

AVIS DE LA COMMISSION

5 février 2003

**STROMEKTOL 3 mg, comprimé**  
**B/1, B/4, B/20**

**Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET**

Ivermectine

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 19 novembre 2001, 28 septembre 2001 (extension d'indication)

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription Sécurité Sociale (B/1, B/4) et Collectivités (B/1, B/4, B/20)

Extension d'indication :

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 d'épreuve" devant un prurit n'est pas justifiée.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Ivermectine

## 1.2. Originalité

L'ivermectine est le premier médicament administré par voie orale indiqué dans la gale sarcoptique humaine.

## 1.3. Indications

- 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 d'épreuve" devant un prurit n'est pas justifiée.

## 1.4. Posologie

### Traitement de l'anguillulose gastro-intestinale

La posologie recommandée est de 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale.

A titre indicatif, la dose en fonction du poids est :

Poids corporel (kg)	Dose (nombre de cps)
15 à 24	un
25 à 35	deux
36 à 50	trois
51 à 65	quatre
66 à 79	cinq
≥ 80	six

### Traitement de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti*

La posologie recommandée pour les campagnes de traitement de masse dans le traitement de la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* est d'environ 150 à 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale tous les 6 mois.

Dans les zones d'endémie où le traitement ne peut être administré qu'une fois tous les 12 mois, la posologie recommandée est de 300 à 400 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel pour maintenir une suppression suffisante de la microfilarémie chez les sujets traités.

A titre indicatif, la dose en fonction du poids est :

Poids corporel (kg)	Dose administrée/6 mois (nombre de cps)	Dose administrée/12 mois (nombre de cps)
15 à 25	un	deux
26 à 44	deux	quatre
45 à 64	trois	six
65 à 84	quatre	huit

Alternativement et en l'absence de pèse-personne, la posologie pour une administration dans les campagnes de traitement de masse peut être déterminée par la taille des patients comme suit :

Taille (cm)	Dose administrée/6 mois (nombre de cps)	Dose administrée/12 mois (nombre de cps)
90 à 119	un	deux
120 à 140	deux	quatre
141 à 158	trois	six
> 158	quatre	huit

#### Traitement de la gale sarcoptique humaine

La posologie recommandée est de 200 µg d'ivermectine par kilogramme de poids corporel en prise unique par voie orale.

Gale commune :

La guérison ne sera estimée comme définitive que 4 semaines après le traitement. La persistance d'un prurit ou de lésions de grattage ne justifie pas un deuxième traitement avant cette date.

L'administration d'une deuxième dose 2 semaines après la dose initiale ne doit être envisagée que :

- a) s'il apparaît de nouvelles lésions spécifiques
- b) si l'examen parasitologique est positif à cette date

Gale profuse et gale croûteuse :

Dans ces formes avec de très nombreux parasites, une deuxième dose d'ivermectine et/ou l'association à un traitement topique peuvent être nécessaires pour obtenir la guérison.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2002-1)

P Parasitologie  
02 Anthelminthiques  
C Antinématodes  
F Avermectines  
01 Ivermectine

### 2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Scabicides à usage local

Aucune de ces spécialités n'est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Seul l'ASCABIOL est agréé aux collectivités.

Benzoate de benzyle, sulfiram - ASCABIOL lotion (flacon 125 ml)

Lindane - ELENOL crème (tube 90 g) et SCABECID crème (flacon 150 ml)

Esdépallétrine, butoxyde de pipéronyle - SPREGAL aérosol (flacon pressurisé 160 g)

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'analyse de l'efficacité et de la tolérance du Stromectol dans l'indication porte sur des données bibliographiques.

### 3.1. Efficacité

#### a. Etudes comparatives dans la gale commune

Cinq études contrôlées versus traitements scabicides topiques sont publiées.

Les critères d'inclusion et les critères d'évaluation sont cliniques et/ou parasitologiques.

La posologie d'ivermectine administrée est de 100 à 200 µg/kg, en prise unique. Dans deux études, l'administration d'ivermectine est renouvelée à 2 semaines d'intervalle en cas d'aggravation clinique ou en l'absence d'amélioration. L'entourage a été traité simultanément.

Résultats :

Réf.	Etude	Age années (moy.)	Traitement	Nombre de patients	Critère d'évaluation	2 sem.	4 sem.	p
Glaziou (1993)	R, SA	5-56 (17,5)	ivermectine 100 µg/kg	23	Scores 0 à 2* (12 sites) + prurit	8	16	ns
Polynésie			benzoate de benzyle 10%, 2 appl.	21		3	10	

Chouela (1999) Argentine	R, DA	> 18 (41)	ivermectine 150-200 µg/kg + PL (J1 ± J14)	26	Score 0 à 4**	14/19	4/5 2 doses	
			lindane 1% + PL (J1 ± J14)	27		13/24	10/11 2 doses	
Usha (2000) Inde	R, ouvert	> 5 (22)	ivermectine 200 µg/kg (J1 ± J14)	40	Clinique et parasitologie***	28	38 2 doses	ns
			perméthrine 5% (J1 ± J14)	45		44	45 2 doses	
Nnokura (2001) Nigeria	R, ouvert	5-63 (27,9)	ivermectine 200 µg/kg	29	Scores 0 à 2* (16 sites) + prurit	19	27	
			benzoate de benzyle 25%, 1 appl.	29		10	14	
Madan (2001) Inde	R, ouvert	> 5	ivermectine 150-200 µg/kg	100	Absence de prurit et de lésions	30/83	58/69	
			lindane 1%, 1 appl.	100		19/85	36/81	

R : randomisée, SA : investigateur aveugle, DA : double aveugle

\* Réponse : Score clinique 0 (absence de lésions) et absence de prurit

\*\* Guérison : Score clinique 0 (absence de prurit et de lésions cliniques) ou 1 (prurit léger, moins de 10 lésions) sur des échelles de 0 à 4.

\*\*\* Réponse : amélioration du prurit (échelle visuelle analogique), absence de nouvelles lésions cliniques et examen parasitologique négatif

Ces études, réalisées avec des critères d'évaluation, des posologies et des modes d'administration différents ne montrent pas de différence entre l'ivermectine et les scabicides locaux (benzoate de benzyle, lindane et perméthrine) à 4 semaines de suivi.

## b. Etudes non comparatives

Des données ont été recueillies chez des patients en collectivités, chez des patients immunodéprimés, dans le traitement de gales profuses et de gales croûteuses.

### Epidémies de gale

#### Sujets âgés en institution

Chez des patients âgés institutionnalisés, deux doses d'ivermectine ont été administrées à 2 semaines d'intervalle :

Dans l'étude Sullivan réalisée en Australie (1997), 33 sujets âgés, traités par scabicides locaux itératifs depuis 3 ans dans un contexte de gale endémique (3 gales hyperkératosiques et 5 sujets hébergeant plus de 100 parasites) ont été inclus. L'éradication de la gale a été obtenue en 6 semaines sous ivermectine 200 µg/kg par prise.

Dans l'étude Dannaoui réalisée en France (1999), l'éradication de la gale chez 128 pensionnaires d'âge moyen 86 ans (33% de prurit et/ou de lésions cutanées, 17% gales généralisées) a été obtenue à 7 semaines sous ivermectine 12 mg par prise après échec à 4 semaines d'un traitement initial par scabicides locaux.

#### Milieu carcéral

Dans une étude réalisée dans une prison en Tanzanie (2000), Leppard rapporte le suivi de 1153 prisonniers traités par une prise de 150 µg/kg d'ivermectine. Sur 802 gales communes (196 associées à une pyodermie) et 16 gales croûteuses, 88% des patients

sont guéris à 4 semaines, 95.5% à 6 semaines. 52 prisonniers ont encore des signes de gale (7 gales croûteuses) et seront traités par application de lindane à 1%.

#### Communauté rurale

L'étude Macotella-Ruiz (1996) décrit 273 cas de gale dans une communauté rurale au Mexique traités par ivermectine 250 µg/kg, 1 dose (n=152) versus 3 doses à J1, J3, J10 (n=121). Le pourcentage de guérison est de 100% dans les deux groupes à 6 semaines.

### **Gale profuse et gale croûteuse**

L'étude de Meinking (1995) inclut en Floride 11 patients ayant une sérologie HIV positive dont 7 patients sidéens (examen clinique et parasitologique positifs) (4 gales sévères : > 50 lésions, 2 gales croûteuses) : 6 patients ont été guéris à 2 semaines, 8 patients à 4 semaines dont 2 patients traités par 2 doses à 2 semaines d'intervalle. Le traitement d'un patient a nécessité une troisième dose d'ivermectine associée à de la crème perméthrine 5%.

Dans l'étude bulgare de Dourmishev (1998) 19 patients dont 9 patients hospitalisés pour une autre pathologie cutanée associée (avec 3 gales sévères, 3 gales croûteuses) ont été traités par 2 doses de 200 µg/kg à J1 et J8. 7 cas d'augmentation du prurit et 3 réactions cutanées ont été notifiés.

L'étude égyptienne d'Elmogy (1999) inclut 120 patients en consultation externe de dermatologie (diagnostic clinique et parasitologique) dont 49 gales sévères (≥ 50 lésions cutanées). Le pourcentage de guérison est de 100% à 4 semaines chez les 101 patients ayant terminé l'étude. 9 patients ont reçu 2 doses à 2 semaines d'intervalle.

L'étude australienne de Huffam (1998) inclut 20 patients ayant une gale ancienne (> 1 an), croûteuse résistante aux traitements topiques. Une réponse complète est obtenue à 4 semaines chez 18 patients après l'administration de 1 à 3 doses d'ivermectine.

### **3.2. Effets indésirables**

Dans les études comparatives, peu d'effets indésirables ont été notifiés sous ivermectine : céphalées (2 cas), hypotension (1 cas), douleurs abdominales (1 cas), vomissements (1 cas), prurit (3 cas).

Dans des études non comparatives publiées portant sur plus de mille patients traités pour la gale, l'ivermectine est administrée à la dose de 200 µg/kg en prise unique, parfois renouvelée 2 semaines après l'administration initiale ; les effets indésirables notifiés sont peu fréquents et mineurs (quelques cas d'exacerbations du prurit et de réactions cutanées).

### **3.3. Conclusion**

Dans la gale commune, cinq études contrôlées montrent une efficacité au moins équivalente à celle des traitements scabicides locaux : benzoate de benzyle (associé au sulfiram dans l'ASCABIOL) et lindane. Il paraît justifié dans certains cas d'administrer une deuxième dose d'ivermectine à 2 semaines d'intervalle.

Dans des études non comparatives, les cas de gale profuse et de gale croûteuse rapportés suggèrent que l'association d'ivermectine aux traitements scabicides locaux et/ou le renouvellement de la dose pourraient augmenter le pourcentage de guérison.

Les effets indésirables observés sous ivermectine au cours des études réalisées sont peu fréquents et sans gravité chez l'adulte.

Depuis 1987, plus de trente millions de personnes reçoivent chaque année un traitement par ivermectine à la posologie de 200 µg/kg, dans le cadre du programme de lutte contre l'onchocercose de l'OMS. Il semble que la plupart des effets indésirables observés résultent de réactions inflammatoires ou immuno-allergiques faisant suite à la lyse des parasites dans l'organisme, ou de phénomènes oculaires liés à la maladie.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise habituellement par une dégradation de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

STROMECTOL apporte une amélioration du service médical rendu de niveau II par rapport aux scabicides locaux dans le traitement de la gale sarcoptique humaine.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Le benzoate de benzyle (associé au sulfiram dans ASCABIOL); le lindane et l'esdépalléthrine sont les scabicides locaux actuellement utilisés en France dans la gale sarcoptique humaine. La perméthrine crème 5%, citée dans divers documents de référence, n'existe pas sous forme de spécialité pharmaceutique en France.

Ces traitements nécessitent une application sur toute la surface du corps, en évitant le contact avec les muqueuses et les yeux, suivie d'un savonnage et d'un rinçage après 12 à 24 heures. Le renouvellement du traitement peut être nécessaire.

Si des résistances sont parfois décrites, elles semblent plutôt provenir de la mauvaise application des protocoles thérapeutiques.

Ces traitements locaux sont contraignants, notamment dans les collectivités, les situations de précarité, chez les patients handicapés, polymédicamentés. Les scabicides sont des produits irritants (en particulier en cas d'applications itératives) et posent des problèmes de tolérance sur des peaux "eczémateuses" et irritées par les lésions de grattage secondaires aux démangeaisons induites par le parasite.

Des manifestations générales peuvent survenir en cas d'ingestion accidentelle ou de passage transcutané important de benzoate de benzyle ou de lindane (en particulier en cas de peau lésée et chez l'enfant de moins de 2 ans).

L'ivermectine par voie orale est efficace dans la gale sarcoptique humaine et constitue une alternative aux traitements locaux. Il facilite le traitement de la gale en particulier dans les situations d'épidémies.

La désinfection du linge et de la literie et le traitement simultané des sujets contacts sont indispensables.

Lors d'épidémies, l'éradication de la gale pose des problèmes thérapeutiques de logistique et de mise en œuvre. Les traitements classiques par application cutanée de scabicides y sont de réalisation difficile et souvent insuffisants, notamment dans les gales profuses.

Par son administration orale en prise unique, l'ivermectine devrait améliorer la prise en charge et le contrôle de la gale dans les collectivités et les situations de précarité.

L'ivermectine semble améliorer la prise en charge de la gale profuse et de la gale croûteuse généralisée, pour lesquels des échecs thérapeutiques aux traitements locaux sont décrits. Dans ces formes, des mesures d'isolement sont nécessaires; l'hospitalisation dans un service de dermatologie ou de maladies infectieuses peut être justifiée. La prise d'ivermectine peut être renouvelée à 1 à 2 semaines d'intervalle en fonction de la clinique et de la parasitologie. L'association à un topique scabicide peut être nécessaire.

#### **4.4. Population cible**

La gale est essentiellement transmise par contact humain directe et peut être considérée comme une infection sexuellement transmissible. Elle ne figure pas dans la liste des maladies à déclaration obligatoire et il est difficile de disposer de données épidémiologiques précises.

Des épidémies de gale sont observées dans des établissements pour personnes âgées, des établissements de soins et dans des prisons. La contagiosité y est grande, notamment pour le personnel médical et paramédical. La gale est inscrite en France depuis 1999 sur la liste des maladies professionnelles contractées en milieu d'hospitalisation.

Dans les établissements pour personnes âgées, la gale n'est pas un phénomène marginal. Une enquête transversale descriptive (BEH N°7, 11 février 1997), a permis d'estimer la fréquence des épisodes de gale en France métropolitaine en 1996, dans les centres de long séjour (LS, n=242) et les maisons de retraite (MR, n=647) : 6,6% des MR et 14% des LS ont déclaré au moins un cas au cours de la période d'étude ; le nombre de cas a été de 4,9 pour 1000 parmi les pensionnaires et de 4,8 pour 1000 parmi le personnel dans les MR et respectivement de 8,6 et 7,6 dans les LS. Cependant, la forte proportion de non-réponses pose un problème pour l'extrapolation des résultats à l'ensemble des établissements du territoire (1458 MR, 605 LS).

La gale est fréquente dans toutes les situations de précarité (personnes sans domicile fixe, foyers d'accueil pour chômeurs sans droit, camps de réfugiés).



La gale croûteuse, hyperkératosique, forme très contagieuse, survient essentiellement chez des sujets présentant une immunodépression thérapeutique (corticoïde local et/ou général, immunosuppresseur) ou acquise par infection virale (HIV, HTLV-1 etc...) et chez des patients présentant un handicap mental.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B1, B/4) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/1, B/4, B/20) dans l'extension d'indication.

##### 4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

##### 4.5.2 Taux de remboursement : 65 %