'éléments dans la littérature permettant de privilégier un produit donné.

En cas de résistance à un traitement antihistaminique H1, deux stratégies reflétant les pratiques professionnelles et les avis d'expert sont proposées :

- monothérapie : remplacement de l'antihistaminique H1 de seconde génération par une autre molécule de cette classe,
- bithérapie : association de deux antihistaminique H1. L'association la plus fréquemment réalisée est celle d'un antihistaminique H1 le matin, à un antihistaminique H1 de première génération à action sédative en prise vespérale. Ce choix devra particulièrement porter sur certaines situations cliniques (comme un prurit avec des troubles du sommeil), tout en prenant compte des risques potentiels (sujet âgé, conduite automobile, etc...).

En cas d'échec, continuer à essayer d'autres anti-H1 seuls ou en association.

En cas d'échec des stratégies précédentes (situations rares), l'orientation thérapeutique se fera au cas par cas. D'autres molécules ou associations ont été utilisées mais les niveaux de preuves sont faibles ou les données sont contradictoires.

Dans certains cas, il peut être envisagé de prendre en charge les facteurs psychologiques au cours de l'urticaire chronique.

### 6.4. **Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

#### 6.4.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

#### 6.4.2. Taux de remboursement

35%.