

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 février 2014

EURARTESIM 320 mg/40 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 12 comprimés (CIP : 34009 217 519 8 7)

Laboratoire SIGMA-TAU FRANCE

DCI	arténimol / pipéraquline
Code ATC (2013)	P01BF05 (antipaludéens : artémisinine et dérivés, en association)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement du paludisme non compliqué causé par <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou plus et pesant 5 kg ou plus ».

SMR	Le Service Médical Rendu par EURARTESIM 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 EURARTESIM, au même titre que la spécialité RIAMET, 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 (procédure)	27 octobre 2011 (centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2013 P Antiparasitaires, insecticides P01 Antiprotozoaires P01B Antipaludéens P01BF Artémisinine et dérivés, en association P01BF05 Artemimol et pipéraquline

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité EURARTESIM 320 mg/40 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Cette spécialité est inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités depuis avril 2012 (JO du 4 avril 2012). L'avis de la Commission de la Transparence favorable à cette inscription, rendu le 29 février 2012, conclut que :

- « Le service médical rendu par la spécialité EURARTESIM est important. »
- « Compte tenu d'une efficacité comparable à celle de RIAMET et de données limitées sur sa tolérance en particulier cardiaque, EURARTESIM, en dépit d'une simplification du schéma d'administration (1 prise par jour, à jeun, pendant 3 jours), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à RIAMET dans la prise en charge de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum*. »

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« EURARTESIM est indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou plus et pesant 5 kg ou plus.

Il convient de prendre en considération les recommandations officielles pour le choix du traitement antipaludique adapté pour la prise en charge locale du paludisme. »

04 POSOLOGIE

« Administration »

EURARTESIM doit être administré pendant 3 jours consécutifs pour un total de 3 doses. Chaque dose doit être prise à la même heure chaque jour.

Posologie

La posologie doit être basée sur le poids corporel, comme l'indique le tableau ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		Dosage du comprimé et nombre de comprimés par prise
	PQP*	DHA**	
5 à <7	80	10	½ comprimé 160/20 mg
7 à <13	160	20	1 comprimé 160/20 mg
13 à <24	320	40	1 comprimé 320/40 mg
24 à <36	640	80	2 comprimés 320/40 mg
36 à <75	960	120	3 comprimés 320/40 mg
75 à 100	1280	160	4 comprimés 320/40 mg
>100	Il n'existe pas de données permettant d'établir la posologie adaptée chez les patients pesant plus de 100 kg.		

*PQP = pipéraquline ; **DHA = dihydroartémisinine (ou arténimol)

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise d'EURARTESIM, la dose entière sera ré-administrée ; en cas de vomissements dans les 30 à 60 minutes, une demi-dose doit être ré-administrée. Ne pas renouveler la prise plus de 2 fois. En cas de vomissement de la seconde dose, il convient d'avoir recours à un autre traitement antipaludéen.

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible et le schéma posologique recommandé doit ensuite être poursuivi jusqu'à ce que la cure complète de traitement soit terminée.

Il n'existe pas de données concernant une seconde cure de traitement.

Les patients ne doivent pas recevoir plus de 2 cures d'EURARTESIM sur une période de 12 mois. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquline, la seconde cure d'EURARTESIM ne doit pas être administrée dans les 2 mois suivant la fin de la première cure.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

EURARTESIM n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. La prudence est donc recommandée en cas d'administration d'EURARTESIM chez ces patients.

Sujets âgés

Les études cliniques d'EURARTESIM comprimés n'ayant pas inclus des patients âgés de 65 ans et plus, aucune recommandation posologique ne peut être faite. Compte tenu de la possibilité d'une diminution de la fonction hépatique et rénale liée à l'âge ainsi que de potentielles atteintes cardiaques sous-jacentes, la prudence s'impose en cas d'administration du médicament chez des sujets âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EURARTESIM chez les enfants âgés de moins de 6 mois et chez les enfants pesant moins de 5 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible pour ces sous-groupes pédiatriques.

Mode d'administration

EURARTESIM doit être pris par voie orale avec de l'eau, sans aliments.

Chaque dose doit être prise au moins 3 heures après le dernier repas. Les patients ne doivent consommer aucun aliment pendant les 3 heures suivant la prise d'une dose. Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, tels que les nourrissons et les jeunes enfants, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être utilisé immédiatement après la préparation. »

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 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 d'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 d'EURARTESIM 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
MALARONE et génériques (atovaquone + proguanil) GlaxoSmithKline	19/03/2008 (réévaluation*)	Important	-	Coll.
	18/02/2009 (extension d'indication en pédiatrie)		ASMR V dans la stratégie thérapeutique	
LARIAM (méfloquine) Roche	19/03/2008 (réévaluation*)	Important	-	Coll.
RIAMET (artéméther + luméfantrine) Novartis Pharma S.A.S.	14/03/2007 (réévaluation**)	Important	-	Coll.
	16/07/2008 (extension d'indication en pédiatrie)		ASMR IV 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

** Réévaluation à la demande de la DGS en vue d'une inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités

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.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

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

Date de l'avis	29 février 2012 (Inscription collectivités chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 6 mois ou pesant plus de 5 kg)
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 arteminol-pipéraquline (EURARTESIM) 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. Il s'agit d'un traitement de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques.</p> <p><u>Intérêt de Santé Publique</u></p> <p>Le fardeau de santé publique induit par le paludisme est faible en France compte tenu du nombre de cas limité (environ 4600 cas en France métropolitaine et 4000 cas en Guyane et Mayotte)^{4,5}. 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.</p> <p>En France, la lutte antipaludique qui nécessite une approche intégrée comprenant la prévention et le traitement par des antipaludiques efficaces, ne s'inscrit pas dans le cadre d'une priorité de santé publique établie au niveau national.</p> <p>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 classiques⁶.</p> <p>Sur la base des résultats de 2 études de non-infériorité, il ne peut être attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité de la spécialité EURARTESIM par rapport aux alternatives déjà disponibles.</p> <p>En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.</p> <p>Le service médical rendu par la spécialité EURARTESIM est important.</p>
ASMR	<p>« Compte tenu d'une efficacité comparable à celle de RIAMET et de données limitées sur sa tolérance en particulier cardiaque, EURARTESIM, en dépit d'une simplification du schéma d'administration (1 prise par jour, à jeun, pendant 3 jours), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à RIAMET dans la prise en charge de l'accès palustre non compliqué à <i>P. falciparum</i>. ».</p>

⁴ CNR Paludisme. Rapport d'activités. Année 2010. Bilan 2006-2010

⁵ Tarantola A, et al. Le paludisme en France : métropole et outre-mer. Med Mal Infect, 2011(41) : pp 301-306

⁶ Organisation mondiale de la Santé Directives pour le traitement du paludisme – 2011- 2ème édition- accessible sur http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242547924_fre.pdf

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 29 février 2012)

Les données cliniques évaluant l'efficacité de l'association dihydroartémisinine + pipéraquline dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum* ont été examinées par la Commission dans son précédent avis, en date du 29 février 2012. Elles reposent sur deux études de phase III réalisées, en ouvert, en zone de forte endémie palustre :

- une étude contrôlée, réalisée dans une population pédiatrique africaine, qui a démontré la non infériorité (seuil delta = 5 %) de l'association dihydroartémisinine + pipéraquline versus l'association artéméther + luméfantine (RIAMET) sur le taux de guérison corrigé par PCR mesuré à J28 (95,7 % versus 95,7 %).
- une étude contrôlée, réalisée dans une population asiatique majoritairement adulte, qui a démontré la non infériorité (seuil delta = 5 %) de l'association dihydroartémisinine + pipéraquline versus l'association artésunate + méfloquine (non disponible en France) sur le taux de guérison corrigé par PCR mesuré à J63 (98,7 % versus 97,0 %).

8.1.2 Nouvelles données

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

08.2 Tolérance

Données issues du RCP :

Les effets indésirables les plus fréquents sont : toux, pyrexie, céphalées, anémie, asthénie, vomissements, douleurs abdominales et allongement de l'intervalle QTc. Ces effets sont généralement de faible sévérité. Les effets tels que toux, pyrexie, céphalées, anémie, asthénie et troubles digestifs sont compatibles avec ceux qui peuvent être attendus chez des patients présentant un accès de paludisme aigu.

Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent de la Commission (29 février 2012).

Données issues de la pharmacovigilance :

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) concernant EURARTESIM, couvrant la période du 1^{er} novembre 2012 au 30 avril 2013. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Certains risques graves ont fait l'objet d'une surveillance particulière, notamment dans le cadre d'un plan de gestion de risque (PGR) :

- Risque identifié :
 - o allongement de l'intervalle QTc : 2 cas non graves et d'intensité modérée ont été rapportés dans le cadre d'une étude de phase I.
- Risques potentiels :
 - o Neurotoxicité : aucun cas n'a été rapporté ;
 - o Phototoxicité : aucun cas rapporté ;

- Toxicité pour la reproduction : aucune différence significative n'a été mise en évidence au cours des études menées en Afrique et en Indonésie afin de comparer EURARTESIM à d'autres traitements antipaludéens (autres associations à base de dérivé de l'artémisine ou association à base de pyriméthamine). Les principaux événements indésirables observés parmi les 449 patientes traitées par EURARTESIM au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse, ont été 1 cas de hernie ombilicale congénitale (0,2 %), 1 cas de mort fœtale (0,2 %) et 7 cas de décès à la naissance (1,6 %).
Pour mémoire, le RCP mentionne qu'au vu des données animales, EURARTESIM est susceptible de provoquer des malformations graves lorsqu'il est administré pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. En conséquence, EURARTESIM ne doit pas être utilisé pendant la grossesse si d'autres antipaludiques efficaces et adaptés sont disponibles (cf. rubriques 4.4 et 4.6 du RCP).

08.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 1 430 boîtes d'EURARTESIM ont été vendues en France entre juin 2012 et septembre 2013.

08.4 Résumé & Discussion

Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission (avis du 29 février 2012) sur l'efficacité et la tolérance d'EURARTESIM 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 d'EURARTESIM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis l'avis précédent de la Commission (29 février 2012).

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

Il est à noter que la spécialité EURARTESIM n'était pas disponible en France lors de l'élaboration de la recommandation de la SPILF en 2007. Dans son avis du 15 février 2012 relatif à la demande d'inscription aux collectivités de cette spécialité, la Commission de la transparence avait conclu que « EURARTESIM constitue un traitement de première ligne de l'accès palustre non compliqué dû à *P. falciparum*, en alternative à RIAMET ou MALARONE chez l'adulte et l'enfant, et à LARIAM chez l'enfant, du fait notamment de son efficacité clinique et d'un schéma posologique simple. Cependant les données de tolérance notamment cardiaque sont encore limitées (cf RCP « Contre indications », « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi »). »

► Conclusion :

EURARTESIM 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

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.

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.

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 3e et 7e 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 dihydroartémisinine + pipéraquline (EURARTESIM) 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 EURARTESIM 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 EURARTESIM est important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'EURARTESIM 320 mg/40 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux 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 EURARTESIM, au même titre que la spécialité RIAMET, 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 d'EURARTESIM 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*⁹. Compte tenu de la sous-déclaration, le nombre de cas de paludisme importés peut être estimé à 3 559 pour l'année 2011⁹.

À la Réunion, 47 cas de paludisme importés ont été déclarés sur l'année 2012 (dont 1 décès), dont 94% à *P. falciparum*¹⁰.

À Mayotte, 47 cas de paludisme importés ont été déclarés sur l'année 2012 (pas de décès), dont 91% à *P. falciparum*¹¹.

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*^{12,13,14,15}.

À Mayotte, 25 cas de paludisme autochtones ont été déclarés sur l'année 2012 (pas de décès), dont 91% à *P. falciparum*¹¹.

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 d'EURARTESIM 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 d'EURARTESIM peut être estimée au maximum à 3 500 patients par an.**

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 12 comprimés est adapté aux conditions de prescription chez les patients pesant 75 kg ou plus.

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon la posologie et la durée de traitement, chez les patients pesant moins de 75 kg.

► 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*.