



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 janvier 2017

*ivermectine*

### STROMEKTOL 3 mg, comprimé

B/4 (CIP : 34009 352 388 5 6)

B/1 (CIP : 34009 357 506 6 2)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	<b>P02CF01 (Anthelminthiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>- « Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastro-intestinale. - Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à <i>Wuchereria bancrofti</i>. - Traitement de la gale sarcoptique humaine. Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du traitement dit « d'épreuve » devant un prurit n'est pas justifiée. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale : 19 novembre 1999 (procédure de reconnaissance mutuelle)  Rectificatifs en date des 15 septembre 2011, 30 avril 2012 et 18 février 2016 (voir en annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2015 P Antiparasitaires, insecticides P02 Anthelminthiques P02C Antinématodes P02CF Avermectines P02CF01 ivermectine

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 30 avril 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 29 février 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de STROMEKTOL était important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastro-intestinale.

Traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti*.

Traitement de la gale sarcoptique humaine. Le traitement est justifié lorsque le diagnostic de gale est établi par la clinique et/ou par l'examen parasitologique. La pratique du traitement dit « d'épreuve » devant un prurit n'est pas justifiée. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées.

Trois études ont été identifiées dans le traitement de la gale depuis la précédente évaluation par la commission de la Transparence en 2012. Aucune nouvelle étude d'efficacité de l'ivermectine dans les traitements de la strongyloïdose intestinale et de la filariose lymphatique due à *Wuchereria bancrofti* n'a été identifiée.

#### 4.1.1 Romani et al. (2015)<sup>1</sup>

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, ouverte, évaluant l'efficacité des programmes d'administration massive de médicaments anti-scabieus aux îles Fidji entre septembre 2012 et septembre 2013.

Trois interventions collectives ont été comparées :

- Groupe ivermectine : 1 prise d'ivermectine per os (200 µg/kg), renouvelée 7 à 14 jours plus tard pour les patients présentant une gale à l'inclusion, N = 716.
- Groupe perméthrine : 1 application de perméthrine topique, répétée entre le 7<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour si la personne présentait une gale à l'initiation, N = 532.
- Groupe standard : 1 application de perméthrine topique aux personnes infectées ainsi qu'à leur entourage, suivie d'une application à 14 jours en cas de persistance des symptômes, N = 803.

Le critère de jugement principal était la réduction relative de la prévalence de la gale et de l'impétigo un an après l'intervention<sup>2</sup>.

Réduction relative de la prévalence de la gale à 12 mois de :

- 94% (IC95% [83% ; 100%]) dans le groupe ivermectine ;
- 62% (IC95% [49% ; 75%]) dans le groupe perméthrine ;
- 49% (IC95% [37% ; 60%]) dans le groupe standard.

Une différence significative entre les groupes ivermectine et perméthrine, en faveur de l'ivermectine ( $p < 0,001$ ) a été mise en évidence. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes perméthrine et standard.

Réduction relative de la prévalence de l'impétigo à 12 mois de :

- 67% (IC95% [52% ; 83%]), dans le groupe ivermectine,
- 54% (IC95% [35% ; 73%]) dans le groupe perméthrine,
- 32% (IC95% [14% ; 50%]) dans le groupe standard.

Bien qu'une réduction relative plus importante de la prévalence de l'impétigo à 12 mois ait été observée dans le groupe ivermectine, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 3 groupes de traitement. Cependant, il est à noter que l'ivermectine n'a pas l'indication dans le traitement de l'impétigo.

<sup>1</sup> Romani L, Whitfield MJ, Koroivuetu J, Kama M, Wand H, Tikoduadua L, et al. Mass Drug Administration for Scabies Control in a Population with Endemic Disease. N Engl J Med. décembre 2015;373(24):2305-13.

<sup>2</sup> La gale infectée était définie par la présence de papules crouteuses ou remplies de pus. Enfin, l'impétigo était défini par la présence d'une lésion papuleuse, pustuleuse ou ulcéreuse entourée par un érythème. La sévérité de la gale était basée sur le nombre de lésions (légère  $\leq 10$ , modérée [11-49] et sévère  $\geq 50$ ).

#### 4.1.2 Haar et al. (2014)<sup>3</sup>

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, ouverte, évaluant l'efficacité des programmes d'administration massive de médicaments anti-scabieux aux îles Fidji entre juin et juillet 2004.

Deux communautés insulaires ont été randomisées pour évaluer deux interventions collectives différentes :

- Groupe ivermectine : 1 prise d'ivermectine per os (200 µg/kg), N = 325.
- Groupe benzoate de benzyle : 3 applications successives de 24h de benzoate de benzyle topique (25% ; dilué à 12,5% chez les enfants entre 2 et 12 ans et à 8,3% chez les enfants de moins de 2 ans), N = 435.

Le critère de jugement principal était la réduction absolue et relative du risque de gale à 24 jours dans le groupe ivermectine et 28 jours dans le groupe benzoate de benzyle, par rapport au début du programme.

La prévalence de la gale avant et après le programme d'administration massive était significativement diminuée :

- Groupe ivermectine : réduction absolue du risque de 14,2% IC<sub>95%</sub> [6,5% ; 20,5%] et réduction relative du risque de 60% (RR = 0,40, IC<sub>95%</sub> [0,23 ; 0,71]).
- Groupe benzoate de benzyle : réduction absolue du risque de 18,0% IC<sub>95%</sub> [10,5% ; 24,8%] et réduction relative du risque de 48% (RR = 0,52, IC<sub>95%</sub> [0,39 ; 0,71]).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes de traitement.

#### 4.1.3 Goldust et al. (2012)<sup>4</sup>

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, double aveugle, comparant l'efficacité de l'ivermectine orale à celle du traitement topique par perméthrine 5%, en Iran entre avril 2008 et avril 2011.

Les patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement suivant :

- Groupe ivermectine : 1 prise d'ivermectine per os (200 µg/kg) aux patients et à leur entourage, N = 121.
- Groupe perméthrine : 2 applications de perméthrine 5% topique à 1 semaine d'intervalle aux patients et à leur entourage, N = 121.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse clinique complète<sup>5</sup> après 2 semaines de suivi.

Les proportions de patients avec une réponse complète ont été de :

- 92,5% dans le groupe perméthrine ;
- 85,9% dans le groupe ivermectine.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

<sup>3</sup> Haar K, Romani L, Filimone R, Kishore K, Tuicakau M, Koroivueta J, et al. Scabies community prevalence and mass drug administration in two Fijian villages. *Int J Dermatol.* juin 2014;53(6):739-45.

<sup>4</sup> Goldust M, Rezaee E, Hemayat S. Treatment of scabies: Comparison of permethrin 5% versus ivermectin. *J Dermatol.* juin 2012;39(6):545-7.

<sup>5</sup> Un patient est défini comme répondeur si aucune nouvelle lésion n'était apparue et si les lésions existantes à l'inclusion avaient disparu.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 15 avril 2013 au 14 avril 2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques :

- « 4.3 Contre-indications »
- « 4.8 Effets indésirables » : « Hyperéosinophilie transitoire, dysfonctionnement hépatique dont hépatite aigüe, élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie et hématurie ont été rapportées. Rarement, des cas d'encéphalite grave ayant pu entraîner la mort ont été décrits après administration d'ivermectine, en particulier chez les sujets également fortement infestés par *Loa loa*. Chez ces patients, les effets indésirables suivants ont également été rapportés : douleurs dorsales ou cervicales, hyperémie oculaire, hémorragie sous conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou anale, difficultés à se tenir debout/à marcher, modifications de l'état mental, confusion, léthargie, stupeur ou coma (voir rubrique 4.4). »

► La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants de moins de 15 kg.

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

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), STROMEKTOL a fait l'objet de 548 962 prescriptions. STROMEKTOL est majoritairement prescrit dans les gales (89% des prescriptions).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>6,7,8</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29/02/2012, la place de STROMEKTOL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée comme suit :

### 4.4.1 Strongyloïdose intestinale

STROMEKTOL est le traitement de référence de la strongyloïdose intestinale. ZENTEL (albendazole) peut constituer une alternative à l'ivermectine.

### 4.4.2 Filariose lymphatique

STROMEKTOL, NOTEZINE (diéthylcarbamazine), et ZENTEL (albendazole) sont utilisés pour les traitements de masse et individuel de la filariose lymphatique. La doxycycline peut être indiquée car elle permet une déplétion de plus de 90% de la flore symbiotique indispensable à la fertilité des filarioses lymphatiques. A ce jour, seules les spécialités STROMEKTOL et NOTEZINE ont une AMM dans cette indication.

<sup>6</sup> Haut conseil de la santé publique. Recommandations relatives à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de gale. Novembre 2012

<sup>7</sup> PILLY E. Maladies infectieuses et tropicales - Par le Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales. 25e édition, 2016

<sup>8</sup> OMS. Filariose lymphatique aide-mémoire 102. Mars 2016. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/fr/> (consulté le 14 décembre 2016)

#### 4.4.3 Gale sarcoptique humaine

STROMECTOL est actuellement la seule spécialité administrée par voie orale commercialisée et remboursée en France dans le traitement de la gale sarcoptique humaine. Les traitements locaux (TOPISCAB 5%, ASCABIOL 10%, SPREGAL), sont des alternatives au traitement oral.

Selon le HCSP, en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander préférentiellement le traitement de la gale commune per os ou par voie locale ou une association des deux. La simplicité d'administration et la bonne tolérance de l'ivermectine sont des arguments en faveur de ce traitement, notamment en cas d'épidémie en collectivités.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 29/02/2012 n'ont pas à être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Strongyloïdose intestinale

- ▀ La strongyloïdose (anguillulose) est une parasitose rare en France, le plus souvent asymptomatique ou bénigne mais qui peut devenir gravissime (anguillulose maligne) notamment en cas d'immunosuppression médicamenteuse (corticoïdes, chimiothérapies...).
- ▀ STROMECTOL entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▀ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

#### 5.1.2 Filariose lymphatique

- ▀ La filariose lymphatique est une parasitose, rare en France, qui conduit à une dégradation marquée de la qualité de vie, voire une invalidité temporaire ou définitive en raison des déformations des membres et de l'appareil génital qu'elle induit.
- ▀ STROMECTOL entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité / effets indésirables de STROMECTOL est moyen.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▀ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

#### 5.1.3 Gale sarcoptique humaine

- ▀ La gale est une parasitose contagieuse se manifestant par des lésions cutanées et un prurit intense s'aggravant la nuit, qui altèrent la qualité de vie des patients. Le grattage des lésions peut, de plus, conduire à des surinfections.
- ▀ STROMECTOL entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité / effets indésirables de STROMECOL est important.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

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

### 05.2 Recommandations de la Commission

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

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

▀ **Conditionnements :**

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

AMM du 03 mai 2010	AMM du 18 février 2016
<b>1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>	<b>1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>
Ivermectine.....3 mg Pour un comprimé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Chaque comprimé contient 3 mg d'ivermectine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
<b>2. FORME PHARMACEUTIQUE</b>	<b>2. FORME PHARMACEUTIQUE</b>
Comprimé. Comprimé rond, blanc marqué MSD sur une face et 32 sur l'autre face.	Comprimés. Les comprimés sont ronds, blancs marqués « MSD » sur une face et « 32 » sur l'autre face.
<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>	<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>
<b>4.3. Contre-indications</b>	<b>4.3. Contre-indications</b>
Hypersensibilité à l'un des composants.	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
<b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	<b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>
<b>Précautions particulières d'emploi</b> La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants pesant moins de 15 kg.	<b>Précautions d'emploi</b> La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants pesant moins de 15 kg.
<b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>	<b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>
Il n'a pas été mené d'études spécifiques d'interactions.	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
<b>4.8. Effets indésirables</b>	<b>4.8. Effets indésirables</b>
Hyperéosinophilie transitoire, anomalies de la fonction hépatique, hématurie ont été rapportées. Rarement, des cas d'encéphalite grave ayant pu entraîner la mort ont été décrits après administration d'ivermectine, en particulier chez les sujets également fortement infestés par <i>Loa loa</i> . Chez ces patients, les effets indésirables suivants ont également été rapportés : douleurs dorsales, hémorragie sous conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou anale, difficultés à se tenir debout/à marcher, modifications de l'état mental, confusion, léthargie, stupeur ou coma (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).	Hyperéosinophilie transitoire, dysfonctionnement hépatique dont hépatite aigüe, élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie et hématurie ont été rapportées. Rarement, des cas d'encéphalite grave ayant pu entraîner la mort ont été décrits après administration d'ivermectine, en particulier chez les sujets également fortement infestés par <i>Loa loa</i> . Chez ces patients, les effets indésirables suivants ont également été rapportés : douleurs dorsales ou cervicales, hyperémie oculaire, hémorragie sous conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou anale, difficultés à se tenir debout/à marcher, modifications de l'état mental, confusion, léthargie, stupeur ou coma (voir rubrique 4.4). <b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres

	Régionaux de Pharmacovigilance, site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a> .
<b>6- DONNEES PHARMACEUTIQUES</b>	<b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b>
Comprimé sous film thermosoudé (Aluminium/Aluminium) ; boîtes de 1, 4, 10 ou 20. Comprimés en flacon (Polyéthylène haute densité) muni d'un bouchon plastique sans sécurité enfant et d'un opercule en aluminium ; boîte de 500. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	Comprimés sous plaquette formée à froid (Aluminium/Aluminium). Boîtes de 1, 4, 10 ou 20. Comprimés en flacon (Polyéthylène haute densité) muni d'un bouchon plastique sans sécurité enfant et d'un opercule en aluminium. Boîte de 500. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
<b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b>	<b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b>
Pas d'exigences particulières.	Pas d'exigences particulières. <b>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</b>
<b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>	<b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
<b>MERCK SHARP &amp; DOHME CHIBRET</b> 3 AVENUE HOCHÉ 75114 PARIS CEDEX 08	<b>MSD FRANCE</b> 34, AVENUE LEONARD DE VINCI 92400 COURBEVOIE FRANCE
<b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>	<b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
357 506-6 ou 34009 357 506 6 2 : film(s) thermosoudé(s) aluminium de 1 comprimé. 352 388-5 ou 34009 352 388 5 6 : film(s) thermosoudé(s) aluminium de 4 comprimés. 389 636-2 ou 34009 389 636 2 5 : film(s) thermosoudé(s) aluminium de 10 comprimés. 352 389-1 ou 34009 352 389 1 7 : film(s) thermosoudé(s) aluminium de 20 comprimés. 562 257-4 ou 34009 562 257 4 3 : 1 flacon polyéthylène de 500 comprimés.	<ul style="list-style-type: none"> <li>34009 357 506 6 2 : plaquette formée à froid (Aluminium/Aluminium) de 1 comprimé</li> <li>34009 352 388 5 6 : plaquette formée à froid (Aluminium/Aluminium) de 4 comprimés</li> <li>34009 389 636 2 5 : plaquette formée à froid (Aluminium/Aluminium) de 10 comprimés</li> <li>34009 352 389 1 7 : plaquette formée à froid (Aluminium/Aluminium) de 20 comprimés</li> <li>34009 562 257 4 3 : 1 flacon polyéthylène de 500 comprimés</li> </ul>
<b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b>	<b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b>
3 mai 2010	18 février 2016

Modifications apportées par le RCP du 18 février 2016

Modifications apportées par le RCP du 30 avril 2012

Modifications apportées par le RCP du 15 septembre 2011