

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis18 février 2009**MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 12 (CIP : 344 298 0)

**MALARONE 62,5 mg/25 mg Enfant, comprimé pelliculé**

Boîte de 12 (CIP : 362 2264 7)

**Laboratoires GlaxoSmithKline**

Atovaquone/chlorhydrate de proguanil

Code ATC : P01BB51

## Liste I

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) :

MALARONE 62,5 mg/25 mg : 16/06/2003

MALARONE 250 mg/100 mg : 28/08/1997

Rectificatif d'AMM (14/05/2008) : Extension d'indication au traitement de l'accès palustre (non compliqué) à *Plasmodium falciparum* en pédiatrie pour :

- MALARONE 62,5/25 mg pour les enfants de 5 à 11 kg
- MALARONE 250 mg/100 mg pour les enfants à partir de 11 jusqu'à 40 kg

## Motif de la demande :

**MALARONE 250/100 mg** : Modification des conditions d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités : Extension d'indication au traitement de l'accès palustre (non compliqué) à *Plasmodium falciparum* chez les **enfants de 11 à 40 kg**.**MALARONE 62,5/25 mg** : Inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Atovaquone/chlorhydrate de proguanil.

### 1.2. Indication

- Comprimé à 250 mg/100 mg

« Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum*.  
**(L'extension d'indication concerne les enfants de 11 à 40 kg de poids corporel)**

Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum*, en particulier chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où sévissent des souches résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine...). »

- Comprimé à 62,5 mg/25 mg

« **Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum*, en particulier chez les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie où sévissent des souches résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine...).**

**Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum*. »**

### 1.3. Posologie

Les comprimés devront être administrés avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone.

- Comprimé à 250 mg/100 mg :

**Traitement curatif de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* :**

**- Adulte et enfants de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) :**

4 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

**- Sujets de 11 à 40 kg de poids corporel (Extension d'indication):**

- de 31 à 40 kg : 3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.
- de 21 à 30 kg : 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.
- de 11 à 20 kg : 1 comprimé par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

**Chez les enfants de moins de 11 kg de poids corporel, il convient d'utiliser la présentation la plus faiblement dosée MALARONE 62,5 mg/25 mg.**

**Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* :**

Le traitement sera débuté la veille ou le jour du départ en zone d'endémie. Il sera poursuivi pendant la durée du risque d'impaludation et 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

La durée d'administration de MALARONE dans cette indication devra être limitée à 3 mois.

**Adulte et enfant de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) :**

1 comprimé par jour à heure fixe.

**Chez les sujets de moins de 40 kg**, il convient d'utiliser la présentation plus faiblement dosée MALARONE 62,5 mg/25 mg.

*Cf. RCP pour les populations particulières (sujet âgé, insuffisance rénale et hépatique).*

➤ **Comprimé à 62,5 mg/25 mg :**

Les comprimés devront être administrés avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone.

Chez les enfants de moins de 6 ans, en raison du risque de fausse route les comprimés devront être écrasés avant administration.

**Traitement curatif de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* :**

- ***Enfants de 9 kg à moins de 11 kg de poids corporel :***

3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

- ***Enfants de 5 à 8 kg de poids corporel :***

2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle.

La posologie et les modalités d'emploi adaptées pour le traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 5 kg.

Chez les sujets de plus de 11 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) il convient d'utiliser la présentation MALARONE 250 mg/100 mg plus fortement dosée.

**Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* :**

Le traitement sera débuté la veille ou le jour du départ en zone d'endémie. Il sera poursuivi pendant la durée du risque d'impaludation et 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

La durée d'administration de MALARONE dans cette indication devra être limitée à 3 mois.

***- Adulte et enfants de plus de 40 kg de poids corporel (environ 12 ans d'âge) :***

4 comprimés par jour à heure fixe en une prise unique.

***- Sujets de 11 à 40 kg de poids corporel :***

- sujets de 31 à 40 kg : 3 comprimés par jour à heure fixe en une prise unique.
- sujets de 21 à 30 kg : 2 comprimés par jour à heure fixe en une prise unique.
- sujets de 11 à 20 kg : 1 comprimé par jour à heure fixe.

La posologie et les modalités d'emploi adaptées pour le traitement prophylactique du paludisme à *Plasmodium falciparum* n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 11 kg.

La présentation MALARONE 250 mg/100 mg comprimé pelliculé plus fortement dosée est mieux adaptée aux sujets de plus de 40 kg et aux enfants de plus de 12 ans.

Cf. RCP pour les populations particulières (sujet âgé, insuffisance rénale et hépatique).

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

P	: Antiparasitaires, insecticides
P01	: Antiprotozoaires
P01B	: Antipaludéens
P01BB	: Biguanides
P01BB51	: Proguanil en association

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

### Médicaments de comparaison

Les médicaments strictement comparables sont les antipaludéens recommandés en France dans le traitement des accès palustres simples chez l'enfant (à partir de 5 kg) : LARIAM, RIAMET, HALFAN.

Tableau 1 : médicaments disponibles en France dans le traitement de l'accès palustre simple et leur mode d'inscription (ville et/ou hôpital).

Spécialité	DCI	Indication
<b><i>Inscription Sécurité sociale et Collectivités</i></b>		
Nivaquine® 100 mg comprimé (B/20 - B/100)	chloroquine	Traitemen curatif du paludisme. <b>Adulte et enfant de plus de 10 kg</b>
Nivaquine® 25 mg/5 ml sirop (150 ml)	chloroquine	Traitemen curatif du paludisme. <b>Adulte et enfant de plus de 10 kg</b>
Quinimax® 125 mg comprimé (B/18)	quinine alcaloïdes	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. <b>Adulte et enfant de plus de 9 kg</b>
Quinimax® 500 mg comprimé (B/9)	quinine alcaloïdes	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. <b>Adulte et enfant de plus de 9 kg</b>
<b><i>Inscription Sécurité sociale seule</i></b>		
Quinine c. Lafran® 250 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. <b>Adulte et enfant de plus de 30 kg</b>
Quinine c. Lafran® 500 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. <b>Adulte</b>
Quinine s. Lafran® 250 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines.
Quinine s. Lafran® 500 mg comprimé (B/20)	quinine	Traitemen de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines.
<b><i>Inscription Collectivités seules</i></b>		
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. <b>Utilisable chez l'enfant de moins de 12 kg (soit moins de 30 mois)</b>
Halfan® 250 mg comprimé (B/6)	halofantrine	Traitemen des accès palustres simples à <i>Plasmodium falciparum</i> . <b>Adulte et enfant de plus de 10 kg</b>
Halfan® 100 mg/5 ml solution buvable (45 ml)	halofantrine	Traitemen des accès palustres simples à <i>Plasmodium falciparum</i> . <b>Adulte et enfant de plus de 10 kg</b>
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). <b>Adulte et enfant de plus de 5 kg</b>
Riamet 20 mg/120 mg comprimé (B/24)	Artéméthér/ luméfantrine	Traitemen de l'accès palustre non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson 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> <b>Adulte et enfant de plus de 12 ans</b> <b>- Extension d'indication chez l'enfant à partir de 5 kg</b>
- Malarone® 62,5 mg/25 mg* ENFANTS*, comprimé (B/12)		

\*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 ».

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité chez l'enfant de 5 à 40 kg

L'efficacité et la tolérance de l'association atovaquone/proguanil (MALARONE) dans le traitement de l'accès palustre simple chez l'enfant (de 5 à 40 kg) ont été évaluées au cours de 4 essais cliniques réalisées en zone d'endémie palustre.

Tableau 1 : Etudes cliniques réalisées dans le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* chez l'enfant à partir de 5 kg.

Etudes	Méthode site	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nombre de patients inclus</li> <li>▪ Age en mois : écart [moyenne]</li> <li>▪ poids</li> </ul>	Traitement et posologie
<b>MAL 30013</b>	Ouvert, randomisé contrôlé  Gabon (janvier 1999 à décembre 2000)	N = 200 3-42 mois [16,5 mois] ≥ 5 kg -< 11 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Malarone 62,5 mg atovaquone/125 mg chlorhydrate de proguanil par comprimé <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 5 kg -&lt; 9kg : 2 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ 9 kg -&lt; 11 kg : 3 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ n =100</li> </ul> </li> <li>▪ Amodiaquine 1 % suspension* <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 mg/kg pendant 3 j</li> <li>▪ n =100</li> </ul> </li> </ul>
<b>MALB 3006</b>	Ouvert, randomisé contrôlé  Nigeria (juillet 1998 à octobre 1999)	N = 108 2-55 mois [21,5 mois] ≥ 5 kg -< 11 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Malarone 62,5 mg atovaquone/25 mg chlorhydrate de proguanil par comprimé <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 5 kg -&lt; 9 kg : 2 cp /j pendant 3 j</li> <li>▪ ≥ 9 kg -&lt; 11 kg : 3 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ n=56</li> </ul> </li> <li>▪ Chloroquine 75 mg comprimé <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ J1 et J2 : 10 mg/kg</li> <li>▪ J3 : 5 mg/kg</li> <li>▪ n = 52</li> </ul> </li> </ul>
<b>115-123</b>	Non contrôlé  Thaïlande (juin 1994 à février 1995)	N=32 5-12 ans ≥ 11kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Malarone 250 mg atovaquone/ 100 mg chlorhydrate de proguanil par comprimé <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 11-20 kg : 1 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ 21-30 kg : 2 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ 31-40 kg : 3 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ &gt; 40 kg : 4 cps/j pendant 3 j</li> <li>▪ n=32</li> </ul> </li> </ul>
<b>115-131</b>	Ouvert randomisé Contrôlé  Kenya (juin à décembre 1994)	N= 168 3-12 ans ≥ 11kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Malarone 250 mg atovaquone/ 100 mg chlorhydrate de proguanil par comprimé <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 11-20 kg : 1 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ 21-30 kg : 2 cp/j pendant 3j</li> <li>▪ 31-40 kg : 3 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ &gt;40 kg : 4 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ n=84</li> </ul> </li> <li>▪ Halofantrine 250 mg comprimé <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 11-18kg : ½ cp 3 fois/j pendant 3 j</li> <li>▪ 19-25 kg : 3/4 cp/ pendant 3 j</li> <li>▪ 26-31 kg : 1 cp/j pendant 3 j</li> <li>▪ 32-40 kg : 1 cp ½ /j pendant 3 j</li> <li>▪ n=84</li> </ul> </li> </ul>

\*L'amodiaquine est commercialisée en France uniquement sous la forme comprimé. La forme solution buvable n'est commercialisée qu'en Afrique sub-saharienne.

### 3.1.1. Etudes chez l'enfant de 5 kg à 11 kg (études MAL 30013 et MALB 3006)

L'objectif principal de ces études était de comparer l'efficacité et la tolérance de MALARONE à celles de l'amodiaquine (Etude MAL 30013) et de la chloroquine (Etude MALB 3006) dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez des enfants de 5 à 11 kg.

MALARONE 62,5 mg/25 mg a été administré une fois par jour pendant 3 jours en fonction du poids corporel. Les produits de comparaison :

- dans l'étude MAL 30013 : l'amodiaquine administrée à raison de 10 mg/ kg / jour pendant 3 jours.
- dans l'étude MALB 3006 : la chloroquine administrée à raison de 25mg / kg / jour pendant 3 jours.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de guérison à 28 jours (patients présentant une disparition de la parasitémie sans recrudescence dans les 28 jours après le début du traitement).

Les critères secondaires de jugement étaient la durée et l'intensité de la fièvre ainsi que le temps de clairance du parasite.

- Résultats d'efficacité :

- **Etude MAL 30013**

Deux cents patients ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 16,5 mois pour le groupe MALARONE et 17 mois pour le groupe amodiaquine. Le poids moyen était de 9,5 kg (5,3-10,9). La moyenne de la parasitémie était de 21 000 / $\mu$ l [1600 – 200 000].

Tableau 2 : Taux de guérison dans la population en PP et en ITT

Population	Résultats	MALARONE N (%)	Amodiaquine N (%)	Différence (%)	IC 95%	p <sup>(a)</sup>
PP	N	92	78	42	[30%, 54%]	< 0,001
	Succès	87 (95)	41 (53)			
	Échec	5 (5)	37 (47)			
ITT	N	100	100	45	[33%, 57%]	< 0,001
	Succès	87 (87)	42 (42)			
	Échec	13 (13)	58 (58)			

(a) Test exact de Fischer

Quatre vingt dix-huit pour cent (90/92) des enfants sous MALARONE ont eu une analyse de la goutte épaisse négative à J 8 et 3 sujets (soit 3%) ont eu une récurrence de la parasitémie à J 29.

Dans le groupe amodiaquine, 91% (71/78) ont eu une analyse de la goutte épaisse négative à J 8 et 31 (soit 40%) ont eu une récurrence de la parasitémie à J 29.

Le taux de guérison à 28 jours a été plus élevé dans le groupe MALARONE que dans le groupe amodiaquine (95 % versus 53 %, p< 0,001).

Les résultats sur la durée et l'intensité de la fièvre ainsi que le temps de clairance du parasite ont été similaires dans les deux groupes.

- **Etude MALB 3006**

Cent huit enfants ont été inclus dans cette étude (56 dans le groupe MALARONE et 52 dans le groupe chloroquine).

Au cours de cette étude les investigateurs ont modifié le protocole de randomisation entraînant un biais dans les résultats (9 patients en échec sous chloroquine ont été ré-inclus dans le groupe MALARONE). Les résultats de cette étude ne sont donc présentés qu'à titre indicatif. Dans l'analyse en Per Protocole, 79% des patients du groupe MALARONE n'avaient plus de parasitémie après 28 jours de suivi *versus* 41% dans le groupe chloroquine ( $p=0.001$ ).

### 3.1.2. Etude chez l'enfant $\geq 11$ kg et $< 40$ kg

#### ➤ Etude 115-123

Cette étude non comparative avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de MALARONE.

Les patients recevaient MALARONE (sous forme 250 mg/100 mg) à raison d'environ 20 mg/kg d'atovaquone et d'environ 8 mg/kg de proguanil une fois par jour pendant 3 jours.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de guérison à 28 jours (patients présentant une disparition de la parasitémie sans recrudescence dans les 28 jours après le début du traitement).

Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient : le temps de clairance du parasite (PCT) et la durée de la fièvre (FCT).

Trente deux enfants ont été inclus dans l'étude. Tous les enfants inclus avaient entre 5 et 12 ans et pesaient plus de 10 kg.

- Résultats d'efficacité :

Tableau 3 : Efficacité antipaludique dans l'étude 115-213

Patients traités	Nombre de patients évaluables	Taux de guérison	PCT (heures) n=30		FCT (heures) n=28	
			médiane	moyenne	médiane	moyenne
32	26	100 %	48,0	46,8	59,0	63,9

#### ➤ Etude 115-131

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance de MALARONE *versus* halofantrine chez des enfants atteints d'accès palustre non compliqué.

MALARONE 250 mg/100 mg a été administré une fois par jour pendant 3 jours en fonction du poids des patients. L'halofantrine a été administrée en trois doses de 8 mg/kg espacées de 6 heures pendant 3 jours.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de guérison défini comme le pourcentage de patients chez lesquels la parasitémie avait été éliminée et chez lesquels il n'y a pas eu de récurrence pendant les 28 jours de suivi. Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient : le temps de clairance du parasite (PCT) et la durée de la fièvre (FCT).

Cent soixante huit patients répartis dans deux groupes ont été inclus. Ils avaient entre 3 et 12 ans et pesaient plus de 10 kg.

- Résultats d'efficacité

Tableau 4 : Taux de guérison dans l'étude 115-131

Groupe de traitement	Nombre de patients évaluables	Taux de guérison	IC à 95%
MALARONE® N=84	76/81	93,8	
Halofantrine N=84	75/83	90,4	[-4,8 – 11,8]

Tableau 5 : Temps de clairance du parasite (PCT) et durée de la fièvre (FCT) dans l'étude 115-131

Groupe de traitement	PCT (heures)			FCT (heures)		
	Nombre de patients	Médiane	IC 95%	Nombre de patients	Médiane	IC 95%
<b>MALARONE®</b>	83/84	64,5	[11,7 – 20,84]	68/84	29,8	[ -11,8 – 6,44]
<b>Halofantrine</b>	84/84	50,4		73/84	35,3	

L'efficacité de MALARONE a été comparable à celle de l'halofantrine dans le traitement de l'accès palustre non compliqué chez l'enfant.

### 3.2. Tolérance

➤ **Tolérance au cours des deux essais chez les enfants entre 5 et 11 kg**

Parmi les 156 enfants pesant de 5 à 11 kg atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum*, 21 (13%) ont eu au moins un effet indésirable potentiellement lié au traitement de l'étude. L'intensité de la majorité des événements indésirables a été considérée comme légère à modérée. Un seul patient a interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable considéré comme lié à la prise de MALARONE (MALB3006) : vomissements récurrents d'intensité modérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec MALARONE ont été des effets gastro-intestinaux, dont : diarrhée (n = 11 ; 7%), vomissements (n = 3 ; 2%), ulcération buccale (n = 1 ; 0,6%) et constipation (n = 1 ; 0,6%). Les autres effets indésirables ont été : éruption maculo-papuleuse (n=2 ; 1,3%), prurit (n=2 ; 1,3%), insomnie (n = 1 ; 0,6%) et toux (n = 1 ; 0,6%).

La fréquence des effets indésirables a été comparable entre MALARONE et les comparateurs (amodiaquine, chloroquine).

➤ **Tolérance au cours des deux essais chez les enfants entre 11 et 40 kg**

Dans les études 115-123 et 115-131 réalisées chez les enfants pesant entre 11 et 40 kg avec la forme de MALARONE 250 mg/ 100 mg indiqué chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été similaires aux événements rapportés chez des patients adultes : maux de tête, vomissements et douleurs abdominales, auxquels s'ajoutent toux et anorexie. Aucun décès n'a été rapporté ni aucun effet secondaire grave.

### 3.3. Conclusion

Chez l'enfant de 5 kg à 40 kg, l'efficacité de l'association atovaquone/proguanil a été évaluée dans quatre études cliniques, menée en zone d'endémie palustre chez des enfants atteints d'un paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*. MALARONE 62,5mg/25 mg a été utilisé chez les enfants de moins de 11 kg de poids corporel et MALARONE 250 mg/100 mg chez les enfants de plus de 11 kg et plus.

Le schéma d'administration comportait 1 prise unique par jour de 1 à 3 comprimés (en fonction du poids corporel).

Globalement, le taux de guérison<sup>1</sup> observé dans cette population pédiatrique (> 90 %) apparaît du même ordre que celui décrit chez l'adulte et avec les alternatives thérapeutiques (méfloquine, artéméthér/luméfantrine, halofantrine) recommandées dans la prise en charge actuelle.

Le profil de tolérance est conforme aux effets attendus et observés dans les études précédentes réalisées chez l'adulte.

<sup>1</sup> patients présentant une disparition de la parasitémie sans recrudescence dans les 28 jours après le début du traitement.

## 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'OMS<sup>2</sup>.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par les spécialités MALARONE est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux alternatives thérapeutiques recommandées dans la prise en charge actuelle (ASMR V).

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 4.3.1. Stratégie thérapeutique selon les recommandations de la SPILF 2007<sup>3</sup>

Les recommandations révisées en octobre 2007, émises par la SPILF, préconisent pour le traitement **d'une forme non compliquée de paludisme à *P. falciparum* en France** :

#### Chez l'adulte :

- en 1<sup>ère</sup> ligne : l'atavaquone-proguanil (MALARONE) ou l'artéméthyl-luméfantrine (RIAMET)
- en 2<sup>ème</sup> ligne : la quinine (QUINIMAX, QUININE LAFRAN) ou la mèfloquine (LARIAM)
- en 3<sup>ème</sup> ligne : l'halofantrine (si situation particulière, en milieu hospitalier avec surveillance ECG)

#### Chez l'enfant :

Les médicaments de première ligne du paludisme à *P. falciparum* non compliqué sont :

- la mèfloquine, souvent précédée d'un antiémétique de type dompéridone
- ou l'atavaquone-proguanil
- ou l'artéméthyl-luméfantrine

L'halofantrine, compte tenu de sa cardiotoxicité et du risque de rechute après une cure unique, est un traitement de seconde ligne, en dépit de sa présentation en suspension, commode chez l'enfant. Elle n'est indiquée qu'en cas de nécessité et sous le contrôle d'une équipe expérimentée.

La quinine orale, qui requiert une adhésion parfaite à un traitement de sept jours, est un médicament de seconde ligne.

Chez le nouveau-né symptomatique, le traitement est débuté par la quinine IV, puis relais par l'halofantrine.

<sup>2</sup> World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria.

<sup>3</sup> 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 ».

## Traitements oraux du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* de l'enfant en France

Molécule	Galénique	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emploi
Méfloquine	Lariam® Comprimés à 250 mg	25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg H0 et 10 mg/kg H12 ou 8 mg/kg H0, H8-8, H12-16	Une cure en un jour Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Intolérance digestive	Traitemen préalable de la fièvre Traitement antiémétique avant la prise orale Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Atovaquone-proguanil	Malarone® Comprimés adulte à 250 mg/100 mg Comprimés enfant à 62,5 mg / 25 mg	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5- $\leq$ 9 kg : 2 cps enfant / j 9- $\leq$ 11 kg : 3 cps enfant / j 11- $\leq$ 21 kg : 1 cp adulte / j 21- $\leq$ 31 kg : 2 cps adulte / j 31- $\leq$ 40 kg : 3 cps adulte / j $\geq$ 40 kg : 4 cps adulte / j	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant Durée de traitement Intolérance digestive	Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Artéméthyluméfantrine	Riamet® ou Coartem® Comprimés à 120 mg / 20 mg	6 prises orales à H0, H8-12, H24, H36, H48, H60 5- $\leq$ 15 kg : 1 cp / prise 15- $\leq$ 25 kg : 2 cps / prise 25- $\leq$ 35 kg : 3 cps / prise $\geq$ 35 kg : 4 cps / prise	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant Durée de traitement	Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Halofantrine	Halfan® Suspension à 100 mg / 5 mL Comprimés à 250 mg	1 <sup>ère</sup> cure : 24 mg/kg soit 8 mg/kg à H0, H6, H12 2 <sup>ème</sup> cure à J7 (si pratiquée, faire une dose réduite)	Galénique adaptée Tolérance digestive	Toxicité cardiaque Nécessité de 2 cures Modalités de la 2 <sup>ème</sup> cure mal connues	Respect strict des contre-indications ECG avant et sous traitement lors des 2 cures Ne pas redonner la prise orale si vomissement quel que soit le délai de survenue
Quinine orale	Quinimax® Comprimés à 500 et 125 mg Surquina® Comprimés à 250 mg	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Recul d'utilisation	Cinchonisme Risque d'intoxication Durée de traitement	Nécessité d'une compliance parfaite

Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés

Source : Recommandations SPILF, 2007.

### **Cas particuliers**

Voyageur revenant d'Amazonie (dont la Guyane), ou des zones frontalières entre la Thaïlande, le Myanmar, le Laos et le Cambodge : dans ces zones où le niveau de résistance à la méfloquine et à l'halofantrine est élevé, les alternatives thérapeutiques sont l'association atovaquone-proguanil, l'association artéméthyluméfantrine, ou la quinine associée à la doxycycline, 200 mg une fois par jour pendant 7 jours, ou à la clindamycine, 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours.

### **4.4. Population cible**

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

- les cas de paludisme importés : environ 4 400 cas en 2007 en France métropolitaine (en diminution de 16.5 % par rapport à 2006), avec 82% d'accès à *P. falciparum* dont plus de 110 sont graves avec en moyenne une vingtaine de décès par an depuis 2000<sup>4</sup>.
- les cas hors métropole : environ 3000 cas annuels de paludisme en Guyane Française en 2002 et 2003<sup>5</sup>, avec 75 % d'accès à *P. falciparum*<sup>6</sup>. La collectivité d'outre-mer départementale de Mayotte est également une zone d'endémie pour le paludisme avec 600 à 800 cas par an (2003-2005) dus à *P. falciparum* dans 90 % des cas.

<sup>4</sup> Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2008. BEH 2008 ; n°23-24/2006 du 28 juin 2008

<sup>5</sup> INVS. Surveillance épidémiologique du paludisme en Guyane. Février 2006

<sup>6</sup> Troisième Conférence de consensus sur le Paludisme en Guyane Cayenne – 4 et 5 octobre 2002

Les données nationales du CNRMI<sup>7</sup> font état d'une proportion de cas pédiatriques stable autour de 22 % entre 1997 et 2000 concernant le paludisme d'importation de l'enfant en France.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

##### **MALARONE 250/100 mg :**

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

##### **MALARONE 62,5/25 mg :**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

---

<sup>7</sup> O. Eloy, F.Brunel, C.Diebold et al. Paludisme d'importation de l'enfant. Expérience du centre hospitalier de Versailles (1997-2001). *Annales de Biologie Clinique*. Volume 61, Numéro 4, 449-53, Juillet 2003, *Pratique quotidienne*.