



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 juillet 2008

RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé sous plaquettes thermoformées
Boîte de 24 (CIP : 5630438)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S
Artéméther/luméfantrine
Code ATC : P01BE52

Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 23 avril 2001, 28 août 2002, 23 avril 2007, 14 décembre 2007, 19 juin 2008

Motif de la demande :

- Inscription collectivités dans l'extension d'indication : Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez **l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.**

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Artéméther/luméfantrine

1.2. Originalité

RIAMET est une association fixe de deux principes actifs : l'artéméther, antipaludique d'action rapide et la luméfantrine (non utilisée en monothérapie) d'action plus durable.

1.3. Indication

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.

1.4. Posologie

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, RIAMET doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée. RIAMET pourra être utilisé en cas d'intolérance alimentaire, mais l'exposition systémique risque alors d'être plus faible. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

Pour l'administration chez les jeunes enfants et les nourrissons, les comprimés pourront être écrasés.

Adultes et enfants de 12 ans ou plus et 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.

Sujets âgés :

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée chez les sujets âgés, il n'y a pas lieu de prévoir de précautions particulières ou une adaptation de la posologie dans cette population.

Insuffisants rénaux ou hépatiques :

La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. Une surveillance électrocardiographique et une surveillance de la kaliémie sont recommandées.

Réinfestations :

Chez un nombre limité de patients résidant en zone d'endémie, une seconde cure de Riamet® s'est montrée efficace en traitement d'un nouvel accès par réinfestation. Néanmoins, en l'absence de donnée de cancérogenèse et de recul clinique suffisant, l'administration de plus de 2 cures consécutives ne peut être recommandée.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (OMS, 2007)

P	: antiparasitaires, insecticides
P01	: antiprotozoaires
P01B	: antipaludéens
P01BE	: artémisinine et dérivés
P01BE52	: artéméther en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

La spécialité RIAMET est la seule combinaison comprenant un dérivé de l'artémisinine qui bénéficie d'une AMM européenne.

Tableau 1 : médicaments de comparaison dans le traitement de l'accès palustre simple et leur mode d'inscription (ville et/ou hôpital).

Spécialité	DCI	Indication
Inscription Sécurité sociale et Collectivités		
Nivaquine® 100 mg comprimé (B/20 - B/100)	chloroquine	Traitement curatif du paludisme. Adulte et enfant de plus de 10 kg
Nivaquine® 25 mg/5 ml sirop (150 ml)	chloroquine	Traitement curatif du paludisme. Adulte et enfant de plus de 10 kg
Quinimax® 125 mg comprimé (B/18)	quinine alcaloïdes	Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte et enfant de plus de 9 kg
Quinimax® 500 mg comprimé (B/9)	quinine alcaloïdes	Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte et enfant de plus de 9 kg
Inscription Sécurité sociale seule		
Quinine c. Lafran® 250 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte et enfant de plus de 30 kg
Quinine c. Lafran® 500 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte
Quinine s. Lafran® 250 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines.
Quinine s. Lafran® 500 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines.
Inscription Collectivités seules		
Fansidar® 500 mg/25 mg comprimé (B/3)	sulfadoxine pyriméthamine	Traitement des accès palustres non compliqués à <i>Plasmodium falciparum</i> en cas de résistance aux amino-4-quinoléines ou en cas de contre-indication aux autres antipaludiques. Utilisable chez l'enfant de moins de 12 kg (soit moins de 30 mois)
Halfan® 250 mg comprimé (B/6)	halofantrine	Traitement des accès palustres simples à <i>Plasmodium falciparum</i> . Adulte et enfant de plus de 10 kg
Halfan® 100 mg/5 ml solution buvable (45 ml)	halofantrine	Traitement des accès palustres simples à <i>Plasmodium falciparum</i> . Adulte et enfant de plus de 10 kg
Lariam® 250 mg* comprimé (B/8)	méfloquine	Traitement des accès simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4-quinoléines (chloroquine). Adulte et enfant de plus de 5 kg
Malarone® 250 mg/100 mg* comprimé (B/12)	atovaquone proguanil	Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à <i>Plasmodium falciparum</i> Adulte et enfant de plus de 12 ans
- Malarone® 62,5 mg/25 mg ENFANTS*, comprimé (B/12)		- Extension d'indication chez l'enfant à partir de 5 kg (rectificatif d'AMM du 14 mai 2008, non encore examiné par la CT)

*Spécialité remboursable également en ville (65%) : Cette prise en charge s'applique uniquement aux assurés sociaux de Guyane. La seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge et au remboursement par l'assurance maladie est : Texte du JO 14 février 2007 « traitement prophylactique du paludisme des sujets assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées et effectuant un séjour unique ou occasionnel inférieur à 3 mois en zone d'endémie palustre guyanaise ».

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études cliniques sont présentées :

- une étude réalisée chez l'enfant de 5 à 25 kg, qui a permis l'extension de l'indication de RIAMET chez **l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg** (étude 2403),
- une étude de phase IV, non comparative, conduite chez l'adulte non-immunisé (étude 2401). Cette étude fait suite aux engagements pris à l'issue de l'obtention de l'AMM initiale. Elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance (incluant notamment une surveillance ECG et une analyse pharmacocinétique) de RIAMET chez des patients non-immuns. Elle a conduit au rectificatif d'AMM en vigueur daté du 14 décembre 2007 (actualisation de l'information figurant dans la section 5.1 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit).

3.1.1. Etude chez l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg (étude 2403)¹

Cette étude non comparative, réalisée en zone d'endémie palustre², a évalué la tolérance (objectif principal) et l'efficacité de l'association artémether-luméfantrine (20 mg/120 mg) chez des enfants (n=310) de 5 à 25 kg atteints d'un paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* microscopiquement confirmé (densité parasitaire 1000 – 100 000/mm³).

Le schéma d'administration comportait 6 prises réparties sur une durée totale de 60 heures : première prise au moment du diagnostic (To), puis à 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise. La dose était adaptée selon le poids corporel (5 - <10 kg : un comprimé ; 10 - <15 kg : un comprimé, 15 - ≤ 25 kg : deux comprimés). Le traitement était administré au cours d'un repas ou avec une boisson lactée afin d'améliorer l'absorption des principes actifs. Les patients étaient hospitalisés durant le traitement jusqu'à la disparition des parasites et de la fièvre, puis suivis en ambulatoire jusqu'au 28^{ème} jour après le début du traitement.

Le délai médian de disparition des parasites a été de 24 à 36 heures et celui de la fièvre d'environ 8 heures dans les différents groupes.

Tableau 2 : Taux de guérison parasitaire au 7^{ème}, 14^{ème} et 28^{ème} jour en fonction du poids corporel

	Poids corporel			Total
	5 - < 10 kg	10 - < 15 kg	15 - ≤ 25 kg	
Population ITT	(n=154)	(n=110)	(n=46)	(n=310)
J 7	98,7 %	98,2 %	100 %	98,7 %
J 14	98,1 %	97,3 %	97,8 %	97,7 %
J 28	86,4 %	85,5 %	89,1 %	86,5 %
Population ITT, corrigée par PCR*	(n=154)	(n=110)	(n=46)	(n=310)
J 7	98,7 %	98,2 %	100 %	98,7 %
J 14	98,1 %	97,3 %	97,8 %	97,7 %
J 28	94,2 %	93,6 %	93,5 %	93,9 %
Population évaluable (PP) **	(n=152)	(n=108)	(n=45)	(n=305)
J 7	100 %	100 %	100 %	100 %
J 14	100 %	100 %	100 %	100 %
J 28	89,3 %	87,9 %	90,9 %	89,0 %
Population PP, corrigée par PCR*	(n=152)	(n=108)	(n=45)	(n=305)
J 7	100 %	100 %	100 %	100 %
J 14	100 %	100 %	100 %	100 %
J 28	97,3 %	96,3 %	95,5 %	96,7 %

*La mesure par PCR permet de distinguer une vraie récurrence (parasites séquestrés réactivés) d'une ré-infestation.

** Population évaluable : présence de *P. falciparum* à J₀, parasitémie mesurée jusqu'à la date d'analyse (J7, J14 ou J28), arrêts prématurés liés à une réapparition de *P. falciparum*, absence de prise de traitement antipaludéen concomitant en dehors de traitement d'urgence autorisé.

¹ Falade C, Makanga M, Premji Z, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. Royal Society of tropical medicine and hygiene. 2005;99:459-467

² L'étude s'est déroulée en Afrique dans trois centres (Nigeria, Kenya et Tanzanie) entre juillet 2002 et février 2003.

3.1.2. Etude chez l'adulte non-immun (étude 2401)

Cette étude non comparative a évalué l'efficacité et la tolérance (incluant notamment une surveillance ECG et une analyse pharmacocinétique) de l'association artéméther-luméfantrine dans le traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* non compliqué chez des patients (N=165) non immunisés vis-à-vis du paludisme³.

Le schéma d'administration de l'association artéméther-luméfantrine comportait 6 prises de 4 comprimés réparties sur une durée totale de 60 heures : première prise au moment du diagnostic (To), puis à 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise. Les patients ont été suivis pendant 28 jours après le début du traitement.

Le taux de guérison à 28 jours (patients présentant une disparition de la parasitémie asexuée dans les 7 jours suivant le démarrage du traitement sans recrudescence dans les 28 jours après le début du traitement) a été de 74.1% (120/162) dans la population ITT et de 96 % (119/124) dans la population définie comme évaluable. Trente patients ont arrêté prématurément le traitement (dont 17 perdus de vue, 6 pour violation de protocole, 3 pour efficacité insuffisante ou mauvaise tolérance, 2 retraits de consentement et 2 pour autre raison) et ont été considérés comme en échec au traitement .

Les résultats de cette étude concordent avec le profil d'efficacité et de tolérance rapporté dans les études conduites chez le patient semi-immun.

3.2. Tolérance

L'évaluation du profil de sécurité d'emploi de RIAMET chez l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg est fondée sur les données cliniques de l'étude 2403 dans laquelle 310 enfants de 5 à 25 kg ont été traités en 6 prises (dose adaptée selon le poids corporel) réparties sur une durée totale de 60 heures. L'incidence des événements indésirables a été de 72,6 % et celle des effets indésirables de 25 %. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : vomissements (4,5 %), diarrhée (3,5 %), anémie (4,8 %), hyperéosinophilie (3,9 %), clonus (4,2 %). Un seul patient a interrompu le traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable. Un patient a présenté un effet indésirable grave ayant nécessité une hospitalisation (survenue d'une urticaire). Un allongement asymptotique de l'intervalle QTc > 30 msec a été observé chez 35 % des enfants dont le poids corporel était compris entre 5 et 10 kg, 34,1 % des enfants dont le poids corporel était compris entre 10 et 15 kg et chez 23 % des enfants dont le poids corporel était compris entre 15 et 25 kg. La proportion de patients avec une augmentation de QTc > 60 msec a été de 5,5 %.

Le profil de tolérance de RIAMET observé chez l'enfant est conforme aux effets attendus et observés dans les études précédentes réalisées chez l'adulte.

3.3. Conclusion

Chez l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg, l'efficacité de l'association fixe artéméther-luméfantrine (20 mg/120 mg) a été évaluée dans une étude clinique non comparative (étude 2403), menée en zone d'endémie palustre chez 310 enfants de 5 à 25 kg, atteints d'un paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* (densité parasitaire 1000 – 100 000/mm³). Le schéma d'administration comportait 6 prises de 1 à 2 comprimés (en fonction du poids corporel) réparties sur une durée totale de 60 heures.

Le taux de guérison parasitaire à 28 jours⁴ a été de 86,5 % dans la population ITT (93,9 % dans la population ITT corrigée par PCR⁵) et 96,7 % dans la population définie comme évaluable.

Globalement, la réponse observée dans cette population pédiatrique apparaît du même ordre que celle décrite chez l'adulte aux posologies de l'AMM (6 prises de 4 cp, en 3 jours).

Le profil de tolérance est conforme aux effets attendus (dont allongement de l'intervalle QTc, sans retentissement clinique) et observés dans les études précédentes réalisées chez l'adulte.

³ L'étude s'est déroulée en Allemagne, France, Italie, Pays Bas, Suisse et Colombie.

⁴ Critère principal de jugement selon les recommandations de l'OMS : patients présentant une disparition de la parasitémie asexuée dans les 7 jours suivant le démarrage du traitement sans recrudescence dans les 28 jours après le début du traitement.

⁵ La mesure par PCR permet de distinguer une vraie récurrence (parasites séquestrés réactivés) d'une ré-infestation.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque *Plasmodium falciparum* en est la cause. Les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux thérapeutiques classiques sont de plus en plus fréquentes.

Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS⁶.

La bithérapie artéméther-luméfántrine (RIAMET) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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.

Intérêt de Santé Publique

L'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg représente un fardeau de santé publique faible 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. 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 classiques.

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 d'enfants potentiellement concernés par un traitement par l'association artéméther-luméfántrine (Riamet) en France, il n'est pas attendu d'impact à l'échelle populationnelle.

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.

Le service médical rendu par la spécialité RIAMET reste important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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 *Plasmodium falciparum* chez, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations révisées en octobre 2007, émises par la SPILF⁷, préconisent pour le traitement d'une forme non compliquée de paludisme à *P.falciparum* en France :

Chez l'adulte :

- en 1^{ère} ligne : l'atavaquone-proguanil (MALARONE) ou l'artéméther-luméfántrine (RIAMET)
- en 2^{ème} ligne : la quinine (QUINIMAX, QUININE LAFRAN) ou la méfloquine (LARIAM)
- en 3^{ème} ligne : l'halofantrine (si situation particulière, en milieu hospitalier avec surveillance ECG)

⁶ World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria.

⁷ Recommandations pour la pratique clinique « prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Révision 2007 de la conférence de consensus 1999. Par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ».

Chez l'enfant :

Les médicaments de première ligne sont :

- la méfloquine, souvent précédée d'un antiémétique de type dompéridone
- ou l'atovaquone-proguanil
- ou l'artéméther-luméfantrine

L'halofantrine, compte tenu de sa cardiotoxicité et du risque de rechute après une cure unique, est un traitement de seconde ligne, en dépit de sa présentation en suspension, commode chez l'enfant. Elle n'est indiquée qu'en cas de nécessité et sous le contrôle d'une équipe expérimentée.

La quinine orale, qui requiert une adhésion parfaite à un traitement de sept jours, est un médicament de seconde ligne. Chez le nouveau-né symptomatique, le traitement est débuté par la quinine IV, puis relais par l'halofantrine en cure unique.

Cas particuliers

Voyageur revenant d'Amazonie (dont la Guyane), ou des zones frontalières entre la Thaïlande, le Myanmar, le Laos et le Cambodge : dans ces zones où le niveau de résistance à la méfloquine et à l'halofantrine est élevé, les alternatives thérapeutiques sont l'association atovaquone-proguanil, l'association artéméther-luméfantrine, ou la quinine associée à la doxycycline, 200 mg une fois par jour pendant 7 jours, ou à la clindamycine, 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours.

4.4. Population cible

L'épidémiologie du paludisme en France nécessite de distinguer deux situations :

- les cas de paludisme importés : environ 4 400 cas en 2007 en France métropolitaine (en diminution de 16.5 % par rapport à 2006), avec 82% d'accès à *P. falciparum* dont plus de 110 sont graves avec en moyenne une vingtaine de décès par an depuis 2000⁸.
- les cas hors métropole : environ 3000 cas annuels de paludisme en Guyane Française en 2002 et 2003⁹, avec 75 % d'accès à *P. falciparum*¹⁰. La collectivité d'outre-mer départementale de Mayotte est également une zone d'endémie pour le paludisme avec 600 à 800 cas par an (2003-2005) dus à *P. falciparum* dans 90 % des cas.

Les données nationales du CNRMI¹¹ font état d'une proportion de cas pédiatriques stable autour de 22 % entre 1997 et 2000 concernant le paludisme d'importation de l'enfant en France.

L'indication de la spécialité RIAMET est restreinte aux accès palustres à *P. falciparum* non compliqués et sans troubles digestifs, et en l'absence de contre-indications (dont allongement congénital de l'intervalle QTc et antécédents de certaines cardiopathies).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

⁸ Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2008. BEH 2008 ; n°23-24/2006 du 28 juin 2008

⁹ INVS. Surveillance épidémiologique du paludisme en Guyane. Février 2006

¹⁰ Troisième Conférence de consensus sur le Paludisme en Guyane Cayenne – 4 et 5 octobre 2002

¹¹ O. Eloy, F.Bruneel, C.Diebold et al. Paludisme d'importation de l'enfant. Expérience du centre hospitalier de Versailles (1997-2001). *Annales de Biologie Clinique. Volume 61, Numéro 4, 449-53, Juillet 2003, Pratique quotidienne.*