

AVIS DE LA COMMISSION

20 novembre 2002

RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé
Boîte de 24 comprimés sous plaquettes thermoformées
Boîte de 400 comprimés sous plaquettes thermoformées

Laboratoires NOVARTIS

Artéméther/luméfantrine

Liste I

Réserve hospitalière

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

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Artéméther
Luméfantrine

1.2. Originalité

RIAMET est une association fixe de deux principes actifs : l'arthéméther, antipaludique d'action rapide et la luméfantrine d'action plus durable.

1.3. Indication(s)

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

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, Riamet n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg.

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.

Insuffisant 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.

1.5. Propriétés pharmacodynamiques

Riamet est une association fixe de l'artéméther et de la luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6. Chacun des principes actifs exerce une activité au niveau de la vacuole digestive du parasite où ils semblent altérer la transformation de l'hème, produit de dégradation de l'hémoglobine toxique pour le parasite, en hémozoï ne non toxique, pigment du Plasmodium.

La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intraparasitaire. L'artéméther agit par l'intermédiaire des radicaux libres toxiques produits à la suite du clivage de la liaison endoperoxyde catalysé par le fer intraparasitaire de l'hème. L'artéméther et la luméfantrine bloquent ensuite la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires.

1.6. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres cinétiques du Riamet sont mal définis du fait d'une part de l'absence de formulation intraveineuse disponible, et d'autre part de l'importante variabilité inter et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques de l'artéméther et de la luméfantrine (ASC, Cmax).

L'artéméther est absorbé assez rapidement, le pic de concentration plasmatique de l'artéméther est atteint environ 2 heures après l'administration. Le pic de concentration plasmatique de la luméfantrine est atteint environ 6 à 8 heures après la prise. La prise alimentaire augmente l'absorption de ces deux principes actifs.

L'artéméther subit un effet de premier passage hépatique important. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'artéméther et de son principal métabolite, la dihydroartémisinine est d'environ 2 heures.

La luméfantrine est quant à elle éliminée très lentement, avec une demi-vie terminale de 4 à 6 jours chez le patient impaludé à *Plasmodium falciparum*. Le profil pharmacocinétique du métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'effet antiparasitaire in vitro est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, n'a pas été documenté chez l'homme.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'élimination urinaire du Riamet chez l'homme.

In vitro, la liaison de l'artéméther et de la luméfantrine aux protéines plasmatiques humaines est importante (respectivement 95,4% et 99,9 %). La dihydroartémisinine se lie également aux protéines humaines sériques (47-76%).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002-1)

- P Antiparasitaires, insecticides
- 01 Antiprotozoaires
- B Antipaludéens
- E artémisinine et dérivés
- 52 artéméter en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Inscription sécurité sociale et collectivités

- chloroquine :
 - NIVAQUINE 100 mg, comprimé (B/20 - B/100)
 - NIVAQUINE 25 mg/5 ml, sirop (150 ml)
- quinine alcaloï des
 - QUINIMAX 125 mg, comprimé (B/18), QUINIMAX 500 mg, comprimé (B/9),

Inscription sécurité sociale

- quinine
 - QUININE c.Lafran 250mg, 500mg, comprimé (B/20)
 - QUININE s.Lafran 250mg, 500mg, comprimé (B/20)

Inscription aux collectivités

- méfloquine
 - LARIAM 250 mg, comprimé (B/8)
- halofantrine
 - HALFAN 250 mg, comprimé (B/6)
 - HALFAN 100 mg/5 ml, solution buvable (45 ml)
- sulfadoxine pyriméthamine
 - FANSIDAR 500 mg/25 mg, comprimé (B/3)
- atovaquone proguanil
 - MALARONE 250 mg/100mg, comprimé (B/12)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Six études comparatives versus autre traitement antipaludique chez l'adulte.

Les patients inclus avaient un accès palustre à *P falciparum* non compliqué.

Riamet a été administré à la dose de 4x4 comprimés sur 24 heures dans cinq de ces études. La posologie de l'AMM est de 6x4 comprimés sur 60 heures.

Critère principal d'évaluation :

Guérison à 28 jours (proportion de patients présentant une disparition de la parasitémie asexuée dans les 7 jours suivant l'initiation du traitement, sans recrudescence dans les 28 jours après l'initiation du traitement)

Critères secondaires :

Délai de disparition de la fièvre,
Délai de disparition des parasites.

Résultats :

Pays	Traitement	Etude	Nombre de patients évaluable	Pourcentage de Guérison à J28	p	Disparition des parasites (h)	Disparition de la fièvre (h)
Royaume Unis	artéméther/luméfantrine 4x4cps (24h)	R, ouvert arrêt prémat	7	100		36	-
	quinine 3x600mg puis sulfadoxine pyriméthamine 3cps		8	100		69	-
France Pays Bas	artéméther/luméfantrine 4x4cps (24h)	R, DA	45	82,2	S	32	24
	halofantrine 3x2cps (12h) (2 cures)		41	100		48	32
Inde	artéméther/luméfantrine 4x4cps (24h)	R, DA	65	95,4	S	36	18
	chloroquine 600mg puis 3x300mg		76	19,7		60	27
Thaï lande	artéméther/luméfantrine 4x4cps (24h)	R, DA	114	69,3	S	43	32
	mefloquine 750mg puis 500mg		119	82,4		66	54
Thaï lande	artéméther/luméfantrine 4x4cps (24h)	R, ouvert	219/54*	82,1	S	-	-
	mefloquine 25mg/kg/j,3j + artesunate 4mg/kg/j,3j **		208/56*	97,3		-	-
Thaï lande	artéméther/luméfantrine 6x4cps (3j)	R, ouvert	110/24*	97		-	-
	mefloquine 25mg/kg/j,3j + artesunate 4mg/kg/j,3j **		38/9*	100		-	-

R : randomisée

DA : double aveugle

* : nombre d'enfants évaluable

** : L'artesunate est non commercialisé en France

Le pourcentage de guérison à J28 observé sous halofantrine (3x2 cps, 2 cures) est supérieur à celui observé sous artéméther/luméfantrine (4x4 cps).

Le pourcentage de guérison à J28 observé sous méfloquine (3 cps puis 2 cps) est supérieur à celui observé sous artéméther/luméfantrine (4x4 cps). La disparition de la fièvre et la disparition des parasites sont cependant plus rapides sous artéméther/luméfantrine.

Aucune différence de pourcentage de guérison à J28 n'est observée entre les deux traitements dans l'étude ouverte artéméther/luméfantrine (6x4 cps) versus association méfloquine puis artésunate.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude versus méfloquine, nausées (5,6% versus 0,8%) et vomissements (6,3% versus 1,6%) sont plus fréquents sous méfloquine que sous artéméther/luméfantrine; les douleurs abdominales (8,7% versus 2,4%) sont plus fréquentes sous artéméther/luméfantrine.

Dans l'étude versus halofantrine, diarrhées (11,5% versus 5,9%) et vomissements (13,5 versus 2,0%) sont plus fréquents sous halofantrine; fatigue (7,8% versus 3,8%), myalgies (7,8% versus 1,9%), douleurs dorsales (5,9% versus 0%) et céphalées (13,7% versus 7,7%) sont plus fréquentes sous artéméther/luméfantrine.

L'intervalle QTc a été mesuré dans cinq des études citées: un allongement de l'intervalle QTc de plus de 30 ms (sans autre précision) est observé chez environ 7% des patients traités par artéméther/luméfantrine 4x4 comprimés.

3.3. Conclusion

Dans une étude réalisée en Europe, l'efficacité de l'association artéméther/luméfantrine (4x4 cps) est inférieure à celle de l'halofantrine (3x2 cps, 2 cures).

Dans une étude réalisée en Thaïlande: l'association artéméther/luméfantrine (4x4 cps) est moins efficace que la méfloquine (3 cps puis 2 cps).

L'intervalle QTc a été mesuré chez des patients traités par artéméther/luméfantrine à la dose de 4x4 comprimés, 2/3 seulement de la posologie recommandée.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le choix du traitement dépend du type de la chimioprophylaxie éventuellement suivie, d'une possible chimiorésistance dans la région du séjour, des contre-indications et effets secondaires des antipaludiques disponibles, de leur efficacité vis-à-vis de la souche plasmodiale et de leur rapidité d'action.

La quinine ou la méfloquine sont à privilégier dans le traitement de première intention de l'accès simple de paludisme à *Plasmodium falciparum*. L'halofantrine est à utiliser avec la plus extrême prudence.

L'association atovaquone/proguanil est une alternative à ces traitements; sa place reste à préciser.

En cas de suspicion de résistance particulière, d'autres traitements antipaludiques peuvent être prescrit.

4.3. Population cible

En 2001, le nombre de cas annuels de paludisme importé en France métropolitaine a été estimé à 7 223 par le centre National de référence de l'épidémiologie du paludisme d'importation et autochtone (Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2002. BEH 2002 ; (24) :111-118). Le seul département français où le paludisme est endémique est la Guyane, où plus de 2 500 cas de paludisme sont dénombrés chaque année. La population cible totale est d'environ 9 700 patients.

4.4. 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-luméfantrine, métabolite actif de la luméfantrine.

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.