

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2012

EURARTESIM 160 mg / 20 mg, comprimés pelliculés
Boîte de 3 (CIP : 217 520-6)

EURARTESIM 320 mg / 40 mg, comprimés pelliculés
Boîte de 12 (CIP : 217 519-8)

Laboratoire SIGMA-TAU FRANCE

Artemisol / Pipéraquine
code ATC : P01BF05 (artémisinine et dérivés, associations)

Liste I

Date de l'AMM (Procédure centralisée) : 27 octobre 2011

Motif de la demande : Inscription collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Arténimol¹ / Pipéraquine

1.2. Indication

« EURARTESIM est indiqué dans le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou plus et pesant 5 kg ou plus.

Il convient de prendre en considération les recommandations officielles pour le choix du traitement antipaludique adapté pour la prise en charge locale du paludisme. »

1.3. Posologie

« Administration

EURARTESIM doit être administré pendant 3 jours consécutifs pour un total de 3 doses. Chaque dose doit être prise à la même heure chaque jour.

Posologie

La posologie doit être basée sur le poids corporel, comme l'indique le tableau ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne (mg)		Dosage du comprimé et nombre de comprimés par prise
	PQP	DHA	
5 à <7	80	10	½ comprimé 160/20 mg
7 à <13	160	20	1 comprimé 160/20 mg
13 à <24	320	40	1 comprimé 320/40 mg
24 à <36	640	80	2 comprimés 320/40 mg
36 à <75	960	120	3 comprimés 320/40 mg
75 à 100	1280	160	4 comprimés 320/40 mg
>100	Il n'existe pas de données permettant d'établir la posologie adaptée chez les patients pesant plus de 100 kg.		

En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise d'EURARTESIM, la dose entière sera ré-administrée ; en cas de vomissements dans les 30 à 60 minutes, une demi-dose doit être ré-administrée. Ne pas renouveler la prise plus de 2 fois. En cas de vomissement de la seconde dose, il convient d'avoir recours à un autre traitement antipaludique.

En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible et le schéma posologique recommandé doit ensuite être poursuivi jusqu'à ce que la cure complète de traitement soit terminée.

Il n'existe pas de données concernant une seconde cure de traitement.

Les patients ne doivent pas recevoir plus de 2 cures d'EURARTESIM sur une période de 12 mois. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la pipéraquine, la seconde cure d'EURARTESIM ne doit pas être administrée dans les 2 mois suivant la fin de la première cure.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

EURARTESIM n'a pas été évalué chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère. La prudence est donc recommandée en cas d'administration d'EURARTESIM chez ces patients.

¹ L'arténimol est aussi appelé dihydroartémisinine

Sujets âgés

Les études cliniques d'EURARTESIM comprimés n'ayant pas inclus des patients âgés de 65 ans et plus, aucune recommandation posologique ne peut être faite. Compte tenu de la possibilité d'une diminution de la fonction hépatique et rénale liée à l'âge ainsi que de potentielles atteintes cardiaques sous jacentes, la prudence s'impose en cas d'administration du médicament chez des sujets âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EURARTESIM chez les enfants âgés de moins de 6 mois et chez les enfants pesant moins de 5 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible pour ces sous-groupes pédiatriques.

Mode d'administration

EURARTESIM doit être pris par voie orale avec de l'eau, sans aliments.

Chaque dose doit être prise au moins 3 heures après le dernier repas. Les patients ne doivent consommer aucun aliment pendant les 3 heures suivant la prise d'une dose. Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, tels que les nourrissons et les jeunes enfants, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être utilisé immédiatement après la préparation. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

P	Antiparasitaires, insecticides
P01	Antiprotozoaires
P01B	Antipaludéens
P01BF	Artémisinine et dérivés, associations
P01BF05	Artemether et pipéraquine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

En France, une seule association à base d'artémisinine indiquée dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* est actuellement disponible :

RIAMET® 20 mg/120 mg, comprimé (B/24) : association d'artéméther et de luméfantrine, indiqué dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg (inscription collectivités et liste de rétrocéSSION).

Les antipaludiques administrables par voie orale et indiqués dans le traitement curatif de l'accès palustre sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	DCI	Indication
<i>Inscription Sécurité sociale et Collectivités</i>		
Nivaquine® 100 mg comprimé (B/20 - B/100)	chloroquine	Traitement curatif du paludisme. Adulte et enfant de plus de 10 kg
Nivaquine® 25 mg/5 ml sirop (150 ml)	chloroquine	Traitement curatif du paludisme. Adulte et enfant
Quinimax® 125 mg comprimé (B/18)	quinine alcaloïdes	Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte et enfant de plus de 9 kg
Quinimax® 500 mg comprimé (B/9)	quinine alcaloïdes	Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte et enfant de plus de 9 kg

Inscription Sécurité sociale seule		
Quinine c. Lafran® 224,75 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte et enfant de plus de 30 kg
Quinine c. Lafran® 449,5 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte, non adapté chez l'enfant
Quinine s. Lafran® 217,2 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte et enfant de plus de 30 kg
Quinine s. Lafran® 434,4 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Adulte, non adapté chez l'enfant
Inscription Collectivités seules		
Fansidar® 500 mg/25 mg comprimé (B/3)	sulfadoxine pyriméthamine	Traitemen des accès palustres non compliqués à <i>Plasmodium falciparum</i> en cas de résistance aux amino-4-quinoléines ou en cas de contre-indication aux autre antipaludiques. Utilisable chez l'enfant de moins de 12 kg (soit moins de 30 mois)
Halfan® 250 mg comprimé (B/6)	halofantrine	Traitemen des accès palustres simples à <i>Plasmodium falciparum</i> . Adulte et enfant de plus de 10 kg
Halfan® 100 mg/5 ml solution buvable (45 ml)	halofantrine	Traitemen des accès palustres simples à <i>Plasmodium falciparum</i> . Adulte et enfant de plus de 10 kg
Lariam® 250 mg* comprimé (B/8)	méfloquine	Traitemen des accès simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4-quinoléines (chloroquine). Adulte et enfant de plus de 5 kg
Malarone® 250 mg/100 mg* comprimé (B/12)	atovaquone proguanil	Traitemen de l'accès palustre simple (non compliqué) à <i>Plasmodium falciparum</i> Adulte et enfant de plus de 11 kg
Malarone® 62,5 mg/25 mg ENFANTS, comprimé (B/12)	atovaquone proguanil	Traitemen de l'accès palustre simple (non compliqué) à <i>Plasmodium falciparum</i> Enfant à partir de 5 kg, adapté jusqu'à 11 kg
Riamet® 20 mg/120 mg, comprimé (B/24)	artéméthér luméfantrine	Traitemen de l'accès palustre non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> Adulte, enfant et nourrisson de plus de 5 kg

*Spécialité remboursable également en ville (65%) : Cette prise en charge s'applique uniquement aux assurés sociaux de Guyane. La seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge et au remboursement par l'assurance maladie est : Texte du JO 14 février 2007 « traitement prophylactique du paludisme des sujets assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées et effectuant un séjour unique ou occasionnel inférieur à 3 mois en zone d'endémie palustre guyanaise ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres médicaments utilisables dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* notamment les formes injectables utilisables lorsque la voie orale est impossible.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Les données cliniques évaluant l'efficacité de l'association arténimol / pipéraquine reposent sur deux études de phase III réalisées en zone de forte endémie du paludisme² :

- une étude contrôlée versus l'association artéméther / luméfantrine, réalisée dans une population pédiatrique africaine (Burkina Faso, Kenya, Mozambique, Ouganda, Zambie), entre août 2005 et juillet 2006.
- une étude contrôlée versus l'association artésunate / méfloquine, réalisée dans une population asiatique (Inde, Laos, Thaïlande), entre juillet 2005 et avril 2007.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) utilisées comme comparateurs ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication et sont recommandées en première intention par l'OMS dans les zones endémiques³. Cependant, seule l'association artéméther / luméfantrine (RIAMET) dispose d'une AMM européenne pour le traitement du paludisme.

Nous ne disposons pas d'étude clinique dans une population européenne en situation de paludisme d'importation. Si les données présentées sont transposables à la Guyane et à Mayotte (zones endémiques), elles sont de ce fait plus difficilement transposables à la France métropolitaine (paludisme d'importation).

3.1.1. Etude DM040011

Objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée de non-infériorité (seuil delta = 5%), ouverte, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'association fixe « arténimol / pipéraquine » à l'association fixe «artéméther / luméfantrine» dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans une population pédiatrique africaine.

Critères d'éligibilité

- Principaux critères d'inclusion :
 - être âgé de 6 à 59 mois inclus,
 - peser plus de 5 kg,
 - avoir une mono-infection à *P. falciparum*, confirmée microscopiquement (parasitémie comprise entre 2 000 et 200 000 /µL), un historique de fièvre ou présence de fièvre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$),
- Principaux critères de non-inclusion
 - paludisme grave selon les critères de l'OMS³,
 - présence de signes critiques : ne pas pouvoir boire, vomissement (> 2 dans les 24 heures), convulsions récentes (> 1 dans les 24 heures), état d'inconscience, impossibilité de s'asseoir ou de se tenir debout,
 - prophylaxie avec un traitement ayant une action antipaludéenne.

Traitements

Les enfants éligibles ont été randomisés (ratio 2 :1) soit dans le groupe « arténimol/piperaquine » soit dans le groupe « artéméther/luméfantrine ». Les enfants ont été traités pendant 3 jours consécutifs et les posologies adaptées en fonction du poids de l'enfant conformément aux résumés des caractéristiques des produits (tableau 1, 2).

Tableau 1 : Posologie journalière d'arténimol /pipéraquine (étude DM040011)

Poids corporel (kg)	Dosage d'arténimol / pipéraquine	Nombre de comprimés/ jour
4* - 6	80 mg PQP/ 10 mg DHA	½**
7 - 12	160 mg PQP/ 20 mg DHA	1**
13 - 23	320 mg PQP/ 40 mg DHA	1
24 - 35	320 mg PQP/ 40 mg DHA	2

* :5 kg était le poids minimum pour être inclus ; ** : dosage pédiatrique
DHA = arténimol ; PQP = pipéraquine

² Groupe 3, selon la définition de l'OMS (zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance)

³ OMS. Directives pour le traitement du paludisme. 2011, 2^{ème} édition. <http://www.who.int/topics/malaria/fr/>

Tableau 2 : Posologie journalière de l'association artéméthér/luméfantrine (étude DM040011)

Poids corporel (kg)	Dose de l'association AL (mg)	Nombre de comprimés / prise	Nombre de comprimés / jour
5 - < 15	20 mg A / 120 mg L	1	2
15 - < 25	40 mg A / 240 mg L	2	4
25 - < 35	60 mg A / 360 mg L	3	6

A =artéméthér ; L = luméfantrine

Critère principal de jugement

Le critère principal d'efficacité était le taux de guérison clinique et parasitologique corrigé par PCR à J28 ; défini par l'absence d'une parasitémie à J28, sans qu'un des critères d'échec précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif n'ait été atteint.

La non infériorité de l'arténimol/pipéraquine par rapport à l'artéméthér/luméfantrine était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% (test unilatéral) de la différence entre les taux de guérison corrigés par PCR à J28 était supérieure à - 5%.

Note : Le taux de guérison corrigé par PCR explore la proportion de patients n'ayant pas présenté de recrudescence du parasite. Les patients qui ont été infectés de novo sur la période considérée ne sont ainsi pas évalués comme des échecs réels. La PCR est l'examen qui permet de différencier les recrudescences des nouvelles infections plasmodiales.

Echec précoce :

- apparition de signes graves ou de paludisme sévère à J0, J1, J2 ou J3 avec la présence d'une parasitémie
- densité parasitaire à J2 > J0 quelle que soit la T° axillaire
- parasitémie à J3 avec fièvre (T°axillaire $\geq 37,5$ °C)
- parasitémie à J3 $\geq 25\%$ de celle de J0

Echec clinique tardif :

- apparition de signes graves ou de paludisme sévère après J3 avec la présence d'une parasitémie
- parasitémie et fièvre entre J4 et J28 sans signe précédent d'échec précoce

Echec parasitologique tardif :

- réapparition d'une parasitémie entre J4 et J28 avec l'absence de fièvre (T° axillaire $< 37,5$ °C sans avoir précédemment répondu à un critère d'échec précoce ou d'échec clinique tardif)

Critères secondaires, notamment :

- Taux de guérison corrigé par PCR à J14 et J42
- Taux de guérison non corrigé à J14, J28 et J42
- Pourcentage de patients en échec de traitement (échec précoce ou échec tardif et échec réel de traitement)
- Nombre de patients avec des gamétozytes
- Observance du traitement

Population de l'étude

Parmi les 1553 patients inclus, 1039 enfants ont été randomisés dans le groupe arténimol / pipéraquine et 514 dans le groupe artéméthér / luméfantrine.

Dans l'ensemble, les deux populations à l'étude étaient comparables. L'âge moyen a été de 2,42 ans (0,51-6,99 ans ; poids moyen 11,19 kg) dans le groupe arténimol / pipéraquine et de 2,44 ans (0,49-4,98 ans ; poids moyen 11,29 kg) dans le groupe artéméthér / luméfantrine. A l'inclusion, la densité parasitaire médiane a été similaire dans les deux groupes : 27 245 parasites/ μ L versus 27 760 parasites/ μ L. Le nombre d'enfants avec un taux d'hémoglobine initial < 70 g/L a été de 140 (13,6%) versus 63 (12,7%).

Résultats

Dans la population *per protocol* (PP), les taux de guérison corrigés par PCR à J28 ont été de 95,7% (910/951) dans le groupe arténimol / pipéraquine versus 95,7% (442/462) dans le groupe artéméthér / luméfantrine ($p=0,998$). La borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral de la différence entre les deux groupes a été de -2,24%, ce qui permet de conclure à la non infériorité d'arténimol / pipéraquine par rapport à l'association artéméthér / luméfantrine (marge de non infériorité définie à - 5%). L'analyse de la population en intention de traiter (m-ITT) a donné des résultats similaires : 92,7% (952/1027) versus 94,8% (471/497), borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral de la différence = - 4,59%.

Les résultats sur les critères secondaires sont présentés dans le tableau 3. Le taux d'échec réel (échecs précoces et échecs tardifs considérés par PCR comme des recrudescences) a été similaire dans les deux groupes de traitement (2,7% versus 2,6%).

Tableau 3: Efficacité sur les critères secondaires (étude DM040011)

Population Per Protocole (PP)				
	n(%)	A/P* (n=951)	A/L* (n=462)	Borne inférieure (p)
Taux de guérison corrigé PCR (J14)	924 (97,2%)	453 (98,0%)		-2,53% (0,319)
Taux de guérison corrigé PCR (J42)	879 (92,4%)	436 (94,4%)		-4,63% (0,177)
Taux de guérison non corrigé (J14)	924 (97,2%)	448 (97,0%)		-1,69% (0,841)
Taux de guérison non corrigé (J28)	884 (92,9%)	376 (81,4%)		+7,67% (<0,001)
Taux de guérison non corrigé (J42)	746 (78,4%)	319 (69,0%)		+4,4% (<0,001)
Taux de nouvelle infection à <i>Plasmodium</i> sp. à J42	122 (12,8%)	109 (23,6%)		--
Taux échec thérapeutique (J28)	52 (5,5%)	74 (16,0%)		--
Taux vrais échec	26 (2,7%)	12 (2,6%)		
Taux échec thérapeutique (J42)	178 (18,7%)	122 (26,4%)		--
Taux vrai échec	53 (5,6%)	17 (3,7%)		
Nombre de patients avec des gamétozytes	J0: 108 (11,4%) J7: 86 (9,0%) J14: 43 (4,6%) J28: 4 (0,4%) J42: 10 (1,1%)	J0: 60 (13,0%) J7: 19 (4,1%) J14: 1 (0,2%) J28: 2 (0,4%) J42: 7 (1,5%)		--
Population en Intention de Traiter Modifiée (m-ITT)				
	n (%)	A/P* (n=1027)	A/L* (n=497)	Borne inférieure (p)
Taux de guérison corrigé PCR (J14)	972 (94,6%)	483 (97,2%)		-4,64% (0,025)
Taux de guérison corrigé PCR (J42)	921 (89,7%)	464 (93,4%)		-6,55% (0,019)
Taux de guérison non corrigé (J14)	969 (94,4%)	474 (95,4%)		-3,34% (0,405)
Taux de guérison non corrigé (J28)	910 (88,6%)	391 (78,7%)		+5,84% (<0,001)
Taux de guérison non corrigé (J42)	769 (74,9%)	330 (66,4%)		+3,55% (0,001)
Taux de nouvelle infection à <i>Plasmodium</i> sp. à J42	126 (12,0%)	112 (22,5%)		--
Taux échec thérapeutique (J28)	74 (7,2%)	87 (17,5%)		
Taux vrai échec	38 (3,7%)	14 (2,8%)		
Taux échec thérapeutique (J42)	203 (19,8%)	138 (27,8%)		--
Taux vrai échec	65 (6,3%)	20 (4,0%)		
Nombre de patients avec des gamétozytes	J0: 121 (11,8%) J7: 91 (8,9%) J14: 47 (4,6%) J28: 6 (0,6%) J42: 11 (1,1%)	J0: 66 (13,3%) J7: 21 (4,2%) J14: 1 (0,2%) J28: 3 (0,6%) J42: 7 (1,4%)		--

* A/P = arténimol / pipéraquine ; A/L = artéméthér / luméfantrine

L'observance du traitement a été de 100% dans les deux groupes dans l'analyse PP. Dans l'analyse m-ITT, elle a été de 97,3% versus 99,0%.

3.1.2. Etude DM040010

Objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée de non-infériorité (seuil delta = 5%), ouverte, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'association «arténimol / pipéraquine» à la bithérapie « artésunate + méfloquine» dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans une population asiatique.

Principaux critères d'éligibilité

- Critères d'inclusion :
 - être âgé de 3 mois à 65 ans
 - avoir une mono-infection à *P. falciparum*, confirmée microscopiquement (parasitémie comprise entre 80 et 200 000 /µL)
- Critères de non inclusion :
 - femmes enceintes ou qui allaient
 - traitement par méfloquine au cours de 60 jours précédents
 - traitement par artésunate + méfloquine au cours des 3 mois précédents
 - parasitémie avec des trophozoites de *P. falciparum* > 40 /1000 globules rouges

Traitements

Les patients ont été randomisés (ratio 2 :1) soit dans le groupe « arténimol /pipéraquine » soit dans le groupe « artésunate + méfloquine ».

Arténimol / pipéraquine a été administré pendant 3 jours consécutifs à la même heure et les posologies adaptées en fonction du poids (tableau 4).

L'artésunate a été administré sur 3 jours et la méfloquine administrée en même temps que l'artésunate sur les 2 derniers jours uniquement (tableau 5).

Tableau 4: Posologie journalière d'arténimol /pipéraquine (étude DM040010)

Poids corporel (kg)	Dosage d'arténimol / pipéraquine	Nombre de comprimés/ jour
5* - 6	80 mg PQP / 10 mg DHA	½**
7 - 12	160 mg PQP / 20 mg DHA	1 **
13 - 23	320 mg PQP / 40 mg DHA	1
24 - 35	320 mg PQP / 40 mg DHA	2
36 - 75	320 mg PQP / 40 mg DHA	3

* : 5 kg était le poids minimum pour être inclus ; ** : dose pédiatrique

DHA = arténimol ; PQP = pipéraquine

Tableau 5: Posologie journalière de l'association Artésunate + Méfloquine (étude DM040010).

Principe actif	Dose journalière	Nombre de prises en fonction du poids
Artésunate	4 mg /kg /jour	50 kg : 4 comprimés de 50 mg / jour 10 kg : 4 ml /jour de suspension à 10 mg /ml
Méfloquine	25 mg /kg en 2 prises	50 kg : 5 comprimés de 250 mg /jour 10 kg : 5 ml /jour de suspension à 50 mg /ml

Critère principal de jugement

Le critère d'efficacité principal était le taux de guérison clinique et parasitologique corrigé par PCR à J63 ; défini par l'absence d'une parasitémie à J63, quelle que soit la T° axillaire, sans qu'un des critères d'échec précoce, d'échec clinique tardif ou d'échec parasitologique tardif n'ait été atteint.

La non infériorité de l'arténimol/pipéraquine par rapport à l'association Artésunate/Méfloquine était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% (test unilatéral) de la différence entre les taux de guérison corrigés par PCR à J63 était supérieure à - 5%.

Critères secondaires, notamment :

- Taux de guérison corrigé par PCR à J28 et J42
- Taux de guérison non corrigé à J28, J42 et J63
- Pourcentage de patients en échec au traitement

Population de l'étude

Parmi les 1150 patients inclus, 769 patients ont été randomisés dans le groupe arténimol / pipéraquine et 381 dans le groupe artésunate + méfloquine. La majorité des patients était adulte (plus de 75%). L'âge moyen a été de 25,4 ans (0,68-61,58) dans le groupe arténimol / pipéraquine versus 25,9 (1,03-62,43) dans le groupe artésunate + méfloquine.

A l'inclusion, la densité parasitaire médiane a été similaire dans les deux groupes : 10 267 parasites/ μ L versus 9 797 parasites/ μ L. Le nombre de patients avec un taux d'hémoglobine initial < 70g/L a été de 25 (3,4%) versus 7 (1,9%).

Résultats

Dans la population *PP*, les taux de guérison corrigés par PCR ont été de 98,7% (659/668) dans le groupe arténimol / pipéraquine versus 97,0% (326/336) dans le groupe artésunate + méfloquine ($p=0,074$). La borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral de la différence entre les deux groupes a été de -0,39%, ce qui permet de conclure à la non infériorité de arténimol /pipéraquine par rapport à l'association artésunate + méfloquine (marge de non infériorité prédefinie à - 5%). L'analyse de la population en intention de traiter (*m-ITT*) a donné des résultats similaires : 97,0% (704/726) versus 95,3% (344/361), borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral de la différence = - 0,84%.

Les résultats sur les critères secondaires sont présentés dans le tableau 7. Le taux d'échec réel à J63 (échecs précoces et échecs tardifs considérés par PCR comme des recrudescences) a été similaire dans les deux groupes (1,65 versus 2,98). A J28, J42 et J63 les taux de guérison corrigés par PCR et les taux de guérison non corrigés ont été en faveur de l'arténimol / pipéraquine, en raison de recrudescences et de nouvelles infections plasmodiales moins fréquentes dans le groupe arténimol / pipéraquine que dans le groupe artésunate + méfloquine.

Tableau 6: Efficacité sur les critères secondaires (étude DM040010)

Population Per Protocole (PP)				
	n (%)	Association A/P* (n=668)	Association Ar/M* (n=336)	p
Taux de guérison corrigé PCR (J28)	667 (99,9%)	329 (97,9%)		0,001
Taux de guérison corrigé PCR (J42)	663 (99,3%)	328 (97,6%)		0,031
Taux de guérison non corrigé (J28)	656 (98,2%)	315 (93,8%)		<0,001
Taux de guérison non corrigé (J42)	609 (91,2%)	287 (85,4%)		0,006
Taux de guérison non corrigé (J63)	504 (75,5%)	223 (66,4%)		0,002
Taux échec thérapeutique (J63)	86 (12,9%)	53 (15,8%)		--
Taux échec réel	11 (1,7%)	10 (3,0%)		--
Nombre de patients avec des gamétozytes	J7: 48 (7,2%) J14: 25 (3,7%) J21: 10 (1,5%) J28: 7 (1,1%)	J7: 14 (3,9%) J14: 3 (0,8%) J21: 0 J28: 0		--
Population en Intention de Traiter Modifiée (m-ITT)				
	n (%)	Association A/P* (n=726)	Association Ar/M* (n=361)	p
Taux de guérison corrigé PCR (J28)	715 (98,5%)	348 (96,4%)		0,028
Taux de guérison corrigé PCR (J42)	709 (97,7%)	346 (95,8%)		0,096
Taux de guérison non corrigé (J28)	693 (95,5%)	328 (90,9%)		0,003
Taux de guérison non corrigé (J42)	630 (86,8%)	291 (80,6%)		0,008
Taux de guérison non corrigé (J63)	516 (71,1%)	227 (62,9%)		0,006
Taux échec thérapeutique (J63)	105 (14,5%)	58 (16,1%)		--
Taux échec réel	16 (2,2%)	10 (2,8%)		--
Nombre de patients avec des gamétozytes	J7: 52 (7,2%) J14: 28 (3,9%) J21: 12 (1,7%) J28: 9 (1,2%)	J7: 14 (3,9%) J14: 3 (0,9%) J21: 0 J28: 0		--

*A/P = Arténimol / Pipéraquine ; Ar/M = Artésunate + Méfloquine

3.2. Tolérance

Les données de tolérance sont principalement issues des études de phase III ayant évalué l'efficacité de l'arténimol / pipéraquine.

Etude DM040011

La tolérance a été évaluée chez 1038 patients ayant reçu au moins une dose d'arténimol / pipéraquine et 510 patients ayant reçu au moins une dose de l'association artéméther + luméfantrine.

L'incidence des événements indésirables a été de 79,3% dans le groupe arténimol / pipéraquine et 80,6% dans le groupe artéméther + luméfantrine.

Ces événements ont été considérés de gravité faible (50,3% versus 49,2%) ou modérée (25,6% vs 28,4%) dans la majorité des cas. Les événements indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe arténimol /pipéraquine que dans le groupe artéméther + luméfantrine (1,73% versus 1%). Il y a eu un décès dans chaque groupe.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 71% des patients traités par arténimol / pipéraquine et chez 72% des patients traités artéméther + luméfantrine ; les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe arténimol / pipéraquine ayant été : toux (32 %), pyrexie (22,4 %), syndrome grippal (16,0 %), infection à *P. falciparum* (14,1 %), diarrhée (9,4 %), vomissements (5,5 %) et anorexie (5,2 %). Les effets indésirables pour lesquels une différence de l'incidence au moins supérieure à 2% a été observée entre les deux groupes sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Effets indésirables pour lesquels une différence de l'incidence au moins supérieure à 2% a été observée dans la population de tolérance.

Organes	Effets indésirables	A/P*	A/L*
		%	%
Troubles hématologiques		7,13	9,22
	Troubles généraux	23,60	25,69
Infections et Infestations		36,51	41,57
	Syndrome grippal	15,99	13,92
	Paludisme à <i>P. falciparum</i>	14,07	19,41
Troubles métaboliques et nutritionnels		5,49	7,25
	Anorexie	5,20	7,25

*A/P = arténimol / pipéraquine ; A/L = artéméther + luméfantrine

Etude DM040010

La tolérance a été évaluée chez 767 patients ayant reçu au moins une dose d'arténimol / pipéraquine et 381 patients ayant reçu au moins une dose de l'association artésunate + méfloquine.

L'incidence des événements indésirables a été de 69% dans le groupe arténimol / pipéraquine versus 72% dans le groupe artésunate + méfloquine. Ces événements ont été considérés de gravité faible (55,2% vs 57,7%) ou modérée (12,4% vs 12,6%) dans la majorité des cas.

Les événements indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe arténimol / pipéraquine que dans le groupe artésunate + méfloquine (1,6% vs. 0,8%). Cependant, la proportion d'événements indésirables graves considérés comme imputables aux traitements a été similaire dans les deux groupes (0,8% versus 0,8%). Aucun décès n'est survenu dans cette étude.

L'incidence des événements indésirables considérés comme liés au traitement a été de 25 % dans les deux groupes ; les plus fréquents ayant été dans le groupe arténimol / pipéraquine : céphalées (3,9 %), allongement de l'intervalle QTc (3,4 %), infection à *P. falciparum* (3,0 %), anémie (2,8 %), éosinophilie (1,7 %), diminution de l'hémoglobine (1,7 %), tachycardie sinusale (1,7 %), asthénie (1,6 %), diminution de l'hématocrite (1,6 %), pyrexie (1,5 %), diminution du taux d'érythrocytes (1,4 %). Les effets indésirables pour lesquels une différence de l'incidence au moins supérieure à 2% a été observée entre les deux groupes sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8: Effets indésirables pour lesquels une différence de l'incidence au moins supérieure à 2% a été observée dans la population de tolérance.

Organes	Effets indésirables	A/P*		Ar/M*	
		n	%	n	%
Troubles gastro-intestinaux		12	1,6	21	5,5
	Nausée	2	0,3	12	3,1
Troubles généraux		21	2,7	16	4,2
	Asthénie	12	1,6	14	3,7
Troubles du système nerveux		36	4,7	26	6,8
	Vertiges	4	0,5	13	3,4

*A/P = Arténimol / Pipéraquine ; Ar/M = Artésunate + Méfloquine

Toxicité cardiaque

La toxicité cardiaque et notamment l'allongement de l'intervalle QT a été analysée dans les deux études de phase III, mais aussi spécifiquement dans un essai de phase I mené chez des volontaires sains (étude DM-09-006). Dans cet essai de phase I, les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTc par rapport à l'artéméthér + luméfantrine (RIAMET) ont été de 36 msec lorsque le traitement est pris avec un repas riche en graisse, 26 msec avec un repas pauvre en calorie et 13 msec à jeun.

Dans les deux études de phase III, l'arténimol / pipéraquine a été plus souvent associé à un allongement du QT que les traitements comparateurs. Cependant, l'allongement du QT a été significativement plus important avec l'arténimol / pipéraquine qu'avec les traitements comparateurs à J2 mais pas à J7 (tableau 9).

Tableau 9 : Mesures moyennes de l'allongement du QT dans les études DM040010 et DM040011

	DM040010		DM040011	
(msec)	A/P	Ar/M	A/P	A/L
ΔQT J0-J2	54,18*	41,39	38,25*	30,54
ΔQTcB J0-J2	5,17*	-0,83	12,20*	6,95
ΔQTcF J0-J2	22,93*	14,65	23,64*	17,30
ΔQT J0-J7	27,62	33,03	23,61	24,95
ΔQTcB J0-J7	0,26	1,60	-1,12	-0,58
ΔQTcF J0-J7	10,47	13,39	9,58	10,47

*différence statistiquement significative par rapport au traitement comparateur

A/P = Arténimol / Pipéraquine, Ar/M = Artésunate + Méfloquine , A/L = Artéméthér + Luméfantrine

Dans les deux études, 7 patients (5 de l'étude DM040010 et 2 de l'étude DM040011) traités par arténimol / pipéraquine ont eu un QTc > 500 ms versus 2 patients dans le groupe artéméthér + luméfantrine (étude DM040011) et aucun dans le groupe artésunate + méfloquine (étude DM040010).

L'incidence des événements cliniques associés à un allongement du QT ont été similaires dans les différents groupes de traitement (tableau 10).

Tableau 10 : Incidence des événements cliniques associés à un allongement du QT

Événements indésirables	Etude DM04010		Etude DM04011		Données groupées des 2 études	
	A/P (N=767)	Ar/M (N=381)	A/P (N=1038)	A/L (N=540)	A/P (N=1805)	Comparateurs (N=891)
Mort subite	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Syncope	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)
Crise comitiale	0 (0%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)	4 (0,2%)	2 (0,2%)
Crise comitiale (fébrile)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,2%)	0 (0%)	2 (0,1%)	0 (0%)
Crise épileptique de Grand Mal	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)
Vertiges	11 (1,4%)	24 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (0,6%)	24 (2,7%)
Allongement QT ou QTc	43 (5,6%)	16 (4,2%)	26 (2,5%)	13 (2,5%)	69 (3,8%)	29 (3,3%)
Troubles de la conduction	17 (2,2%)	5 (1,3%)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	18 (1,0%)	6 (0,7%)
Événements cardiaques (total)	137 (17,9%)	45 (11,8%)	66 (6,4%)	37 (7,3%)	203 (11,3%)	82 (9,2%)
Événements cardiaques graves	1 (0,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

A/P = Arténimol / Pipéraquine, Ar/M = Artésunate + Méfloquine , A/L = Artéméther + Luméfantrine

Effets tératogènes

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'arténimol et de la pipéraquine chez la femme enceinte. Le RCP de la spécialité EURARTESIM mentionne qu'au vu des données animales, EURARTESIM est susceptible de provoquer des malformations graves lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de grossesse. En conséquence, EURARTESIM ne doit pas être utilisée pendant la grossesse si d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (cf. rubriques 4.4 et 4.6 du RCP).

Plan de gestion du risque (PGR)

La commercialisation de l'EURARTESIM est conditionnée par un plan de gestion de risque afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi. Ces mesures additionnelles de pharmacovigilance incluent des études observationnelles, notamment :

- une étude européenne sur la cardiotoxicité : association entre arténimol/pipéraquine et allongement du QT ainsi que les facteurs prédictifs de l'allongement du QT et sa traduction clinique,
- une étude de tolérance chez des patients (N = 10 000) avec des signes et symptômes de paludisme non compliqué confirmé par un test de diagnostic rapide (TDR) ou par des critères de diagnostic de l'OMS (INESS study) si le TDR est indisponible,
- mise en place d'un registre européen pour obtenir des informations complémentaires sur la tolérance chez la femme enceinte : afin d'évaluer la prévalence des naissances vivantes, des malformations congénitales et l'impact fœtal et maternel chez les femmes enceintes exposées à l'association arténimol/pipéraquine à tout moment de la grossesse.

3.3. Conclusion

L'association fixe arténimol/pipéraquine, à base d'artémisinine, a été évaluée dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* au cours de deux études contrôlées mais ouvertes, réalisées en zone d'endémie palustre. Le critère principal d'efficacité était le taux de guérison corrigé par PCR à J28 (*proportion de patients sans recrudescence du parasite*).

Dans l'étude réalisée dans une population d'enfants africains, l'association arténimol/pipéraquine a été non inférieure (seuil delta = 5%) à l'association artéméthér/luméfantrine (RIAMET) sur le taux de guérison corrigé par PCR mesuré à J28 (95,7% versus 95,7%).

Dans l'étude réalisée dans une population asiatique majoritairement adulte (> 75%), l'association arténimol/pipéraquine a été non inférieure (seuil delta = 5%) à l'association artésunate/méfloquine (non disponible en France) sur le taux de guérison corrigé par PCR mesuré à J63 (98,7% versus 97,0%).

Dans les deux études les taux de guérison non corrigés par PCR ont été plus élevés dans le groupe arténimol/pipéraquine que dans les groupes comparateurs, en raison d'un taux de réinfection moins important avec l'association arténimol/pipéraquine (effet prophylactique post-thérapeutique). En revanche, le nombre de patients avec un portage de gamétoцитes circulants (indicateur de l'effet sur la transmission) est apparu plus élevé dans le groupe arténimol/pipéraquine que dans les groupes comparateurs.

Globalement, le profil de tolérance observé dans ces études a été comparable à celui des médicaments comparateurs. Cependant l'allongement du QT a été plus important dans les 48 premières heures avec arténimol/pipéraquine qu'avec les médicaments comparateurs, dont deux cas avec allongement > 500 msec mais sans conséquence clinique dans ces deux études. Le principal risque identifié avec ce médicament est la toxicité cardiaque. L'allongement du QT augmente en cas de prise avec des aliments gras, ce qui justifie la recommandation d'une prise à jeun (cf. RCP).

Ces données, notamment de tolérance, collectées en zone d'endémie ne sont pas facilement extrapolables au paludisme d'importation dont les aspects et les conditions de recueil sont assez spécifiques par rapport au paludisme en zone d'endémie.

On ne dispose pas de comparaison avec l'atovaquone-proguanil (MALARONE) qui est un traitement de première ligne, en alternative à RIAMET, du paludisme d'importation à *P. falciparum* non compliqué.

La Commission prend acte du plan de gestion du risque mis en place afin de mieux documenter et contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, notamment la toxicité cardiaque et la tératogénicité.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque *Plasmodium falciparum* en est la cause. Les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux thérapeutiques classiques sont de plus en plus fréquentes.

Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS⁴.

La bithérapie arténimol-pipéraquine (arténimol /pipéraquine) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important sous réserve du respect des contre-indications (dont allongement congénital de l'intervalle QTc et antécédents de certaines cardiopathies), mises en garde et précautions d'emploi.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique induit par le paludisme est faible en France compte tenu du nombre de cas limité (environ 4600 cas en France métropolitaine et 4000 cas en Guyane et Mayotte)^{5,6}.

L'amélioration de la lutte contre le paludisme constitue une priorité majeure de santé publique à l'échelle mondiale, le paludisme faisant l'objet d'un programme de contrôle par l'Organisation Mondiale de la Santé. La lutte anti-vectorielle reste le principal moyen de réduire la transmission du paludisme au niveau communautaire et la prise en charge des cas de paludisme (diagnostic et traitement) demeure une composante essentielle des stratégies de lutte contre le paludisme.

En France, la lutte antipaludique qui nécessite une approche intégrée comprenant la prévention et le traitement par des antipaludiques efficaces, ne s'inscrit pas dans le cadre d'une priorité de santé publique établie au niveau national.

Toutefois, en Guyane et Mayotte où le paludisme sévit à l'état endémique, disposer de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine constitue une réponse reconnue par l'OMS au besoin de faire face au risque de résistance de *P. falciparum* aux monothérapies et à la progression de la multirésistance aux antipaludiques classiques⁷.

Sur la base des résultats de 2 études de non-infériorité, il ne peut être attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité de la spécialité EURARTESIM par rapport aux alternatives déjà disponibles.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu par la spécialité EURARTESIM est important.

⁴ World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria.

⁵ CNR Paludisme. Rapport d'activités. Année 2010. Bilan 2006-2010

⁶ Tarantola A, et al. Le paludisme en France : métropole et outre-mer. Med Mal Infect, 2011(41) : pp 301-306

⁷ Organisation mondiale de la Santé Directives pour le traitement du paludisme – 2011- 2ème édition- accessible sur http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242547924_fre.pdf

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu d'une efficacité comparable à celle de RIAMET et de données limitées sur sa tolérance en particulier cardiaque, EURARTESIM, en dépit d'une simplification du schéma d'administration (1 prise par jour, à jeun, pendant 3 jours), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à RIAMET dans la prise en charge de l'accès palustre non compliqué à *P. falciparum*.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'OMS⁸ recommande en 2011 comme traitement de première intention de l'accès palustre non compliqué, dû à *Plasmodium falciparum* :

- en zone d'endémie palustre, une association à base d'artémisinine.
 - artéméthér plus luméfantrine (RIAMET)
 - artésunate plus amodiaquine
 - artésunate plus méfloquine
 - artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine
 - dihydroartémisinine plus pipéraquine (EURARTESIM)
- en zone non endémique (en cas de paludisme d'importation)
 - atovaquone + proguanil (MALARONE),
 - artéméthér + luméfantrine (RIAMET),
 - dihydroartémisinine + pipéraquine (EURARTESIM),
 - quinine + doxycycline ou clindamycine.

La SPILF⁹ recommande en octobre 2007 comme traitement de première intention en France de l'accès palustre non compliqué dû à *P. falciparum* :

- chez l'adulte :
 - en 1^{ère} ligne : atavaquone/proguanil (MALARONE) ou artéméthér/luméfantrine (RIAMET)
 - en 2^{ème} ligne : quinine (QUINIMAX, QUININE LAFRAN) ou méfloquine (LARIAM)
 - en 3^{ème} ligne : halofantrine (HALFAN) en milieu hospitalier avec surveillance ECG
- chez l'enfant et le nourrisson :
 - en 1^{ère} ligne : méfloquine (LARIAM), atavaquone/proguanil (MALARONE), artéméthér/luméfantrine (RIAMET),
 - en 2^{ème} ligne :
 - o halofantrine (HALFAN) qui en dépit de sa présentation en suspension, commode chez l'enfant est un traitement de seconde ligne en raison de sa cardiototoxicité et du risque de rechute après une cure unique. Elle n'est indiquée qu'en cas de nécessité et sous le contrôle d'une équipe expérimentée.
 - o quinine orale (QUINIMAX), qui requiert une adhésion parfaite à un traitement de sept jours.
- chez le nouveau-né : quinine IV, puis relais par une cure unique d'halofantrine.

• cas particuliers

Voyageur revenant de zones où le niveau de résistance à la méfloquine et à l'halofantrine est élevé (Amazonie dont la Guyane, zones frontalières entre Thaïlande, Myanmar, Laos et Cambodge), en 1^{ère} ligne : atavaquone/proguanil (MALARONE), artéméthér/luméfantrine (RIAMET), quinine associée à doxycycline ou clindamycine.

⁸ OMS. Directives pour le traitement du paludisme. 2011, 2^{ème} édition. Accessible sur <http://www.who.int/topics/malaria/fr/>

⁹ Recommandations pour la pratique clinique « prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Révision 2007 de la conférence de consensus 1999. Par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ».

Place d'EURARTESIM dans la stratégie thérapeutique

EURARTESIM constitue en France un traitement de première ligne de l'accès palustre non compliqué dû à *P. falciparum*, en alternative à RIAMET ou MALARONE chez l'adulte et l'enfant, et à LARIAM chez l'enfant, du fait notamment de son efficacité clinique et d'un schéma posologique simple. Cependant les données de tolérance notamment cardiaque sont encore limitées (cf RCP « Contre indications », « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi »).

4.4. Population cible

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

- les cas de paludisme importés : environ 4 600 cas en 2010 en France métropolitaine (en augmentation de 7,5 % par rapport à 2009), dont 86% sont dus à *P. falciparum* et 7,4% (181) sont graves. En 2010, 8 décès ont été rapportés¹⁰.
- les cas hors métropole : environ 3345 cas annuels de paludisme en Guyane Française ont été rapporté en 2009, dont plus de 50% dus à *P. falciparum*. Mayotte est également une zone d'endémie pour le paludisme avec 400 à 800 cas par an (2003-2009) dus à *P. falciparum* dans 90 % des cas¹¹.

L'indication de la spécialité EURARTESIM est restreinte aux accès palustres à *P. falciparum* non compliqués et sans troubles digestifs, et en l'absence de contre-indications (dont allongement congénital de l'intervalle QTc et antécédents de certaines cardiopathies).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

¹⁰ Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2011. BEH 2011 ; n°18-19 du 17 mai 2011

¹¹ Tarantola A, et al. Le paludisme en France : métropole et outre-mer. Med Mal Infect, 2011(41) : pp 301-306