

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 février 2014

RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé

B/24 comprimés (CIP : 34009 276 033 0 3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

DCI	artéméther, luméfantrine
Code ATC (2012)	P01BF01 (antipaludéens : artémisinine et dérivés, en association)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'accès palustre non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg. »

SMR	Le Service Médical Rendu par RIAMET dans le traitement du paludisme non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> est important.
ASMR	Compte tenu de son efficacité dans le traitement de l'accès palustre simple, notamment en cas de souches multirésistantes, et d'un moindre risque de développement de résistance avec les combinaisons à base de dérivés d'artémisinine par rapport aux monothérapies classiques en particulier chez l'enfant et en zone d'endémie palustre (notamment en Guyane et Mayotte), la spécialité RIAMET, au même titre que la spécialité EURARTESIM, apporte une Amélioration de Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'accès palustre non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> .

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (européenne)	Initiale : 23 avril 2001 (reconnaissance mutuelle) Rectificatif : 31 décembre 2013 (suppression de la mention « médicament à prescription hospitalière »)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012	
	P	Antiparasitaires, insecticides
	P01	Antiprotozoaires
	P01B	Antipaludéens
	P01BF	Artémisinine et dérivés, en association
	P01BF01	Artéméter et luméfántrine

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, suite à la modification des conditions de prescription (suppression de la mention "médicament à prescription hospitalière").

La présentation identique qui bénéficie actuellement de l'agrément aux seules Collectivités avec le code CIP (34009 563 043 8 7) sera remplacée par celle faisant l'objet du présent avis, dotée du nouveau code CIP (34009 276 033 0 3).

Lors de son dernier avis relatif à l'inscription de RIAMET sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (en 2007), suite à une saisine de la DGS compte tenu du besoin exprimé par les professionnels de santé en Guyane et Mayotte, la Commission s'est prononcée sur le SMR de cette spécialité chez l'adulte mais pas sur l'ASMR.

Par ailleurs, dans le cadre de la demande d'inscription de l'extension d'indication en pédiatrie (en 2008), la Commission a octroyé à RIAMET une ASMR mineure (de niveau IV) chez l'enfant.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.

Il conviendra de prendre en considération les recommandations en vigueur pour une utilisation adaptée des traitements antipaludiques. »

04 POSOLOGIE

« **Adultes et enfants de 12 ans ou plus pesant 35 kg ou plus:**

La dose totale sera administrée en 6 prises de 4 comprimés (soit 24 comprimés) réparties sur une durée totale de 60 heures selon le schéma suivant:

Première prise au moment du diagnostic: 4 comprimés.

Puis 5 prises de 4 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Enfants et nourrissons pesant de 5 kg à moins de 35 kg:

La dose totale recommandée est de 6 prises de 1 à 3 comprimés en fonction du poids corporel:

Poids corporel de 5 kg à moins de 15 kg:

Première prise au moment du diagnostic: 1 comprimé.

Puis 5 prises de 1 comprimé 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 15 kg à moins de 25 kg:

Première prise au moment du diagnostic: 2 comprimés.

Puis 5 prises de 2 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 25 kg à moins de 35 kg:

Première prise au moment du diagnostic: 3 comprimés.

Puis 5 prises de 3 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le traitement tardif ou mal adapté d'un accès palustre non compliqué à *P. falciparum* peut évoluer vers une forme grave qui peut engager le pronostic vital du patient.

Le traitement curatif du paludisme dépend de la forme clinique de l'accès palustre, du terrain, de la possibilité ou non d'administrer un traitement par voie orale, de l'espèce plasmodiale en cause et de l'existence prévisible de chimiorésistance.

Selon l'OMS¹, la mise à disposition d'associations thérapeutiques comportant un dérivé de l'artémisinine est essentielle et constitue une réponse reconnue au besoin de faire face au risque de résistance de *P. falciparum* aux monothérapies et à la progression de la multirésistance aux antipaludéens classiques. En France, les seules associations comportant un dérivé de l'artémisinine et disposant d'une AMM sont les associations artéméther + luméfantrine (RIAMET) et dihydroartémisinine + pipéraquline (EURARTESIM).

En Guyane Française et à Mayotte, seuls départements et régions d'outre-mer où le paludisme est présent à l'état endémique, le traitement est basé de plus en plus sur l'association antipaludéens de modes d'action différents, compte tenu de la progression de la multirésistance aux antipaludiques classiques et du risque de résistance aux molécules utilisées en monothérapie. Dans cette zone géographique, l'utilisation en routine des spécialités RIAMET et EURARTESIM constitue une alternative satisfaisante à l'association atovaquone-proguanil (MALARONE).

En France métropolitaine (zone non endémique) où les souches multirésistantes sont plus rares parmi les cas de paludisme d'importation et où le risque de sélection ne se pose pas en l'absence de transmission, ces bithérapies constituent une alternative utile à l'association atovaquone-proguanil (MALARONE) et à la méfloquine (LARIAM) compte tenu notamment d'une mauvaise tolérance parfois observée avec ces traitements.

Au vu de ces éléments :

- en Guyane française et à Mayotte (zones d'endémie palustre), les associations artéméther + luméfantrine (RIAMET) et dihydroartémisinine + pipéraquline (EURARTESIM) sont les principaux traitements curatifs de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum*.

- en France métropolitaine, les associations atovaquone + proguanil (MALARONE), artéméther + luméfantrine (RIAMET) et dihydroartémisinine + pipéraquline (EURARTESIM) ainsi que la méfloquine (LARIAM) sont les principaux traitements curatifs de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum*.

Actuellement, aucun de ces médicaments de référence n'est remboursable en ville pour le traitement curatif de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum*. Seules les spécialités MALARONE et LARIAM sont remboursables en ville en prophylaxie du paludisme pour les assurés sociaux de Guyane. Aussi, leur inscription sur la liste des spécialités remboursables pour l'ensemble des assurés sociaux français pourrait permettre de faciliter l'accès au traitement pour les patients pouvant être pris en charge en ambulatoire et ainsi éviter des hospitalisations.

¹ WHO (World Health Organization). Guidelines for the treatment of malaria - 2nd ed. Mars 2010.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de RIAMET sont les traitements curatifs de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* de **première intention** selon les recommandations de l'OMS^{1,2} et de la SPILF³, **et disponibles en France** :

NOM (DCI) Laboratoire	Date de l'avis CT (motif de l'examen)	SMR	ASMR	Prise en charge
EURARTESIM (dihydroartémisinine + pipéraquline) Sigma-Tau France	29/02/12 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à RIAMET	Coll.
LARIAM (méfloquine) Roche	19/03/2008 (réévaluation*)	Important	-	Coll.
MALARONE et génériques (atovaquone + proguanil) GlaxoSmithKline	19/03/2008 (réévaluation*)	Important	-	Coll.
	18/02/09 (extension d'indication en pédiatrie)		ASMR V dans la stratégie thérapeutique	

* Réévaluation à la demande de la DGS dans le traitement prophylactique du paludisme pour les assurés sociaux de Guyane et Mayotte

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Dans ses avis précédents, les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

Date de l'avis	2 octobre 2002 et 20 novembre 2002 (Inscription collectivités chez l'adulte)
SMR	« L'affection concernée par cette spécialité peut engager le pronostic vital du patient. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité ne peut être évalué en l'état du dossier. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ».
ASMR	Sans objet
Recommandations de la Commission de la transparence	« Afin de fournir des données complémentaires sur la cardiotoxicité du produit, il avait été demandé au cours de l'enregistrement du Riamet : - une étude in vitro de cardiotoxicité; une étude sur cellules HEK293 exprimant les canaux HERG a été fournie. - une étude de phase IV comportant une surveillance électrocardiographique; une analyse intermédiaire devait être fournie en décembre 2001. - la détermination de paramètres pharmacocinétiques et notamment des dosages de la desbutyl-luméfántrine, métabolite actif de la luméfántrine. Aucun résultat n'a été déposé par le titulaire de l'AMM concernant ces deux derniers points. La Commission estime être dans l'incapacité de donner un avis sur la demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics ».

² WHO (World Health Organization). International travel and health. Janvier 2012.

³ SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (révision de la Conférence de Consensus 1999) - Texte long. Novembre 2007.

Date de l'avis	14 mars 2007 (Réévaluation suite à une saisine de la DGS)
SMR	<p>« Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque <i>Plasmodium falciparum</i> en est la cause. Les souches de <i>Plasmodium falciparum</i> résistantes aux thérapeutiques classiques sont de plus en plus fréquentes. Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS¹. La bithérapie artéméther-luméfantrine (RIAMET) entre dans le cadre d'un traitement curatif.</p> <p>Son efficacité est satisfaisante à la fois sur les souches multirésistantes de <i>P. falciparum</i> d'Asie du Sud-Est et sur les souches modérément chimiorésistantes d'Afrique subsaharienne, en dépit d'une posologie contraignante avec deux prises par jour pendant trois jours et d'une biodisponibilité de la luméfantrine médiocre (améliorée par la prise simultanée d'aliments lipidiques). RIAMET présente un risque de neurotoxicité lié à l'artéméther et de cardiotoxicité lié à la luméfantrine. En dépit de ce risque et après consultation de l'AFSSaPS, il apparaît néanmoins que son profil de tolérance est acceptable sous réserve du respect des contre-indications (dont allongement congénital de l'intervalle QTc et antécédents de certaines cardiopathies), mises en gardes et précautions d'emploi.</p> <p>La spécialité RIAMET est la seule combinaison comprenant un dérivé de l'artémisinine qui bénéficie d'une AMM européenne. Il s'agit d'une alternative satisfaisante à l'atovaquone-proguanil.</p> <p>En l'état actuel des connaissances sur l'intérêt des associations fixes d'antipaludiques comportant un dérivé de l'artémisinine, le service médical rendu par la spécialité RIAMET est important ».</p>
ASMR	Sans objet

Date de l'avis	16 juillet 2008 (Extension d'indication en pédiatrie)
SMR	<p>Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque <i>Plasmodium falciparum</i> en est la cause. Les souches de <i>Plasmodium falciparum</i> résistantes aux thérapeutiques classiques sont de plus en plus fréquentes. Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS¹. La bithérapie artéméther-luméfantrine (RIAMET) entre dans le cadre d'un traitement curatif.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve du respect des contre-indications (dont allongement congénital de l'intervalle QTc et antécédents de certaines cardiopathies), mises en garde et précautions d'emploi. La spécialité RIAMET est la seule bithérapie comprenant un dérivé de l'artémisinine qui bénéficie d'une AMM européenne. Il existe des alternatives thérapeutiques.</p> <p><u>Intérêt de Santé Publique</u> L'accès palustre non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg représente un fardeau de santé publique faible en France.</p> <p>La lutte contre le paludisme, qui nécessite une approche intégrée comprenant la prévention et le traitement par des antipaludéens efficaces, ne s'inscrit pas dans le cadre d'une priorité de santé publique établie au niveau national. Toutefois, en Guyane et Mayotte où le paludisme sévit à l'état endémique, disposer de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine constitue une réponse reconnue par l'OMS au besoin de faire face au risque de résistance de <i>P. falciparum</i> aux monothérapies et à la progression de la multirésistance aux antipaludiques classiques.</p> <p>Au vu des données disponibles, un impact théorique est attendu sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'accès palustre non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i>. Compte tenu du faible nombre d'enfants potentiellement concernés par un traitement par l'association artéméther-luméfantrine (Riamet) en France, il n'est pas attendu d'impact à l'échelle populationnelle.</p> <p>En conséquence, compte tenu de la réponse que peut apporter RIAMET au besoin spécifique pour les populations concernées en Guyane et Mayotte, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour cette spécialité.</p> <p>Le service médical rendu par la spécialité RIAMET reste important.</p>
ASMR	<p>« Compte tenu, de son efficacité dans le traitement des accès palustres simples, notamment en cas de souches multirésistantes et en l'état actuel des connaissances sur sa tolérance, la spécialité RIAMET apporte une Amélioration du Service Médical Rendu faible (ASMR IV) dans la prise en charge de l'accès palustre non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> chez, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg ».</p>

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données prises en compte dans l'avis précédent de la Commission de la transparence (avis du 16 juillet 2008)

Dans son précédent avis, en date du 16 juillet 2008, la Commission a examiné les résultats de deux études non contrôlées ayant évalué l'efficacité de l'association artéméter + luméfántrine dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* :

- une étude réalisée chez l'enfant de 5 à 25 kg, en zone d'endémie palustre, pour laquelle le taux de guérison parasitaire à J28 a été de 93,9 % dans la population ITT et de 96,7 % dans la population définie comme évaluable (PP).
- une étude conduite chez l'adulte non-immunisé pour laquelle le taux de guérison à J28 a été de 74,1 % dans la population ITT et de 96 % dans la population définie comme évaluable (PP).

8.1.2 Nouvelles données

Dans le cadre de la demande d'inscription de RIAMET sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, les nouvelles données cliniques d'efficacité présentées par le laboratoire sont essentiellement :

- une revue de la littérature, dont une méta-analyse Cochrane⁴ (9 études cliniques randomisées), une méta-analyse avec une approche bayésienne⁵ (32 études cliniques randomisées) et une méta-analyse en population pédiatrique⁶ (17 études cliniques randomisées).
- une étude de phase III chez l'enfant (étude DM040011, non publiée) : étude de non-infériorité dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association artémimol + pipéraquine (EURARTESIM) à celles de l'association artéméter + luméfántrine (RIAMET) chez des enfants atteints d'un accès palustre non compliqué à *P. falciparum* ;
- une étude de phase III chez l'enfant (étude 2303, non publiée) : étude de non-infériorité dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux formes galéniques (comprimé *versus* comprimé dispersible) de l'association artéméter + luméfántrine (RIAMET) chez des enfants atteints d'un accès palustre non compliqué à *P. falciparum*.

Méta-analyse de Omari (2005)⁴ :

Il s'agit d'une méta-analyse Cochrane, ayant inclus 9 études cliniques randomisées, dans lesquelles l'association artéméter + luméfántrine (RIAMET), à la dose standard administrée en 6 prises, a été comparée aux traitements suivants :

- artésunate + méfloquine
- artésunate + amodiaquine
- dihydroartémisinine + naphthoquine-triméthoprime
- chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine
- amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine
- amodiaquine

⁴ Omari AA, Gamble C, Garner P. Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD005564.

⁵ Jansen FH, Lesaffre E, Penali LK, *et al.* Assessment of the relative advantage of various artesunate-based combination therapies by a multi-treatment Bayesian random-effects meta-analysis. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(6):1005-9.

⁶ Ashley EA, Pinoges L, Turyakira E, *et al.* Different methodological approaches to the assessment of in vivo efficacy of three artemisinin-based combination antimalarial treatments for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. Malar J. 2008;7:154.

Le pourcentage d'échec au traitement à J28 a été plus faible avec l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET) qu'avec l'amodiaquine seule (270 patients dans une étude), l'association amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine (507 patients dans une étude), mais équivalent à celui de l'association chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine (201 patients dans 2 études). En comparaison avec les autres associations contenant un dérivé de l'artémisinine, l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET) a été plus efficace que l'association artésunate + amodiaquine (668 patients dans 2 études), aussi efficace que l'association dihydroartémisinine + naphthoquine-triméthoprime (89 patients dans une étude) et moins efficace que l'association artésunate + méfloquine (270 patients dans 4 études).

Les auteurs concluent que l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET), à la dose standard administrée en 6 prises, apparaît plus efficace que les traitements antipaludéens ne contenant pas de dérivé de l'artémisinine. En revanche, l'association artésunate + méfloquine semble au moins aussi efficace, voire supérieure, comparée à l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET).

Méta-analyse de Jansen (2007)⁵ :

Il s'agit d'une méta-analyse avec une approche bayésienne, ayant inclus 32 études cliniques randomisées, dans lesquelles une association contenant un dérivé de l'artémisinine a été comparée à au moins un autre traitement. Hormis l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET), les différentes associations contenant un dérivé de l'artémisinine retenues dans cette étude ont été :

- artésunate + amodiaquine
- artésunate + chloroquine
- artésunate + méfloquine
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

Le pourcentage de guérison clinique et parasitologique corrigé par PCR à J28 a été de 97,4 % avec l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET), 96,9 % avec l'association artésunate + méfloquine, 88,5 % avec l'association artésunate + amodiaquine et 45,8 % avec l'association artésunate + chloroquine.

Les auteurs concluent que l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET) est la plus efficace des associations contenant un dérivé de l'artémisinine.

Méta-analyse d'Ashley (2008)⁶ :

Il s'agit d'une méta-analyse en population pédiatrique, ayant inclus 17 études cliniques randomisées, dans lesquelles une association contenant un dérivé de l'artémisinine a été administrée pendant 3 jours, sous surveillance médicale, avec suivi à J28 et génotypage par PCR. Hormis l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET), les différentes associations contenant un dérivé de l'artémisinine retenues dans cette étude ont été :

- artésunate + amodiaquine
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

Le pourcentage d'échec à J28 a été de 0,0 à 3,3 % avec l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET), de 1,0 à 33,3 % avec l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine et de 0,0 à 39,3 % avec l'association artésunate + amodiaquine.

Les auteurs concluent que l'efficacité de l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET) est importante, en notant que l'analyse a été réalisée sur un faible nombre de patients.

Il est à noter que les études cliniques incluses dans ces trois méta-analyses comparent l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET) à des alternatives thérapeutiques non disponibles en France.

Étude de DM040011 (non publiée) :

Il s'agit d'une étude de phase III de non-infériorité, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association arténimol + pipéraquline (EURARTESIM) à celles de l'association artéméther + luméfantrine (RIAMET) chez des enfants atteints d'un accès palustre non compliqué à *P. falciparum*.

Les résultats de cette étude, qui ont permis d'établir la non-infériorité d'EURARTESIM par rapport à RIAMET, ont déjà été évalués par la Commission dans son avis sur EURARTESIM en date du 29 février 2012. Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

« Dans la population per protocole (PP), les pourcentages de guérison corrigés par PCR à J28 ont été de 95,7% (910/951) dans le groupe arténimol / pipéraquline versus 95,7% (442/462) dans le groupe artémeter / luméfantine ($p=0,998$). La borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral de la différence entre les deux groupes a été de -2,24%, ce qui permet de conclure à la non infériorité d'arténimol / pipéraquline par rapport à l'association artémeter / luméfantine (marge de non infériorité définie à - 5%). L'analyse de la population en intention de traiter (m-ITT) a donné des résultats similaires : 92,7% (952/1027) versus 94,8% (471/497), borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral de la différence = - 4,59%. »

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues du RCP :

Les événements indésirables les plus fréquents sont : vomissements, douleurs abdominales, céphalées, toux et anorexie. Ces événements sont généralement transitoires et le plus souvent de faible sévérité.

L'association artéméter + luméfantine (RIAMET) peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Cependant, ce risque est limité dans le strict respect des contre-indications (dont patients avec un allongement congénital de l'intervalle QTc ou d'antécédents de certaines cardiopathies) ainsi que des mises en garde et précautions d'emploi de son AMM.

Il est à noter que des modifications du RCP ont été effectuées depuis les avis précédents de la Commission (14 mars 2007 et 16 juillet 2008). Ces modifications concernent principalement l'actualisation de la fréquence des effets indésirables, l'ajout de données sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc et l'ajout de données pharmacocinétiques.

Données issues de la pharmacovigilance :

Le laboratoire a fourni les six derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) concernant RIAMET, couvrant la période du 1^{er} mai 2007 au 31 octobre 2011.

L'analyse de ces données a principalement mis en évidence 3 nouveaux cas de syndrome de Stevens-Johnson parmi lesquels 2 cas où RIAMET était associé au phénobarbital dont 1 ayant conduit au décès du patient.

08.3 Données de prescription

Selon les données fournies par le laboratoire, RIAMET ferait l'objet d'environ 1 500 prescriptions par an, dont 75% dans les DOM-TOM, se limitant quasi exclusivement à la Guyane française et à Mayotte.

08.4 Résumé & Discussion

Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission (avis du 14 mars 2007 et du 16 juillet 2008) sur l'efficacité et la tolérance de RIAMET dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* et permettent de considérer l'usage de ce médicament en ambulatoire.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur le paludisme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,7}. La place de RIAMET dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis les avis précédents de la Commission (14 mars 2007 et 16 juillet 2008).

L'OMS recommande comme traitement de première intention de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* (en 2011) :

- en zone d'endémie palustre, une association comportant un dérivé de l'artémisinine :
 - artéméther + luméfantrine (RIAMET)
 - dihydroartémisinine + pipéraquine (EURARTESIM)
 - artésunate + amodiaquine (non disponible en France)
 - artésunate + méfloquine (non disponible en France)
 - artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (non disponible en France)
- en zone non endémique en cas de paludisme d'importation, une association :
 - atovaquone + proguanil (MALARONE)
 - artéméther + luméfantrine (RIAMET)
 - dihydroartémisinine + pipéraquine (EURARTESIM)
 - quinine orale + doxycycline ou clindamycine

La SPILF recommande comme traitement de première intention en France de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* (en 2007) :

- chez l'adulte :
 - 1^{ère} ligne : atovaquone + proguanil (MALARONE) ou artéméther + luméfantrine (RIAMET)
 - 2^{ème} ligne : quinine orale ou méfloquine (LARIAM)
 - 3^{ème} ligne : halofantrine (HALFAN)
- chez l'enfant et le nourrisson :
 - 1^{ère} ligne : méfloquine (LARIAM), atovaquone + proguanil (MALARONE) ou artéméther + luméfantrine (RIAMET)
 - 2^{ème} ligne : halofantrine (HALFAN) ou quinine orale
- chez le nouveau-né :
 - 1^{ère} ligne : quinine IV, puis relais par une cure unique d'halofantrine (HALFAN)
- cas particuliers : voyageur revenant de zones où le niveau de résistance à la méfloquine et à l'halofantrine est élevé (Amazonie dont la Guyane, zones frontalières entre Thaïlande, Myanmar, Laos et Cambodge) :
 - 1^{ère} ligne : atovaquone + proguanil (MALARONE), artéméther + luméfantrine (RIAMET) ou quinine orale + doxycycline ou clindamycine

Conclusion :

RIAMET conserve sa place dans la prise en charge thérapeutique de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum*. Sa mise à disposition en ville a pour but de faciliter l'accès à ce médicament pour certains patients pouvant être pris en charge en ambulatoire et d'éviter des hospitalisations. La Commission rappelle que la prise en charge ambulatoire de l'adulte est réservée aux patients ne présentant aucun critère d'hospitalisation⁸ et qu'il est recommandé d'hospitaliser les jeunes enfants dans tous les cas. Tout retard au traitement du paludisme peut être fatal si *P. falciparum* en est la cause. Les formes simples, sans intolérance digestive, sont traitées par voie orale. Le paludisme grave est traité par la quinine intraveineuse en réanimation.

⁷ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2013. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 25 avril 2013. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH). 4 juin 2013 / n° 22-23.

⁸ Critères d'hospitalisation : signe(s) de gravité, terrain à risque, intolérance digestive empêchant un traitement oral, facteurs socioculturels ou économiques compromettant l'achat et/ou la bonne observance du traitement, personnes vivants seules, éloignement d'un centre hospitalier, absence de médicaments immédiatement disponibles en pharmacie, impossibilité de suivi, notamment aux 3^e et 7^e jours du traitement, plaquettes < 50 000/mm³, hémoglobine < 10 g/dl, créatinine > 150 µmol/l, parasitémie > 2%.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le paludisme à *P. falciparum* est une maladie grave, en raison d'une létalité potentielle. Les souches résistantes aux thérapeutiques classiques sont de plus en plus fréquentes. Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS¹.
- ▀ L'association artéméter + luméfántrine (RIAMET) constitue un traitement à visée curative de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum*.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve du respect des contre-indications (dont allongement congénital de l'intervalle QTc et antécédents de certaines cardiopathies), mises en garde et précautions d'emploi.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

▀ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par le paludisme est faible en France compte tenu du nombre de cas limité (environ 3 500 cas chaque année en France)^{9,10,11,12,13,14,15}.

L'amélioration de la lutte contre le paludisme constitue une priorité majeure de santé publique à l'échelle mondiale, le paludisme faisant l'objet d'un programme de contrôle par l'Organisation Mondiale de la Santé. La lutte anti-vectorielle reste le principal moyen de réduire la transmission du paludisme au niveau communautaire et la prise en charge des cas de paludisme (diagnostic et traitement) demeure une composante essentielle des stratégies de lutte contre le paludisme.

En France, la lutte contre le paludisme qui nécessite une approche intégrée comprenant la prévention et le traitement par des antipaludéens efficaces, ne s'inscrit pas dans le cadre d'une priorité de santé publique établie au niveau national.

Toutefois, en Guyane et Mayotte où le paludisme sévit à l'état endémique, disposer de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine constitue une réponse reconnue par l'OMS au besoin de faire face au risque de résistance de *P. falciparum* aux monothérapies et à la progression de la multirésistance aux antipaludiques classiques¹.

Au vu des données disponibles, un impact théorique est attendu sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum*. Compte tenu du faible nombre de sujets potentiellement concernés par un traitement avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine en France, il n'est pas attendu d'impact à l'échelle populationnelle.

⁹ InVS (Institut de Veille Sanitaire). CNR Paludisme - Rapport d'activités - Année 2011. Avril 2011.

¹⁰ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Paludisme d'importation à la Réunion - Bilan de l'année 2012. Point épidémiologique. N°18 au 25 avril 2013.

¹¹ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme à Mayotte : bilan 2012. Point épidémiologique. N° 17 au 25 avril 2013.

¹² InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme en Guyane - Bulletin périodique : juin - août 2012. Le point épidémiologique. N° 02 / 2012.

¹³ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme en Guyane - Bulletin périodique : septembre 2012 - janvier 2013. Le point épidémiologique. N° 01 / 2013.

¹⁴ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme en Guyane - Bulletin périodique : janvier - mars 2013. Le point épidémiologique. N° 02 / 2013.

¹⁵ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme en Guyane - Bulletin périodique : avril - juin 2013. Le point épidémiologique. N° 03 / 2013.

En conséquence, compte tenu de la réponse que peut apporter RIAMET au besoin spécifique pour les populations concernées en Guyane et Mayotte, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RIAMET est important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de son efficacité dans le traitement de l'accès palustre simple, notamment en cas de souches multirésistantes, et d'un moindre risque de développement de résistance avec les combinaisons à base de dérivés d'artémisinine par rapport aux monothérapies classiques en particulier chez l'enfant et en zone d'endémie palustre (notamment en Guyane et Mayotte), la spécialité RIAMET, au même titre que la spécialité EURARTESIM, apporte une Amélioration de Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

010.3 Population cible

La population cible de RIAMET se compose des patients atteints d'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.

L'épidémiologie du paludisme en France doit distinguer deux situations : les cas importés et les cas autochtones.

Cas importés (France métropolitaine et DOM-TOM en zone non endémique) :

En France métropolitaine, 1 891 cas de paludisme importés ont été déclarés sur l'année 2011 (dont 4 décès), dont 84% étaient dus à *P. falciparum*¹⁶. Compte tenu de la sous-déclaration, le nombre de cas de paludisme importés peut être estimé à 3 559 pour l'année 2011¹⁶.

À la Réunion, 47 cas de paludisme importés ont été déclarés sur l'année 2012 (dont 1 décès), dont 94% à *P. falciparum*¹⁷.

À Mayotte, 47 cas de paludisme importés ont été déclarés sur l'année 2012 (pas de décès), dont 91% à *P. falciparum*¹⁸.

¹⁶ InVS (Institut de Veille Sanitaire). CNR Paludisme - Rapport d'activités - Année 2011. Avril 2011.

¹⁷ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Paludisme d'importation à la Réunion - Bilan de l'année 2012. Point épidémiologique. N°18 au 25 avril 2013.

¹⁸ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme à Mayotte : bilan 2012. Point épidémiologique. N° 17 au 25 avril 2013.

Cas autochtones (DOM-TOM en zone endémique) :

En Guyane française, 1 048 cas de paludisme autochtones ont été déclarés entre juin 2012 et juin 2013 (pas de décès), dont 29% à *P. falciparum*^{19,20,21,22}.

À Mayotte, 25 cas de paludisme autochtones ont été déclarés sur l'année 2012 (pas de décès), dont 91% à *P. falciparum*¹⁸.

Conclusion :

Le nombre de cas de paludisme (France métropolitaine et DOM-TOM) à *P. falciparum* serait d'environ 3 500 par an.

Cette estimation ne prend pas en compte la sous-estimation potentielle dans les DOM-TOM.

En pratique, la population cible de RIAMET est plus restreinte, de par l'absence d'indication dans le traitement de l'accès palustre grave, l'absence d'indication chez les enfants de moins de 5 kg, et les contre-indications potentielles, dont l'allongement congénital de l'intervalle QTc et certains antécédents de cardiopathies. Cette population cible est cependant difficile à quantifier.

En conclusion, sur la base des données épidémiologiques les plus récentes, **la population cible de RIAMET peut être estimée au maximum à 3 500 patients par an.**

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 24 comprimés est adapté aux conditions de prescription chez les adultes et les enfants de 12 ans ou plus pesant 35 kg ou plus.

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon la posologie et la durée de traitement, chez les enfants et nourrissons pesant de 5 kg à moins de 35 kg, nécessitant 6 à 18 comprimés. Cependant, cette population est généralement prise en charge à l'hôpital.

► Autres demandes

La Commission regrette l'absence de mise à disposition en ville, en France métropolitaine, des alternatives MALARONE et LARIAM pour le traitement curatif de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum*.

¹⁹ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme en Guyane - Bulletin périodique : juin - août 2012. Le point épidémiologique. N° 02 / 2012.

²⁰ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme en Guyane - Bulletin périodique : septembre 2012 - janvier 2013. Le point épidémiologique. N° 01 / 2013.

²¹ InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme en Guyane - Bulletin périodique : janvier - mars 2013. Le point épidémiologique. N° 02 / 2013.

²² InVS (Institut de Veille Sanitaire). Surveillance du paludisme en Guyane - Bulletin périodique : avril - juin 2013. Le point épidémiologique. N° 03 / 2013.