



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 novembre 2018

proguanil (chlorhydrate de)

PALUDRINE 100 mg, comprimé sécable

B/56 (CIP : 34009 332 098 1 0)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	P01BB01 (Antipaludéens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement prophylactique du paludisme le plus souvent en association à la chloroquine, notamment en zone de chimiorésistance : • Pays du groupe II. • Pays du groupe III, en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux autres antipaludiques recommandés (méfloquine, doxycycline). Le classement des pays tropicaux au sein de ces groupes est mis à jour régulièrement. Se renseigner auprès des services de conseils aux voyageurs. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 18/07/1989 Rectificatifs du 09/04/2015 : - modification des rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP, - actualisation de la rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » du RCP conformément au thésaurus des interactions médicamenteuses.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2017 P Antiparasitaires, insecticides P01 Antiprotozoaires P01B Antipaludéens P01BB Biguanides P01BB01 proguanil

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées effectuant un séjour unique ou occasionnel de moins de 3 mois en zone d'endémie palustre guyanaise, pour une durée de 5 ans à compter du 25/07/2013.

Pour rappel, suite à une saisine du Ministre de la Santé et des Solidarités, la Commission avait réévalué en 2008 le SMR des spécialités indiquées dans le traitement prophylactique du paludisme, afin de juger de l'opportunité d'une éventuelle admission au remboursement, en particulier pour les assurés sociaux de Guyane et de Mayotte.

Dans son avis du 19/03/2008, les conclusions de la Commission concernant la spécialité PALUDRINE 100 mg ont été les suivantes : « Le service médical rendu par cette spécialité est important. », « Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées effectuant un séjour unique ou occasionnel de moins de 3 mois en zone d'endémie palustre. » et « Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de Mayotte. »

Dans son dernier avis de renouvellement du 10/07/2013, la Commission a considéré que le SMR de PALUDRINE restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement prophylactique du paludisme le plus souvent en association à la chloroquine, notamment en zone de chimiorésistance :

- Pays du groupe II.
- Pays du groupe III, en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux autres antipaludiques recommandés (méfloquine, doxycycline).

Le classement des pays tropicaux au sein de ces groupes est mis à jour régulièrement. Se renseigner auprès des services de conseils aux voyageurs. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er octobre 2012 au 1er août 2015).

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

- modification des rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP suite aux conclusions émises lors du comité technique de pharmacovigilance (CRPV) du 18 juin 2013, concernant le point sur les cas de réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) sous chloroquine, hydroxychloroquine et proguanil.
- actualisation de la rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » du RCP conformément au thésaurus des interactions médicamenteuses.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité PALUDRINE est estimé à 1 626.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le paludisme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4}

La place de la spécialité PALUDRINE 100 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis l'avis précédent de la Commission, en date du 10 juillet 2013.

Conformément à son avis précédent, la Commission rappelle que compte tenu du classement de la Guyane parmi les pays du groupe 3 (zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance), les seuls antipaludéens théoriquement utilisables en prophylaxie sont la méfloquine, l'association atovaquone-proguanil ou la doxycycline. Cependant, ces traitements ne conviennent pas aux jeunes enfants. L'association atovaquone-proguanil est indiquée en chimioprophylaxie chez l'enfant à partir de 11 kg (mais utilisable hors AMM selon les recommandations entre 5 et 7 kg) ; la méfloquine chez l'enfant à partir de 15 kg ; tandis que la doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans, la femme enceinte et la femme allaitant. L'association chloroquine-proguanil (NIVAQUINE + PALUDRINE), en dépit de sa moindre efficacité, pourrait ainsi représenter dans de très rares cas une alternative thérapeutique aux antipaludéens recommandés en première intention (méfloquine, association atovaquone-proguanil ou doxycycline), en cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou de dosage inadapté (notamment chez l'enfant de moins de 2-3 ans). Il conviendra alors de renforcer les mesures de protection contre les piqûres de moustiques.

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 10/07/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Le paludisme est une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital du patient, notamment lorsque *Plasmodium falciparum* en est la cause.
- La spécialité PALUDRINE 100 mg constitue un traitement prophylactique du paludisme, en association avec la chloroquine.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- L'association chloroquine-proguanil (NIVAQUINE + PALUDRINE), en dépit de sa moindre efficacité, pourrait représenter dans de très rares cas une alternative thérapeutique aux antipaludéens recommandés en première intention (méfloquine, association atovaquone-proguanil ou doxycycline), en cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou de dosage inadapté (notamment chez l'enfant de moins de 2-3 ans). Il conviendra alors de renforcer les mesures de protection contre les piqûres de moustiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PALUDRINE reste important dans l'indication de l'AMM.

¹ OMS. Paludisme : Informations aux voyageurs. Dernière mise à jour: 29 novembre 2017.

<http://www.who.int/malaria/travellers/fr/>

² BEH. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2017. Hors-série. 6 juin 2017.

³ SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007.

⁴ OMS. International travel and health. Chapter 7: Malaria. Update 2017. <http://www.who.int/ith/2017-ith-chapter7.pdf?ua=1>

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de la spécialité PALUDRINE 100 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de Guyane non-résidents des zones impaludées effectuant un séjour unique ou occasionnel de moins de 3 mois en zone d'endémie palustre dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

05.2 Recommandations de la Commission

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.