

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

artésunate

ARTESUNATE AMIVAS
110 mg,

poudre et solvant pour solution injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 3 juillet 2024

- Paludisme
- Adulte / Adolescent / Enfant / nourrisson/ nouveau-né
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant ».

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère qu'ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) est une option de première ligne, dans la mesure où l'artésunate est indispensable et constitue depuis de nombreuses années le traitement de référence du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport à la quinine IV. Compte tenu : – du besoin médical partiellement couvert dans le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant ; – de la quantité d'effet de l'artésunate en termes de réduction de la mortalité hospitalière par rapport à la quinine, chez des patients atteints d'une forme sévère de paludisme à <i>P. falciparum</i>, qui a été statistiquement significative dans : • la population ITT de l'étude SEAQUAMAT (1 259 adultes et 202 enfants âgés de moins de 15 ans originaire d'Asie) : 14,7 % (107/730) versus 22,4 % (164/731), soit un HR = 0,60, IC_{95%} = [0,45 ; 0,79], p = 0,0002 ; • la population ITT de l'étude AQUAMAT (5 425 enfants âgés de moins de 15 ans originaire d'Afrique) : 8,5 % (230/2 712) versus 10,9 % (297/2 713), soit un OR = 0,75 ; IC_{95%} = [0,63 ; 0,90], p = 0,0022 ;

	– d'un profil de tolérance satisfaisant mais marqué par l'anémie, l'hémoglobinurie, la fièvre des eaux noires dans les essais cliniques. Le risque important potentiel (plan de gestion des risques) est la toxicité pour la reproduction (en particulier au cours du premier trimestre) ; Mais : – de la transposabilité des résultats limitée à la seule espèce <i>P. falciparum</i> isolée dans les études cliniques ; mais qui reste l'espèce particulièrement préoccupante car responsable des formes potentiellement graves voire mortelles ; – de l'absence d'impact démontré sur la réduction de l'incidence des séquelles neurologiques (études SEAQUAMAT et AQUAMAT) ; la Commission considère qu'ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la quinine IV dans le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant.
Population cible	La population cible est estimée à 400 patients.
Recommandations particulières	La Commission rappelle que la démonstration de l'intérêt de l'artésunate dans l'accès palustre sévère est le fruit de travaux menés par la recherche clinique académique.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie	5
2.2 Prise en charge actuelle ⁴	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude SEAQUAMAT	10
3.2.2 Etude AQUAMAT	14
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « ARTESUNATE AMIVAS est indiqué dans le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Artésunate (P01BE03) ARTESUNATE AMIVAS, 110 mg poudre et solvant pour solution injectable – 2 flacons en verre de 110 mg - 2 flacons en verre de 12 mL (CIP : 34009 550 982 9 4)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	CEVIDRA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 22 novembre 2021
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) Statut particulier – Médicament orphelin (date octroi : 28 février 2020)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement initial du paludisme sévère par artésunate doit toujours être suivi d'un traitement complet par un antipaludique oral approprié. <i>Adultes et enfants (de la naissance à moins de 18 ans)</i> La dose recommandée est de 2,4 mg/kg (0,24 ml de solution injectable reconstituée par kg de poids corporel) par injection intraveineuse (IV) à 0, 12 et 24 heures (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Après au moins 24 heures (3 doses) de traitement par ARTESUNATE AMIVAS, les patients ne pouvant tolérer un traitement oral peuvent continuer à recevoir un traitement par voie intraveineuse à raison de 2,4 mg/kg une fois toutes les 24 heures (à partir de 48 heures après le début du traitement). Le traitement par ARTESUNATE AMIVAS doit être arrêté lorsque les patients peuvent tolérer un traitement oral. Après l'arrêt d'ARTESUNATE AMIVAS, tous les patients doivent recevoir un traitement complet par une association appropriée de médicaments antipaludiques par voie orale. » Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antiprotozoaires, de la famille de l'artémisinine et dérivés.
Mécanisme d'action	Il est généralement admis que le mécanisme d'action antipaludique de l'artésunate dépend de l'activation, par clivage induit par le fer, du pont de l'endoperoxyde de la DHA pour générer un radical organique libre instable suivi d'une alkylation, où les radicaux libres se lient aux protéines du <i>Plasmodium</i> , entraînant la destruction des membranes parasitaires.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	Pour l'Europe : aucune demande de prise en charge à date dans les pays suivants : Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie. Pour les Etats-Unis : la spécialité ARTESUNATE AMIVAS a obtenu une AMM le 26 mai 2020 dans l'indications suivante : « Artesunate for Injection is an antimalarial indicated for the initial treatment of severe malaria in adult and pediatric patients. Treatment of severe malaria with Artesunate for Injection should always be followed by a complete treatment course of an appropriate oral antimalarial regimen. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 3 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie

Description de la maladie¹

Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque *Plasmodium falciparum* en est la cause. De plus, les résistances de cette espèce à certains antipaludiques sont fréquentes. Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS².

Cinq espèces plasmodiales sont responsables du paludisme humain :

- *P. falciparum* est le plus répandu en région tropicales et intertropicales, il est responsable d'une létalité élevée ;
- *P. vivax* est retrouvé en région tropicales et intertropicales mais aussi dans les zones à climat plus tempéré. Il est absent en Afrique centrale et de l'Ouest. Il est responsable de 6 % des cas de paludisme dans le monde³, mais entraîne très exceptionnellement des formes graves, voire le décès ;
- *P. ovale* est retrouvé essentiellement en Afrique intertropicale, il est plus rare ;
- *P. malariae*, localisé sous forme de foyers dans toutes les régions d'endémie palustre ;
- *P. knowlesi*, morphologiquement proche de *P. malariae*, agent d'un paludisme simien, a été reconnu récemment en Asie du Sud-Est, responsable de rares cas humains, parfois fatals.

Les espèces *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* peuvent être à l'origine des formes récurrentes de la maladie. Les rechutes peuvent survenir jusqu'à 20 ans après la primo infection surtout pour *P. malariae*.

Les moustiques femelles du genre *Anopheles* sont vecteurs de la transmission du paludisme. Après ingestion du parasite lors d'un repas sanguin sur un sujet humain infecté, le parasite subit un cycle dans l'anophèle qui, après quelques jours, devient capable d'infecter un autre humain lors d'un nouveau repas sanguin à l'occasion d'une pique.

Par ailleurs, le paludisme peut être transmis exceptionnellement par voie materno-fœtale ou transfusionnelle, ainsi que par greffe ou partage de seringue.

¹ Santé Publique France. Paludisme. Disponible sur : [Paludisme – Santé publique France \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/paludisme) [Consulté le 20/06/2024].

² WHO. Programme mondial de lutte antipaludique adopté en mai 2015 et mis à jour en 2021. Disponible sur : [Programme mondial de lutte contre le paludisme \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/global-strategy-for-malaria-control-2015-2030) [Consulté le 21/06/2024].

³ Allgower A. et al. *Plasmodium vivax*, un parasite qui sort de l'ombre. Revue médicale suisse, Médecine des voyages. 4 mai 2016.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Après la piqûre infectante, le paludisme se déclare dans les 8 à 30 jours.

Le diagnostic de paludisme doit être évoqué devant toute fièvre survenant chez une personne de retour de zone d'endémie.

Aucun symptôme n'est spécifique de la maladie, et est fonction du stade de gravité de la maladie :

- ➔ En cas d'accès palustre simple : fièvre, syndrome pseudo-grippal avec frissons, céphalées, myalgies et fatigue, mais aussi diarrhée, vomissements voire toux. La triade « thrombopénie — anémie — splénomégalie » est très évocatrice mais ne s'installe qu'après quelques jours d'évolution de la maladie ;
- ➔ En cas de complication, peuvent apparaître : une défaillance circulatoire, un œdème pulmonaire, une insuffisance rénale, une hypoglycémie, un ictère (coloration jaune de la peau et des muqueuses).

Le neuropaludisme, uniquement dû à *P. falciparum* associe des convulsions, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'à un coma voire la mort. En effet, les globules rouges infectés par *P. falciparum* peuvent occlure les vaisseaux sanguins du cerveau.

Le diagnostic de certitude du paludisme repose sur un examen microscopique parasitologique avec goutte épaisse et frottis mince. En urgence, il est possible d'utiliser des tests diagnostiques rapides immuno-chromatographiques qui doivent faire l'objet d'une confirmation parasitologique. L'évolution des cas de paludisme à *P. falciparum* étant imprévisible voire parfois fatale, **le traitement doit être mis en place en urgence devant toute suspicion de paludisme avant même la confirmation du diagnostic**. Le diagnostic par biologie moléculaire (RT-PCR) est le plus sensible mais n'est pas utilisé en routine.

Selon l'OMS⁴, un paludisme à *P. falciparum* sévère est défini comme l'un ou plusieurs symptômes suivants, survenant en l'absence d'une autre cause identifiée et en présence d'une parasitémie asexuée à *P. falciparum* :

- Altération de la conscience : score de coma de Glasgow < 11 chez les adultes ou score de coma de Blantyre < 3 chez les enfants ;
- Prostration : faiblesse généralisée telle que la personne est incapable de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher sans aide ;
- Convulsions multiples : > 2 épisodes en 24 heures ;
- Acidose : déficit de base > 8 mEq/L ou, à défaut, taux de bicarbonate plasmatique < 15 mmol/L ou taux plasmatique de lactate ≥ 5 mmol/L. L'acidose sévère se manifeste cliniquement par une détresse respiratoire (respiration rapide, profonde et laborieuse) ;
- Hypoglycémie : glucose sanguin ou plasmatique < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL) ;
- Anémie palustre sévère : concentration d'hémoglobine ≤ 5 g/dL ou hématokrite ≤ 15 % chez les enfants de moins de 12 ans (< 7 g/dL et < 20 % respectivement chez les adultes) avec une numération parasitaire > 10 000/μL ;
- Insuffisance rénale : créatinine plasmatique ou sérique > 265 μmol/L (3 mg/dL) ou urée sanguine > 20 mmol/L ;
- Ictère : bilirubine plasmatique ou sérique > 50 μmol/L (3 mg/dL) avec un nombre de parasites > 100 000/μL ;

⁴ OMS. Recommandations pour le paludisme. 16 octobre 2023. Disponible sur : [WHO Guidelines for malaria](https://www.who.int/publications/malaria) [Consulté le 20/06/2024].

- Œdème pulmonaire : confirmé radiologiquement ou saturation en oxygène < 92 % à l'air ambiant avec une fréquence respiratoire > 30/min, souvent avec un tirage thoracique et des crépitations à l'auscultation ;
- Saignement important : incluant des saignements récurrents ou prolongés du nez, des gencives ou des sites de ponction veineuse ; hématurie ou melaena ;
- État de choc : l'état de choc compensé est défini par un remplissage capillaire ≥ 3 s ou un gradient de température sur la jambe (membre moyen à proximal), mais pas d'hypotension. L'état de choc décompensé est défini par une pression artérielle systolique < 70 mm Hg chez l'enfant ou < 80 mm Hg chez l'adulte, avec des signes d'altération de la perfusion (périphéries froides ou remplissage capillaire prolongé) ;
- Hyperparasitémie : parasitémie à *P. falciparum* > 10 % chez l'enfant et 4 % chez l'adulte.

Le paludisme sévère à *P. vivax* ou à *P. knowlesi* : sont définis de manière identique à celui à *P. falciparum*, mais sans seuil de densité parasitaire.

Le paludisme sévère à *P. knowlesi* est défini de la même manière que celui à *P. falciparum* mais avec deux différences :

- Hyperparasitémie à *P. knowlesi* : densité parasitaire > 100 000/ μ L ;
- Ictère et densité parasitaire > 20 000/ μ L.

Épidémiologie

Au niveau mondial⁴, le nombre de cas de paludisme est estimé à 247 millions en 2021 dans 85 pays d'endémie palustre, soit une hausse par rapport aux 227 millions de 2019 dans 87 pays d'endémie palustre. Le nombre de décès a baissé de façon régulière sur la période 2000-2021, passant de 896 000 en 2000 à 619 000 en 2021.

La Guyane française est le seul département français où il existe une transmission active du paludisme. La maladie y circule sur un mode endémo-épidémique tout au long de l'année. La situation au sein du département est hétérogène.

En 2014, Mayotte a été déclarée par l'OMS en phase d'élimination du paludisme mais il existe depuis 2016 une recrudescence des cas autochtones.

A la Réunion, le paludisme autochtone a été éradiqué en 1979 mais des cas importés sont déclarés chaque année.

En métropole, l'incidence annuelle de cas autochtones de paludisme demeure extrêmement faible. Il s'agit surtout de cas de transmission materno-fœtale, de cas post-greffe ou parfois de cas de "paludisme d'aéroport". En revanche, la France est classée au premier rang des pays occidentaux en termes de paludisme d'importation.

En 2019, un total de 2 895 cas de paludisme a été déclaré au Centre national de référence (CNR) du Paludisme⁵. Quatre cas de paludisme autochtones ont été expertisés (1 post-greffe, 1 nosocomial probable et 2 aéroportuaires probables). Le nombre total de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 5 540 pour l'ensemble de la France métropolitaine, stable par rapport à 2018. Comme pour les dernières années, les pays à l'origine de la contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne (98,8 % des cas). Les cas surviennent principalement chez des sujets d'origine africaine (84,4 %), résidant en France ou arrivant d'Afrique, stable par rapport à 2018. L'espèce

⁵ Centre National de Référence du Paludisme. Rapport activités CNR paludisme 2020. Disponible sur : [Rapports d'activités - CNR du paludisme \(cnr-paludisme.fr\)](https://www.cnr-paludisme.fr/Rapports-d-activites-CNR-du-paludisme) [Consulté le 20/06/2024].

diagnostiquée est majoritairement *P. falciparum* (87,8 %), stable par rapport à 2018. Un accès palustre à *P. knowlesi* a été diagnostiqué en 2019, contracté aux Philippines (6 cas importés depuis 2010).

Le nombre et la proportion des formes graves restent élevés, 396 (14,8 %) en augmentation par rapport à l'année 2018 (347 ; 12,9 %). Un total de 10 décès a été déclaré, soit une létalité de 0,35 % sur l'ensemble des cas et de 2,5 % sur les formes graves. Le traitement par artésunate intraveineux, recommandé par le Haut Conseil de la santé publique en 2013, est le traitement le plus prescrit pour les cas graves (81,6 % des cas) stable par rapport à 2018.

2.2 Prise en charge actuelle^{4,6}

Les médicaments antipaludiques peuvent être utilisés en thérapeutique (lorsque le paludisme est avéré) ou en prophylaxie (prévention lors d'un voyage en zone endémique) mais la résistance aux médicaments antipaludiques est un problème récurrent. Les profils de résistance ne sont pas uniformes selon la zone géographique.

Toute suspicion de paludisme doit être traitée en urgence devant et avant la confirmation du diagnostic.

L'objectif principal du traitement du paludisme grave est d'empêcher le patient de mourir. Les objectifs secondaires sont la prévention des handicaps (prévention des séquelles) et la prévention de la recrudescence de l'infection.

Le décès dû au paludisme grave survient souvent dans les heures qui suivent l'admission à l'hôpital ou à la clinique. Il est donc essentiel d'atteindre le plus rapidement possible des concentrations thérapeutiques d'un médicament antipaludique hautement efficace. La prise en charge du paludisme comprend principalement l'évaluation clinique du patient, un traitement antipaludique spécifique, un traitement complémentaire et des soins de soutien.

Le paludisme grave est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement doit donc être initié immédiatement, au plus tard dans les 2 heures. Il repose sur l'artésunate IV chez l'adulte, la femme enceinte quel que soit son terme, et chez l'enfant. L'artésunate IV est recommandée par l'OMS partout dans le monde en 1^{ère} intention au cours du paludisme grave.

Chez la femme enceinte, la grossesse est un facteur de gravité au cours du paludisme grave, avec un risque d'interruption de grossesse. L'artésunate est recommandé à tous les stades de la grossesse, malgré une réserve de principe sur l'embryotoxicité potentielle au cours du premier trimestre. Un suivi spécifique et une information à la patiente doivent être institués.

En cas de retour d'une zone à risque de résistance à l'artésunate : le traitement associera l'artésunate à la quinine aux doses habituelles, associés dans certains cas à la doxycycline.

Après un traitement par artésunate IV, 15 % des patients vont avoir une hémolyse tardive (*post-artesunate delayed hemolysis* ou PADH), avec un délai de 2 à 3 semaines après le début du traitement. Une transfusion est nécessaire dans 50 % des cas. Il n'existe aucun moyen de la prévenir ou de la prédire. Un suivi clinique et biologique est donc recommandé à J7, J14, J21 et J28, en plus du suivi parasitologique (J3, J7, J28). Tout effet indésirable suspect d'être en relation avec l'artésunate doit être rapporté au centre de pharmacovigilance (article R. 5144-19 du Code de la santé publique).

L'usage de la quinine au cours de l'accès palustre grave reste possible dans certaines circonstances comme l'impossibilité de traitement immédiat par artésunate (indisponibilité du médicament), l'allergie connue à l'artémisinine ou en cas de retour d'une zone de résistance à l'artésunate (Asie du Sud-Est).

⁶ Bouchaud O et al. Management and prevention of imported malaria. 2018 update of the 2007 French clinical guidelines. Med Mal Infect. 2020 Mar;50(2):161-193.

Si un traitement est débuté par quinine IV, un relais par artésunate est souhaitable dans les 24 premières heures, mais n’a probablement plus d’intérêt au-delà (avis d’experts).

Chez l’adulte, l’utilisation de la doxycycline (ou de la clindamycine chez la femme enceinte ou l’enfant) en association à artésunate + quinine, pourrait être proposée en cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à l’artésunate (retour de zones d’Asie du Sud-Est).

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement suivant est considéré comme un CCP dans le périmètre de l’évaluation :

Tableau I. Liste des traitements médicamenteux ayant l’AMM dans le périmètre de l’évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l’AMM	Date de l’avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
QUINIMAX (quinine, quinidine, cinchonine, cincho- nidine) Sanofi-Aventis France	Traitement du paludisme : – accès pernicieux, – accès palustre en particulier en cas de résistance aux amino-4-quino- léines avec impossibilité d'utiliser la voie orale. Il convient de tenir compte des recom- mandations officielles concernant l’uti- lisation appropriée des médicaments antipaludiques.	24/01/2018 (renouvelle- ment d’ins- cription)	Important	NA

A noter que la spécialité MALACEF (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable (laboratoire Guilin Pharma) est disponible dans le cadre d’un accès compassionnel dans le traitement de patients adultes et enfants ayant un accès grave de paludisme à *Plasmodium falciparum* conformément aux recommandations de l’OMS de 2006, révisées en 2010 et à celles de la Conférence de Consensus nationale sur la « prise en charge et prévention du paludisme d’importation à *Plasmodium falciparum* », révisée en 2007⁷.

Ce médicament est disponible en France depuis fin mai 2011, via le dispositif d’Autorisation temporaire d’utilisation nominative (ATUn), puis sous le dispositif d’autorisation d’accès compassionnel (AAC).

L’artésunate intraveineux bénéficie d’une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Chine et dans plusieurs pays d’Afrique mais ni en Europe ni aux Etats-Unis. La spécialité MALACEF (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable a reçu une désignation orpheline (EU/3/07/430) par l’Agence européenne des médicaments (EMA) en février 2007.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles : MALACEF (artésunate), poudre et solvant pour solution injectable, et QUINIMAX (quinine), solution injectable. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux

⁷ ANSM. MALACEF. Autorisation d’accès compassionnel (AAC). Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-deroga-toire/malacef> [Consulté le 12/06/2024].

traitements antipaludéens avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses améliorés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) repose sur deux études cliniques :

- Une étude de phase III (SEAQUAMAT^{8,9}), contrôlée versus quinine, randomisée, ouverte, multicentrique (4 pays : Bangladesh, Indonésie, Inde et Myanmar) d'une durée de 7 jours, réalisées chez 1 461 patients adultes et enfants âgés d'au moins de deux ans ayant une forme sévère de paludisme à *Plasmodium falciparum* dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement à l'étude ;
- Une étude de phase III (AQUAMAT^{10,11}), contrôlée versus quinine, randomisée, ouverte, multicentrique (9 pays africains), d'une durée de 8 semaines, réalisées chez 5 425 enfants âgés de moins de 15 ans ayant une forme sévère de paludisme à *Plasmodium falciparum* dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement à l'étude.

Le laboratoire a également fourni une étude rétrospective non contrôlée conduite par l'armée américaine chez des voyageurs américains de retour au pays de tous âges, atteints de paludisme sévère ou compliqué et qui ont reçu ARTESUNATE AMIVAS selon le protocole CDC-060¹² (période 2007-2010). En raison des limites méthodologiques inhérentes à l'étude qui ne permettent pas de conclure de manière robuste à l'efficacité du traitement, cette étude sera détaillée uniquement dans la rubrique 3.3 Profil de tolérance du présent avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude SEAQUAMAT

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique (4 pays : Bangladesh, Indonésie, Inde et Myanmar), dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'artésunate par voie intraveineuse par rapport à la quinine intraveineuse en termes de décès chez 1 461 patients (1 259 adultes et 202 enfants âgés de moins de 15 ans) atteints d'une forme sévère de paludisme à *P. falciparum* après 1 semaine de traitement.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- ➔ Âge ≥ 2 ans ;
- ➔ Un test de diagnostic rapide positif pour la recherche de la protéine 2 riche en histidine (HRP2) de *P. falciparum* ;
- ➔ Un diagnostic clinique de paludisme sévère selon l'avis du médecin traitant.

⁸ SEAQUAMAT = *South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial*.

⁹ Dondorp A; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-25.

¹⁰ AQUAMAT = *African Quinine Artesunate Malaria Trial*.

¹¹ Dondorp AM; AQUAMAT group. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1647-57.

¹² Twomey PS et al. Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe and Complicated Malaria in the United States: Clinical Use Under an Investigational New Drug Protocol. *Ann Intern Med*. 2015 Oct 6;163(7):498-506.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- ➔ Antécédents concluants de traitement complet à la quinine (40 mg/kg le premier jour et 30/mg/kg les jours suivants) ;
- ➔ Antécédents de traitement à un dérivé de l'artémisinine pendant plus de 24 heures avant l'admission ;
- ➔ Allergie connue à l'un des dérivés de l'artémisinine ou à la quinine.

La durée de la phase randomisée, en ouvert, de l'étude était d'une semaine.

Le premier patient de l'étude a été inclus le 9 juin 2003 et le dernier patient a été inclus le 30 mai 2005.

Traitements reçus

Un total de 1 461 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe expérimental (n = 730) : artésunate (laboratoire Guilin Pharma) à la dose de 2,4 mg/kg, par voie intravaineuse, à T0, T+12 heures, T+24 heures puis une fois par jour jusqu'à ce qu'un traitement oral soit toléré (posologie de l'AMM) pendant une durée totale de 7 jours (soit une dose cumulée totale de 17-18 mg/kg) ;
- Groupe contrôle (n = 731) : quinine dihydrochloride, à la dose de charge de 20 mg/kg en perfusion de 4 heures, suivie de 10 mg/kg en perfusion de 2 à 8 heures trois fois par jour jusqu'à ce qu'un traitement oral soit toléré pendant une durée totale de 7 jours.

A noter que le traitement oral (par artésunate ou quinine) a été associé à la doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours (sauf chez les enfants de moins de 8 ans ou les femmes enceintes), dès que le patient a été en mesure de prendre un traitement oral.

La répartition des patients selon les populations d'analyses dans l'étude SEAQUAMAT est détaillée dans le Tableau II.

Tableau II. Répartition des patients inclus dans l'étude SEAQUAMAT selon les groupes de traitement

	Artésunate	Quinine	Total
Population ITT	730	731	1 461
Adultes ≥ 15 ans	633	626	1 259
Enfants < 15 ans	97	105	202
Population PP	689	693	1 382
Adultes ≥ 15 ans	598	592	1 190
Enfants < 15 ans	91	101	192

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** était l'incidence des décès lié à une forme sévère de paludisme (mortalité hospitalière) dans les populations per-protocole¹³ et ITT¹⁴.

Les principaux **critères de jugement secondaires** sans contrôle du risque alpha (exploratoires) étaient notamment :

- L'incidence combinée des décès survenus à l'hôpital et des séquelles neurologiques importantes ;

¹³ Population per-protocole (PP) : est définie par tous les patients randomisés dans l'étude ayant un diagnostic de paludisme à *P. falciparum* basé sur la présence de parasites asexués sur le frottis sanguin.

¹⁴ Population en Intention de traiter (ITT) : est définie par tous les patients randomisés dans l'étude.

- L'Incidence des séquelles neurologiques ;
- La mort fœtale issue de la grossesse (seules les patientes dont l'issue de la grossesse est une naissance vivante ou une mort fœtale).

Population de l'étude

La majorité des patients inclus était de sexe masculin (75 % [546/730] dans le groupe artésunate et 72 % [529/731] dans le groupe quinine). L'âge moyen [IC_{95%}] de la population incluse a été de 27,9 [26,8 ; 29,0] ans dans les deux groupes, dont 13 % (97/730) et 14 % (105/731) respectivement dans les groupes artésunate et quinine étaient des enfants âgés de moins de 15 ans. Les patients âgés de 65 ans et plus étaient faiblement représentés dans cette étude : 2,3 % (17/730) dans le groupe artésunate et 2,9 % (21/731) dans le groupe quinine.

Un diagnostic de paludisme à *P. falciparum* non confirmé par le frottis sanguin a été observé chez seulement 3 % (22/730) dans le groupe artésunate et 2 % (15/731) dans le groupe quinine¹⁵. Une forme sévère de paludisme a été diagnostiquée chez 70 % (509/730) des patients du groupe artésunate et 74 % (541/731) des patients du groupe quinine. Le nombre de jours médian (écart interquartile) de fièvre a été identique entre les deux groupes : 5 (3-7) jours.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude SEAQUAMAT ont été comparables entre les 2 groupes de traitement, à l'exception des antécédents d'anurie et des traitements préalables (cf. Tableau III).

Tableau III. Caractéristiques médicales des patients à l'inclusion (étude SEAQUAMAT)

	Groupe artésunate (N = 730)	Groupe quinine (N = 731)
Jours de fièvre, médiane (EIQ)	5 (3-7)	5 (3-7)
Jours de coma, médiane (EIQ)	0 (0-0,75)	0,1 (0-1)
Traitement préalable, n (%)		
Médicament antipaludique	167 (23)	142 (19)
Quinine	103 (14)	84 (11)
Dérivé de l'artémisinine	25 (3)	42 (6)
Chloroquine	43 (6)	21 (3)
Sulphadoxine-pyriméthamine	9 (1)	10 (1)
Méfloquine	0	5 (1)
Antipaludéen efficace	125 (17)	118 (16)
Forme sévère de paludisme, n (%)	509 (70)	541 (74)
Présence de parasites sur le frottis sanguin, n (%)	708 (97)	716 (98)
Hyperparasitémie >10 %, n (%)	121 (17)	108 (15)
Complications à l'admission, n (%)		
Coma (<i>Glasgow coma scale</i> <11 or <i>Blantyre come scale</i> <3)	284 (39)	304 (42)
Convulsions	89 (12)	87 (12)
Jaunisse (clinique)	355 (49)	349 (48)

¹⁵ A noter que les patients atteints de paludisme non confirmé ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter, mais ont été exclus de l'analyse per protocole.

Anémie sévère (hémoglobine < 50 g/L), n/N' (%)	40/683 (6)	54/675 (8)
Choc (clinique)	78 (11)	92 (13)
Acidose (excès de base inférieur à -3,3 mmol/L), n/N' (%)	308/662 (47)	334/648 (52)
Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/L), n/N' (%)	8/701 (1)	17/696 (3)
Détresse respiratoire	79 (11)	96 (13)
Fièvre des eaux noires	20 (3)	16 (2)
Historique de l'anurie	99 (14)	135 (18)

EIQ = écart interquartile

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population ITT, le taux de mortalité a été inférieur dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine : 14,7 % (107/730) versus 22,4 % (164/731), soit un HR = 0,60, IC_{95%} = [0,45 ; 0,79], p = 0,0002.

Dans la population PP, le taux de mortalité a été inférieur dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine : 15 % (105/689) versus 23 % (157/693), soit un HR = 0,62, IC_{95%} = [0,47 ; 0,82], p = 0,0007.

L'effet du traitement est porté majoritairement sur la réduction de la mortalité 48 heures après l'administration du traitement. En effet, le taux de mortalité dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine en fonction du délai depuis l'administration du traitement a été :

- ➔ 24 heures ou moins : 3,1 % (23/730) versus 4,0 % (29/731), soit un OR = 0,78 ; IC_{95%} = [0,45 ; 1,36], p = 0,38 ;
- ➔ 48 heures ou moins : 8,4 % (61/730) versus 10,3 % (75/731), soit un OR = 0,81 ; IC_{95%} = [0,57 ; 1,16], p = 0,25 ;
- ➔ Plus de 48 heures : 6,3 % (46/730) versus 12,2 % (89/731), soit un OR = 0,48 ; IC_{95%} = [0,33 ; 0,70], p = 0,0001.

Les analyses en sous-groupe sur le critère de jugement principal en fonction de la gravité de la maladie et de l'âge ont montré les résultats suivants :

- ➔ Paludisme sévère : 19,8 % (101/509) versus 28,1 % (152/541), soit un OR = 0,65 ; IC_{95%} = [0,48 ; 0,87], p = 0,003 ;
- ➔ Paludisme non sévère : 2,7 % (6/221) versus 6,3 % (12/190), soit un OR = 0,41 ; IC_{95%} = [0,15 ; 1,11], **NS** ;
- ➔ Age > 15 ans : 16,1 % (102/633) versus 24,4 % (153/626), soit un OR = 0,61 ; IC_{95%} = [0,46 ; 0,81], p = 0,0005 ;
- ➔ Age < 15 ans : 5,2 % (5/97) versus 10,5 % (11/105), soit un OR = 0,43 ; IC_{95%} = [0,13 ; 1,42], **NS**.

Résultats sur les critères de jugement secondaire sans gestion du risque alpha

Dans la population ITT, les principaux résultats sur les critères secondaires sont présentés à titre indicatif dans le

Tableau IV.

Tableau IV. Résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude SEAQUAMAT (population ITT)

	Groupe artésunate (N = 730)	Groupe quinine (N = 731)
Résultat combiné : décès à l'hôpital et séquelles neurologiques		
n (%)	114 (16)	167 (23)
Différence vs quinine [IC _{95%}] ; p	0,63 [0,48 ; 0,82] ; p = 0,0007	
Séquelles neurologiques		
n (%)	7 (1)	3 (<1)
Différence vs quinine [IC _{95%}] ; p	2,3 [0,59 ; 8,8] ; NS	
Mort fœtale		
n/N' (%)	5/23 (22)	5/26 (19)
Différence vs quinine [IC _{95%}] ; p	1,33 [0,28 ; 6,18] ; NS	

3.2.2 Etude AQUAMAT

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique (9 pays : Mozambique, Gambie, Ghana, Kenya, Tanzanie, Nigéria, Ouganda, Rwanda et République du Congo), dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'artésunate par voie intraveineuse par rapport à la quinine intraveineuse en termes de décès chez 5 425 enfants âgés de moins de 15 ans atteints d'une forme sévère de paludisme à *P. falciparum*.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- ➔ Âge < 15 ans ;
- ➔ Un test de diagnostic rapide positif pour la recherche de la lactate déshydrogénase (LDH) de *P. falciparum* ;
- ➔ Un diagnostic clinique de paludisme sévère selon l'avis du médecin traitant.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- ➔ Antécédents concluants de traitement complet à la quinine ;
- ➔ Antécédents de traitement à un dérivé de l'artémisinine pendant plus de 24 heures avant l'admission.

La durée de la phase randomisée, en ouvert, de l'étude était de 8 semaines.

Le premier patient de l'étude a été inclus le 3 octobre 2005 et le dernier patient a été inclus le 14 juillet 2010.

Traitements reçus

Un total de 5 425 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe expérimental (n = 2 712) : artésunate (laboratoire Guilin Pharma) à la dose de 2,4 mg/kg, par voie intraveineuse, à T0, T+12 heures, T+24 heures puis une fois par jour jusqu'à ce qu'un traitement oral soit toléré (posologie de l'AMM) ;
- Groupe contrôle (n = 2 713) : quinine dihydrochloride, à la dose de charge de 20 mg/kg en perfusion de 4 heures, suivie de 10 mg/kg en perfusion de 2 à 8 heures trois fois par jour jusqu'à ce qu'un traitement oral soit toléré.

Après un minimum de 24 heures de traitement parentéral, un traitement oral par artéméther/luméfantrine à la dose de 1,5/9 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours a été administré pour compléter le traitement.

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** était l'incidence des décès à l'hôpital dans les populations per-protocole¹⁶ et ITT¹⁷.

Les **critères de jugement secondaires** sans contrôle du risque alpha (exploratoire) étaient l'incidence des séquelles neurologiques graves à J28 et l'incidence combiné du décès et des séquelles neurologiques sévères.

Population de l'étude

La majorité des patients inclus était de sexe masculin (52 % [1 397/2 712] dans le groupe artésunate et 52 % [1 418/2 713] dans le groupe quinine). L'âge médian (écart interquartile) de la population incluse a été de 2,8 (1,6-4,2) ans dans le groupe artésunate et de 2,9 (1,7-4,3) ans dans le groupe quinine.

Le nombre de jours médian (écart interquartile) de fièvre a été identique entre les deux groupes : 3 (2-4) jours. Le nombre d'heures médian (écart interquartile) de coma a été identique entre les deux groupes : 5 (3-10) heures. La majorité des patients avait reçu un traitement antipaludéen préalable inefficace ou n'avait pas reçu de traitement : 62 % (1 668/2 712) dans le groupe artésunate et 60 % (1 641/2 713) dans le groupe quinine.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude AQUAMAT ont été comparables entre les 2 groupes de traitement (cf. Tableau V).

Tableau V. Caractéristiques médicales des patients à l'inclusion (étude AQUAMAT)

	Groupe artésunate (N = 2 712)	Groupe quinine (N = 2 713)
Jours de fièvre, médiane (EIQ)	3 (2-4)	3 (2-4)
Heures de coma, médiane (EIQ)	5,0 (2,5-9,5)	5,0 (2,5-10)
Traitement antipaludéen préalable, n (%)		
Aucun	1 281 (47)	1 270 (47)
Inefficace	387 (15)	371 (15)
Efficace	938 (36)	959 (37)
Complications à l'admission, n (%)		
Coma	880 (32)	945 (35)
Convulsions	811 (30)	879 (32)
Jaunisse	55 (2)	59 (2)
Anémie sévère (hémoglobine < 50 g/L)	737 (30)	692 (29)
Choc	323 (12)	339 (12)
Choc décompensé	90 (39)	88 (35)

¹⁶ Population per-protocole (PP) : est définie par tous les patients randomisés dans l'étude à l'exclusion des patients ne remplissant pas les critères d'inclusion, ceux dont la lame de sang était négative ou manquante pour *P. falciparum*, ceux qui sont décédés avant de recevoir le traitement à l'étude.

¹⁷ Population en Intention de traiter (ITT) : est définie par tous les patients randomisés dans l'étude.

Acidose (excès de base inférieur à 8 mmol/L)	1 009 (44)	975 (43)
Hypoglycémie (glycémie < 3 mmol/L)	277 (10)	278 (10)
Détresse respiratoire	439 (16)	428 (16)
Prostration sévère	1 683 (62)	1 668 (61)
Fièvre des eaux noires	121 (4)	116 (4)
Hyperparasitémie (< 10%)	584 (25)	573 (24)

Examen clinique

Poids moyen (ET) en kg	12,4 (4,8)	12,6 (4,6)
Température moyenne (ET) en °C	38,0 (1,1)	38,0 (1,1)

Pression artérielle moyenne (ET) en mm Hg

Systolique	95 (16)	95 (16)
Diastolique	56 (14)	56 (14)

Profondeur du coma (total N, médiane [EIQ])

Score de Blantyre	1 713,4 (2-5)	1 704,4 (2-5)
Score de Glasgow	999,1 (8-15)	1005,1 (8-15)

Comorbidités

Immunité compromise	45 (2)	49 (2)
Malnutrition sévère	54 (2)	43 (2)
Pneumonie suspectée	227 (8)	226 (8)
<i>Confirmée par radiographie</i>	23 (13)	29 (13)
Septicémie clinique	302 (11)	355 (13)
<i>Confirmée par culture</i>	32 (11)	33 (9)
Méningite suspectée	169 (6)	166 (6)
<i>Méningite confirmée</i>	6 (4)	3 (2)
Autres comorbidités importantes	80 (3)	71 (3)

ET = écart-type ; EIQ = écart interquartile

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population ITT, le taux de mortalité a été inférieur dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine : 8,5 % (230/2 712) versus 10,9 % (297/2 713), soit un OR = 0,75 ; IC_{95%} = [0,63 ; 0,90], p = 0,0022.

Dans la population PP, le taux de mortalité a été inférieur dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine : 8,1 % (208/2 563) versus 10,2 % (260/2 552), soit un OR = 0,78 ; IC_{95%} = [0,64 ; 0,94], p = 0,0099.

Parmi les analyses en sous-groupe, la mortalité chez les enfants ayant une forme sévère dans le groupe artésunate par rapport au groupe quinine a été de : 9,9 % (226/2 280) versus 12,4 % (291/2 338), soit un OR = 0,77 ; IC_{95%} = [0,64 ; 0,93], p = 0,0055.

Résultats sur les critères de jugement secondaire sans gestion du risque alpha

Dans la population ITT, l'incidence des séquelles neurologiques sévères à J28 a été comparable entre les deux groupes de traitement : 2,4 % (17/706) dans le groupe artésunate versus 2,3 % (17/737) dans le groupe quinine.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études SEAQUAMAT et AQUAMAT dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Données issues des études cliniques

Etude SEAQUAMAT

Étant donné que le traitement a été administré en milieu hospitalier et que tous les patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude, la population de tolérance était équivalente à la population ITT.

Dans le groupe quinine, 80,4 % (588/731) des patients ont reçu une dose de charge. Le nombre moyen de doses ultérieures de quinine a été de 7,6 ($\pm$ 3,77) (soit 2,5 jours de traitement supplémentaires).

Dans le groupe artésunate, le nombre moyen de doses reçu par les patients a été de 3,9 ($\pm$ 1,61) (soit 3 jours de traitement).

Les événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 40,5 % (296/730) patients du groupe artésunate et 46,4 % (339/731) patients du groupe quinine. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5 % dans un des groupes) ont été : l'insuffisance rénale (19,2 % [140/730] dans le groupe artésunate versus 21,5 % [157/731] dans le groupe quinine), l'hémoglobinurie (6,7 % [49/730] versus 4,4 % [32/731]), le sepsis (8,4 % [61/730] versus 10,4 % [76/731]), le coma (7,4 % [54/730] versus 9,3 % [68/731]), les convulsions (4,2 % [31/730] versus 6,2 % [45/731]) et l'insuffisance respiratoire (3,6 % [26/730] versus 5,3 % [39/731]).

A l'exception de l'hypoglycémie, aucun événement indésirable grave considéré comme lié au traitement à l'étude n'a été rapporté.

Etude AQUAMAT

Aucun événement indésirable grave considéré comme lié au traitement à l'étude n'a été rapporté.

Dans le groupe artésunate, un cas de rash cutané léger et un cas de gangrène périphérique des orteils et des doigts ont été rapportés. Aucune réaction d'hypersensibilité grave de type 1 n'a été rapportée.

Dans le groupe quinine, un cas de stridor sévère suivi d'un décès a été rapporté chez un patient après l'administration d'ampicilline. Le décès a été attribué à l'ampicilline.

L'hypoglycémie après le début du traitement antipaludéen a été moins fréquemment rapportée chez les patients ayant reçu de l'artésunate que chez ceux ayant reçu de la quinine : 1,8 % (48/2 712) versus 2,8 % (75/2 713).

La fièvre des eaux noires a été plus fréquemment rapportée dans le groupe artésunate que dans le groupe quinine : 1,2 % (30/2 591) versus 0,7 % (18/2 597).

Etude R-CDC-060

Il s'agit d'une étude rétrospective, non comparative, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la sécurité, la tolérance et les avantages cliniques potentiels d'un traitement par l'artésunate intraveineux administré dans le cadre du protocole CDC – 060 pour le traitement des patients américains hospitalisés atteints de paludisme grave et compliqué.

Le traitement par artésunate a été administré à la dose de 2,4 mg/kg à T0, T+12 heures, T+24 heures et T+48 heures pour un total de 4 doses. Un traitement oral de suivi devait être initié le dernier jour du traitement par artésunate IV, au moins 4 heures après la dernière dose d'artésunate IV.

Au total, 128 patients provenant d'hôpitaux américains ont été inclus dans le protocole. Parmi eux, 102 ont consenti à un traitement par l'artésunate et ont reçu au moins une dose du traitement (population de tolérance). La majorité des patients était de sexe masculin (61 %, [62/102]). L'âge moyen était de 38,1 ans (min-max : 1-72) avec 90 patients âgés de plus de 15 ans et 12 enfants âgés de moins de 15 ans. Dans la population de tolérance, le paludisme a été confirmé par microscopie dans 96 % des cas et la parasitémie moyenne a été de 13,8 %.

Les événements indésirables ont été rapportés chez 92,2 % (94/102) des patients. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été l'anémie (65 %, [66/102]), l'augmentation des taux d'aminotransférase hépatique ou des taux d'ASAT (49 %, [50/102]), l'augmentation des taux d'aminotransférase hépatique (27 %, [28/102]), l'augmentation des taux d'ASAT (22 %, [22/102]), la thrombocytopénie (18 %, [18/102]), l'hyperbilirubinémie (14 %, [14/102]), la leucocytose (10 %, [10/102]) et l'insuffisance rénale aiguë (10 %, [10/102]).

Sur les 66 cas d'anémie rapportés, 30 % (20/66) ont été de grade 3 et 20 % (13/66) de grade 4. Parmi les 57 cas d'anémie considérés comme liés au traitement, la relation était improbable pour 38 d'entre eux et possible pour 19, aucun n'étant considéré comme ayant une relation probable ou certaine.

Sur un total de 278 EI rapportés, la majorité (55 %, [152/278]) ont été évalués comme étant de grade 1 ou de grade 2, 25 % (70/278) ont été de grade 3 et 20 % (56/278) de grade 4.

Au total, 7 décès ont été rapportés durant les 7 jours après l'administration de l'artésunate. Un seul patient est décédé après cette période. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude. Les EI les plus fréquemment rapportés (3 sujets) ayant entraîné le décès concernaient soit un œdème cérébral, soit un engagement cérébral. Les 7 sujets décédés avaient des signes de détérioration neurologique grave à l'inclusion, ils avaient donc développé un paludisme cérébral avant l'administration de l'artésunate IV.

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques a été l'anémie. Alors que l'anémie survient très fréquemment chez les patients atteints d'un paludisme sévère dû à la maladie et à un traitement efficace, une anémie qui n'était pas liée à la dose a également été rapportée chez des sujets sains dans des études de pharmacologie clinique sur l'artésunate intraveineux.

Des cas d'hémolyse retardée post-artésunate (PADH) ont été rapportés très fréquemment après un traitement efficace du paludisme sévère avec de l'artésunate par voie intraveineuse chez les voyageurs et les enfants (voir rubrique 4.4 du RCP).

La réticulocytopénie qui disparaît après la fin du traitement par de l'artésunate par voie intraveineuse survient fréquemment ou très fréquemment (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme au moins potentiellement liés à l'artésunate sont répertoriés ci-dessous par système corporel, classe d'organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et inconnu (fréquence impossible à déterminer) (Tableau VI). »

Tableau VI. Résumé des effets indésirables par système d'organes et fréquence

Systèmes d'organes	Effets indésirables très fréquents	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Rhinite		
Affections hématologiques et système lymphatique	Anémie, Diminution du nombre de réticulocytes, Hémolyse retardée post-artésunate			Anémie hémolytique immune
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie	
Affections du système nerveux		Vertiges, dysgueusie, maux de tête		
Affections cardiaques		Bradycardie		Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme
Affections vasculaires		Hypotension, Phlébite	Bouffées congestives	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux		
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, Diarrhée, Vomissements	Nausées, constipation	
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie, Ictère		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Syndrome de Stevens-Johnson, Prurit, Eruption, Cutanée, Urticaire	
Affections des reins et des voies urinaires		Hémoglobinurie, Insuffisance rénale aiguë		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie	Fatigue, Douleur au site d'injection	
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie

Investigations		Augmentation des ALAT, Augmentation des ASAT	
----------------	--	---	--

Données issues du Plan de Gestion des Risques

Le résumé des risques du PGR d'ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) (version 0.5, 13/09/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	Toxicité pour la reproduction (en particulier au cours du premier trimestre)
Informations manquantes	-

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

L'administration de l'artésunate est généralement plus simple, plus courte, plus efficace (avec une réduction rapide de la parasitémie) et mieux toléré que la quinine dont l'administration nécessite une surveillance rigoureuse en raison de ses effets secondaires pour éviter les complications.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ARTENUM (n° de protocole : IVAS 3851-1)	Etude de phase IV, observationnelle, mono-bras réalisée chez les femmes enceintes et leur nourrisson. Il s'agit de répondre aux exigences de la <i>Food and Drug Administration</i> concernant des exigences post-commercialisation (PMR 3851-1). L'objectif est d'évaluer le risque de complications maternelles et les effets indésirables sur le fœtus, le nouveau-né et le nourrisson. Les résultats pour le nourrisson seront évalués au moins jusqu'à la première année de vie. L'étude recueillera des informations pendant au moins 7 ans.	-

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
-	Etude pharmacocinétique réalisée chez les enfants de moins de 2 ans en France. Les objectifs sont :	-

- Évaluer la pharmacocinétique du dihydroartémisinine (DHA), le principal métabolite de l'artésunate, chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans atteints de paludisme sévère et traités à l'artésunate ;
- Déterminer si les niveaux plasmatiques de DHA sont conformes aux niveaux basés sur les prédictions de modélisation pour soutenir un dosage efficace, et ;
- Évaluer la tolérance de l'artésunate administré par voie intraveineuse à une dose de 2,4 mg/kg chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans.

La période d'étude est de 7 ans (2023-2029).

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant ;
- de la quantité d'effet de l'artésunate en termes de réduction de la mortalité hospitalière par rapport à la quinine, chez des patients atteints d'une forme sévère de paludisme à *P. falciparum*, qui a été statistiquement significative dans :
 - la population ITT de l'étude SEAQUAMAT (1 259 adultes et 202 enfants âgés de moins de 15 ans originaire d'Asie) : 14,7 % (107/730) versus 22,4 % (164/731), soit un HR = 0,60, IC_{95%} = [0,45 ; 0,79], p = 0,0002 ;
 - la population ITT de l'étude AQUAMAT (5 425 enfants âgés de moins de 15 ans originaire d'Afrique) : 8,5 % (230/2 712) versus 10,9 % (297/2 713), soit un OR = 0,75 ; IC_{95%} = [0,63 ; 0,90], p = 0,0022 ;
- d'un profil de tolérance satisfaisant mais marqué par l'anémie, l'hémoglobinurie, la fièvre des eaux noires dans les essais cliniques. Le risque important potentiel (plan de gestion des risques) est la toxicité pour la reproduction (en particulier au cours du premier trimestre) ;

mais :

- de la transposabilité des résultats limitée à la seule espèce *P. falciparum* isolée dans les études cliniques ; mais qui reste l'espèce particulièrement préoccupante car responsable des formes potentiellement graves voire mortelles ;
- de l'absence d'impact démontré sur la réduction de l'incidence des séquelles neurologiques (études SEAQUAMAT et AQUAMAT) ;

il est attendu un impact supplémentaire d'ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) sur la mortalité. Toutefois, son impact sur l'incidence des séquelles neurologiques reste à démontrer. A noter que son impact sur qualité de vie n'a pas été exploré dans les études cliniques.

En conséquence, ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) en traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant apporte une réponse au besoin médical identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère qu'ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) est une option de première ligne, dans la mesure où l'artésunate est indispensable et constitue depuis de nombreuses années le traitement de référence du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecra.fr/>).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont le MALACEF (artésunate), poudre et solvant pour solution injectable (disponible en France depuis fin mai 2011, via le dispositif d'ATUn, puis sous le dispositif d'AAC), et le QUINIMAX (quinine), solution injectable (ancien traitement de référence au moment de la réalisation des études cliniques).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le paludisme est une maladie grave, en raison d'une létalité potentielle lorsque l'espèce *P. falciparum* en est la cause. Les souches résistantes aux thérapeutiques classiques sont de plus en plus fréquentes. Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS⁴.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention. L'OMS recommande désormais l'artésunate IV comme traitement de première ligne pour le paludisme sévère, en raison de sa meilleure efficacité et de son profil de tolérance supérieurs à la quinine IV.
- ➔ Il existe une alternative médicamenteuse : MALACEF (artésunate) disponible en France depuis fin mai 2011, via le dispositif d'ATUn, puis sous le dispositif d'AAC. L'usage de la quinine au cours de l'accès palustre grave reste possible dans certaines circonstances comme l'impossibilité de traitement immédiat par artésunate (indisponibilité du médicament), l'allergie connue à l'artémisinine ou en cas de retour d'une zone de résistance à l'artésunate (Asie du Sud-Est).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie en raison d'une létalité potentielle ;
- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant ;
- de la réponse au besoin identifié compte tenu :

- d'un impact supplémentaire démontré sur la mortalité de l'artésunate par rapport à la quinine (ancien traitement de référence) mais dont l'impact sur la réduction de l'incidence des séquelles neurologiques reste à démontrer ;
- d'un impact attendu sur l'organisation des soins en raison d'une administration généralement plus simple, plus courte, plus efficace (avec une réduction rapide de la parasitémie) et une meilleure tolérance que la quinine dont l'administration nécessite une surveillance rigoureuse en raison de ses effets secondaires pour éviter les complications ;

ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant ;
- de la quantité d'effet de l'artésunate en termes de réduction de la mortalité hospitalière par rapport à la quinine, chez des patients atteints d'une forme sévère de paludisme à *P. falciparum*, qui a été statistiquement significative dans :
 - la population ITT de l'étude SEAQUAMAT (1 259 adultes et 202 enfants âgés de moins de 15 ans originaire d'Asie) : 14,7 % (107/730) versus 22,4 % (164/731), soit un HR = 0,60, IC_{95%} = [0,45 ; 0,79], p = 0,0002 ;
 - la population ITT de l'étude AQUAMAT (5 425 enfants âgés de moins de 15 ans originaire d'Afrique) : 8,5 % (230/2 712) versus 10,9 % (297/2 713), soit un OR = 0,75 ; IC_{95%} = [0,63 ; 0,90], p = 0,0022 ;
- d'un profil de tolérance satisfaisant mais marqué par l'anémie, l'hémoglobinurie, la fièvre des eaux noires dans les essais cliniques. Le risque important potentiel (plan de gestion des risques) est la toxicité pour la reproduction (en particulier au cours du premier trimestre) ;

mais :

- de la transposabilité des résultats limitée à la seule espèce *P. falciparum* isolée dans les études cliniques ; mais qui reste l'espèce particulièrement préoccupante car responsable des formes potentiellement graves voire mortelles ;
- de l'absence d'impact démontré sur la réduction de l'incidence des séquelles neurologiques (études SEAQUAMAT et AQUAMAT) ;

la Commission considère qu'ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la quinine IV dans le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant.

5.5 Population cible

La population cible d'ARTESUNATE AMIVAS (artésunate) est constituée dans la stratégie de prise en charge initiale du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant.

Selon le rapport annuel du centre national de référence (CNR) du paludisme, le nombre de forme grave de paludisme a été de 396 en 2019. A noter que ce nombre est en augmentation de 12,9 % par rapport à l'année 2018 (347). Un total de 10 décès a été déclaré, soit une létalité de 0,35 % sur l'ensemble des cas et de 2,5 % sur les formes graves.

A titre d'information, la spécialité à base d'artésunate IV (MALACEF) disponible en France dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel a été prescrit chez 817 patients ayant une forme grave de paludisme sur la période de mai 2011 à décembre 2015.

La population cible est estimée à 400 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

→ Autres demandes

La Commission rappelle que la démonstration de l'intérêt de l'artésunate dans l'accès palustre sévère est le fruit de travaux menés par la recherche clinique académique.