



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 mars 2007

RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé sous plaquettes thermoformées

Boîte de 24 (CIP : 5630438)

Boîte de 400 (CIP : 5630409)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S

Artéméter/luméfantrine

Code ATC : P01BE52

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 23 avril 2001, 28 août 2002

Motif de la demande :

A la demande de la Direction Générale de la Santé, la Commission examine la possibilité d'inscrire la spécialité RIAMET sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

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 d'action plus durable.

1.3. Indication

Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les sujets de 12 ans ou plus et de 35 kg ou plus.

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

1.4. Posologie

Comprimés pour une administration par voie orale.

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, l'administration se fera au cours d'un repas. RIAMET pourra être utilisé en cas d'intolérance alimentaire, mais l'exposition systémique risque alors d'être inférieure. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

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 : 4 comprimés,

puis 4 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg :

En l'absence de donnée permettant d'établir les modalités d'emploi chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg, RIAMET n'est pas recommandé dans cette population.

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 sévères. 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. En l'absence de donnée de cancérogénèse et de recul clinique suffisant, l'administration de plus de 2 cures consécutives n'est pas recommandée.

2 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

2.1. 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'OMS¹.

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

Son efficacité est satisfaisante à la fois sur les souches multirésistantes de *P. falciparum* 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.

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.

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.

2.2. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

En Guyane Française (avec la collectivité d'outre-mer départementale de Mayotte), seul département et région d'outre-mer où le paludisme est présent à l'état endémique, le traitement est basé de plus en plus sur l'association d'antipaludiques à 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 localisation géographique, l'utilisation en routine de la spécialité RIAMET constitue une alternative satisfaisante à l'association atovaquone-proguanil.

En France métropolitaine 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, la mise à disposition de cette bithérapie, en alternative à l'atovaquone-proguanil, est également utile compte tenu d'une mauvaise tolérance parfois observée avec certaines monothérapies.

La prescription hospitalière (réserve hospitalière), devra garantir par ailleurs l'encadrement de l'utilisation appropriée du médicament.

¹ World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria.

2.3. Population cible

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

- les cas de paludisme importés : environ 5 300 cas en 2005 en France métropolitaine avec 84% d'accès à *P. falciparum* dont une centaine sont graves².
- les cas hors métropole : environ 3000 cas annuels de paludisme en Guyane Française en 2002 et 2003³, avec 75 % d'accès à *P. falciparum*⁴. La collectivité d'outre-mer départementale de Mayotte est également zone d'endémie pour le paludisme avec 600 à 800 cas par an (2003-2005) dus à *P. falciparum* dans 90% des cas.

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).

2.4. Recommandations de la commission de la transparence

Dans l'attente d'une réévaluation de tous les médicaments de la classe des antipaludiques, avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

² Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006. BEH 2006 ; n°23–24/2006)

³ INVS. Surveillance épidémiologique du paludisme en Guyane. Février 2006

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