

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 janvier 2016

*praziquantel***BILTRICIDE 600 mg, comprimé pelliculé quadrisécable**

B/6 (CIP : 34009 325 138 1 9)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	P02BA01 (Antitrématodes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Infestations parasitaires par les trématodes dont: - bilharzioses: <i>Schistosoma haematobium</i>, <i>Schistosoma intercalatum</i>, <i>Schistosoma japonicum</i>, <i>Schistosoma mansoni</i>, - distomatoses: <i>Clonorchis sinensis</i>, <i>Opisthorchis viverrini</i>, <i>Paragonimus westermani</i>. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 07/12/1981 (procédure nationale); Rectificatifs le 04/07/2014 des rubriques 4.3 ; 4.4 ; 4.5 ; 4.6 et 4.8 du RCP.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	2015 P Produits antiparasitaires, insecticides et repellents P02 Antihelminthiques P02B Antitrématodes P02BA Quinolones dérivés et substances apparentées P02BA01 Praziquantel

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 13/10/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 8 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de BILTRICIDE était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Infestations parasitaires par les trématodes dont:

- bilharzioses: *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma intercalatum*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*,
- distomatoses: *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Paragonimus westermani*. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

03.3 Mises en garde et précautions d'emploi

« *Bilharziose en phase d'invasion* :

Le praziquantel est inactif sur les *Schistosomules* lors de la phase d'invasion. Par conséquent, le médicament n'est pas efficace en phase aiguë. De plus, l'utilisation du praziquantel lors de la phase aiguë de la schistosomiase peut être associée à des réactions paradoxales (réactions de type Jarisch-Herxheimer : réponse immunitaire inflammatoire soudaine, suspectée d'être causée par la libération d'antigènes schistosomiaux). Ces réactions peuvent entraîner une myocardite, une encéphalite et des complications pulmonaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. [...] »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

4.1.1 Bliharzioses urinaires (Cochrane de Kramer CV et al. (2014)¹)

Méthodologie

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature et méta-analyse, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différents médicaments dans le traitement des bilharzioses urinaires. Ont été inclus les essais cliniques contrôlés randomisés comparant un traitement anti-schistosome ou une association de traitements contre la bilharziose au placebo ou à l'absence de traitement. Les critères de jugement ont été notamment :

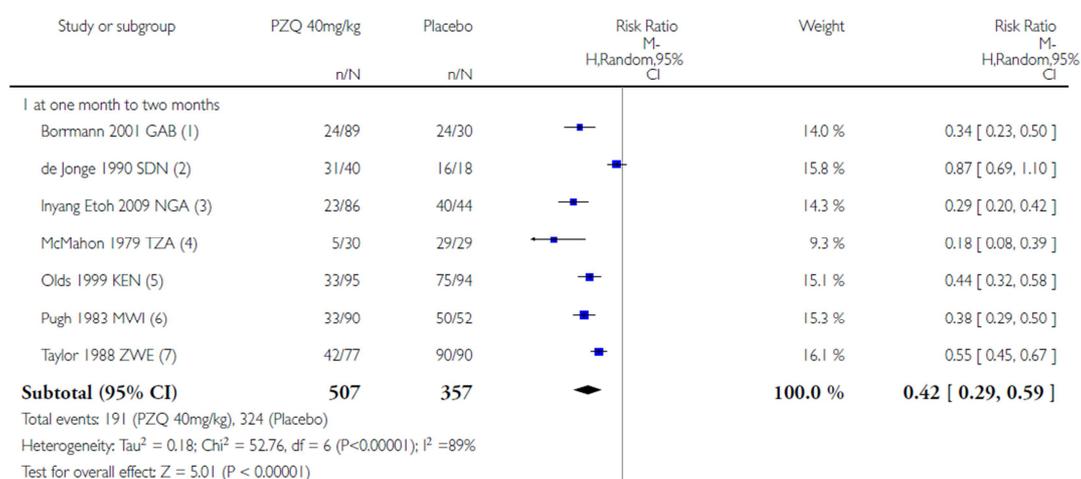
- Echec du traitement antiparasitaire, défini comme la présence, en continu, d'œufs de *S. haematobium* dans les urines 1 mois après l'administration du traitement.
- Pourcentage de réduction du nombre d'œufs de parasite par rapport à l'état initial.

Résultats

Ont été inclus 30 essais cliniques contrôlés randomisés (n=8 965 patients). Au total, 24 études étaient conduites chez des enfants en Afrique subsaharienne et 20 études évaluaient des patients de plus de 20 ans. A noter que 8 études ont été publiées depuis 2000. Dans toutes les études, l'infection à *S. haematobium* était diagnostiquée par la détection d'œufs ou de miracidiums dans les urines.

Cette méta-analyse a mis en évidence qu'un traitement par praziquantel administré à une dose unique de 40 mg/kg réduit significativement le risque d'échec d'environ 60%, un à deux mois après l'administration du traitement, comparativement au placebo (RR=0,42 IC_{95%}[0,29 ; 0,59] I²=87% (N=7 études, n= 864 patients). La hétérogénéité statistique retrouvée n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la fiabilité des estimations étant donné que les intervalles de confiance se chevauchent (cf. figure 1 ci-dessous).

Figure 1. Forest-plot pour l'échec du traitement antiparasitaire 1 à 2 mois après l'administration du praziquantel vs. placebo (critère principal)



¹ Kramer CV, Zhang F, Sinclair D, et al. Drugs for treating urinary schistosomiasis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 6;8:CD000053..

Sept essais cliniques, représentant un total de 867 patients, rapportaient des données sur le nombre moyen d'œufs de parasite présents dans 10 ml d'urine à l'état initial, et 1 à 2 mois après une dose unique de praziquantel à 40 mg/kg ou de placebo. Cependant, les données n'étaient interprétables que pour 6 études représentant un total de 678 patients.

Le nombre moyen d'œufs de parasite était réduit de plus de 95% un à deux mois après l'administration du praziquantel dans 5 des essais cliniques, et de 75% dans le dernier essai. En revanche, chez les patients recevant le placebo, il était observé, selon les études, une réduction de 53% jusqu'à une augmentation de 115%.

Le niveau de preuve pour ces critères jugement a été considéré comme élevé pour les auteurs.

Conclusion

Cette méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés dans l'indication bilharziose urinaire à *S. haematobium* montre qu'un traitement par praziquantel administré en une dose unique de 40 mg/kg permet, un à deux mois après l'administration du traitement :

- de réduire significativement le risque d'échec d'environ 60% comparé au placebo (RR=0,42 IC_{95%} [0,29 ; 0,59], 7 études, 864 patients) ;
- de réduire le nombre moyen d'œufs de parasite de plus de 95%

4.1.2 Bilharzioses intestinales (Cochrane de Danso-Appiah A et al (2013)).²

Méthodologie

Cette d'une revue systématique de la littérature et méta-analyse avait comme objectif d'évaluer les effets des traitements antiparasitaires, administrés seul ou en association, pour traiter les infections à *S. mansoni*. Ont été inclus les essais cliniques contrôlés randomisés évaluant l'effet d'un traitement antiparasitaire dans le cadre d'une infection à *S. mansoni*, administré seul ou en association, comparativement au placebo ou à un autre traitement antiparasitaire, ou comparant différentes doses du même traitement antiparasitaire.

Les critères de jugement ont été principalement :

- Echec au traitement antiparasitaire, défini par la présence d'œufs de *S. mansoni* dans les selles chez les patients traités (suivi : jusqu'à un mois).
- Pourcentage de réduction du nombre d'œufs dans les selles après traitement (suivi : jusqu'à 12 mois).

Résultats

Au total, 52 études représentant 10 269 patients ont été incluses dans la méta-analyse. La qualité méthodologique de ces études a été de faible à modérée. Les études étaient conduites en Afrique (n=36), en Amérique du sud (n=15) et au Moyen-Orient (n=1).

Parmi les 52 études incluses dans la méta-analyse, 19 études évaluaient le praziquantel : 4 comparaient le praziquantel au placebo et 17 comparaient différentes doses quotidiennes de praziquantel à la dose standard de 40 mg/kg/jour.

Un traitement par praziquantel à la dose unique de 40 mg/kg/jour permet d'obtenir une guérison parasitologique chez 57% à 82% des patients alors que chez les patients recevant le placebo, la quasi-totalité continue à excréter des œufs après 1 à 2 mois (RR=3,13, IC_{95%} [1,03 ; 9,53], 2 études, 414 patients). Le niveau de preuve pour cette comparaison a été rétrogradé du fait des doutes sur la transposabilité des résultats aux systèmes de soins à faibles ressources. Il convient de noter que la borne péjorative de l'intervalle de confiance est proche à l'absence d'effet. Par ailleurs, seulement deux études ont été incluses dans cette comparaison, dont une ancienne et à très faibles effectifs.

² Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD000528.

En revanche, aucune des études comparant le praziquantel à la dose de 40 mg/kg/jour au placebo, n'a présenté des résultats sur le pourcentage de réduction du nombre d'œufs dans les selles après traitement.

Conclusion

Cette méta-analyse a montré qu'un traitement par praziquantel à la dose de 40 mg/kg/jour permet d'obtenir une guérison parasitologique chez 57% à 82% des patients avec une infection à *S. mansoni*, alors que chez les patients recevant le placebo, la majorité continue à excréter des œufs après 1 à 2 mois.

- ▶ **L'ensemble de ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.**

04.2 Tolérance

4.2.1 Données issues des études cliniques

4.2.1.1 Cochrane de Kramer et al. (2014)

Parmi les 9 études évaluant le praziquantel à la dose de 40 mg/kg/jour, 6 études avaient des résultats en termes de tolérance. De façon générale, les événements indésirables étaient surveillés dans les premiers jours suivants l'administration du traitement. Seulement 2 études ont décrit le nombre d'événements indésirables rapportés : celui-ci était faible. Les autres études ont uniquement donné une description narrative de la tolérance des patients dans l'étude, en indiquant que « les traitements étaient bien tolérés ».

4.2.1.2 Cochrane de Danso-Appiah et al. (2013)

Dans les 7 études évaluant le praziquantel à différentes doses versus placebo, représentant un total de 1 255 patients, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. Les patients traités par praziquantel ont plus fréquemment présenté des vertiges transitoires et des douleurs abdominales, effets connus du traitement.

4.2.1.3 Données issues de la pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2010 au 30 avril 2015).

Au cours de cette période, les risques importants suivants ont été identifiés :

- Atteintes oculaires irréversibles chez des patients souffrant de cysticercose oculaire ;
- Manque d'efficacité et réactions paradoxales telles que les myocardites, encéphalites et atteintes pulmonaires et lors du traitement de la phase aiguë de la schistosomose ;
- Réactions de type Jarisch-Herxheimer ;
- Convulsions.

▶ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ».

Celles-ci concernent principalement les sections suivantes :

- 4.3 *Contre-indications* : ajout d'une contre-indication pour la co-administration avec la rifampicine et suppression de la contre-indication en cas de grossesse et d'allaitement ;
- 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* : ajout d'une précision en termes de précautions d'emploi sur les réactions paradoxales en cas d'utilisation du praziquantel pendant la phase aiguë de l'infection ; suppression de la mise en garde concernant

l'utilisation du praziquantel au cours des trois derniers mois de grossesse, ajout d'une précision en termes de précaution d'emploi sur les patients avec une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, ou une bilharziose hépatosplénique ;

- 4.8 *Effets indésirables* : la façon de présenter les effets indésirables a été modifiée ; Mise à jour des réactions indésirables de fréquence indéterminée suivantes: ajout de l'éosinophilie, et des étourdissements et suppression des arthralgies.

► **Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.**

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2015), BILTRICIDE n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique^{3,4,5}

Les données acquises de la science sur les bilharzioses et les distomatoses et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Le traitement antibilharzien fait appel au praziquantel, efficace dans les 5 formes de bilharzioses humaines, y compris dans les formes associées. Il a une activité contre les parasites sous leur forme de vers adultes des espèces *S. mansoni*, *S. intercalatum* et *S. japonicum*. Il s'agit de la seule molécule active sur les formes adultes de *Schistosoma haematobium* disponible en France. Le praziquantel est inactif sur les *Schistosomules* lors de la phase d'invasion. Par conséquent, le médicament n'est pas efficace en phase aiguë. De plus, l'utilisation du praziquantel lors de la phase aiguë de la schistosomiase peut être associée à des réactions paradoxales (réactions de type Jarisch-Herxheimer : réponse immunitaire inflammatoire soudaine, suspectée d'être causée par la libération d'antigènes schistosomiaux). Ces réactions peuvent entraîner une myocardite, une encéphalite et des complications pulmonaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Une consultation clinique est recommandée au minimum 10 à 15 jours après l'administration du traitement, puis à 3 mois, 6 mois et 1 an, temps de réalisation d'un bilan pour confirmer la guérison. En cas de complication, un suivi plus rapproché peut être proposé sur avis spécialisé.

Le praziquantel a renouvelé le traitement de la plupart des distomatoses. La guérison parasitologique est possible dans la quasi-totalité des cas (sauf celui de la fasciolose à *Fasciola hepatica*), sans effets indésirables notables, mais le traitement doit être poursuivi pendant quelques jours pour le traitement des infestations à *Paragonimus*.

► **Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 septembre 2010, la place de BILTRICIDE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.**

³ Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Avis relatif au dépistage et au traitement des infections à *Schistosoma haematobium*. Mai 2014.

⁴ HAS. Guide – Affection de longue durée – Bilharziose compliquée. Octobre 2007. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_609559/fr/ald-n4-bilharziose-compliquee

⁵ OMS. Report of the WHO Expert Consultation on Foodborne Trematode Infections and Taeniasis/Cysticercosis. Octobre 2009. Disponible sur :

http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/WHO_HTM_NTD_PCT_2011.3.pdf?ua=1

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les infestations parasitaires par les trématodes, dont font partie les bilharzioses et les distomatoses, sont des pathologies qui peuvent être graves si elles ne sont pas traitées opportunément. Elles peuvent être à l'origine de complications sévères, et pour les formes traitées tardivement, en particulier chez les sujets originaires de zones d'endémie qui sont infectés massivement et de façon répétée, elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

► Il n'existe pas d'alternatives ayant l'AMM en France pour les infections par trématodes faisant partie des indications de BILTRICIDE.

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

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

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

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