



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2016

atovaquone proguanil (chlorhydrate de)

MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

B/12 (CIP : 34009 344 298 0 4)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	P01BB51 (Antipaludéens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale
Indications concernées	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 28/08/1997 Rectificatifs des 1er juillet 2015 et 24 mai 2016 (cf. 04.2 et annexe).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 P P01 P01B P01BB P01BB51	Antiparasitaires, insecticides Anti protozoaires Antipaludéens Biguanides proguanil en association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité MALARONE réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 14 février 2012. Seule l'indication suivante faisant l'objet d'un remboursement en ville est réévaluée : «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.» (avis du 19 mars 2008). L'indication «Traitement de l'accès palustre simple (non compliqué) à *Plasmodium falciparum*» inscrite aux collectivités uniquement n'est pas concernée par cette réévaluation.

Dans son dernier avis de renouvellement du 1^{er} février 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de MALARONE restait important dans le 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.

Par ailleurs, la Commission a rendu un avis favorable à l'inscription de la MALARONE 62,5 mg/25 mg enfant sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans cette même indication (avis du 19 mars 2008), mais celle-ci n'est pas encore inscrite.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

- **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...)**».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2009 au 31 décembre 2012). Durant cette période, plusieurs signaux ont été identifiés :

- EI identifiés et sous surveillance n'ayant pas conduit à une modification du RCP :
Thrombocytopénie , anémie hémolytique, troubles psychotiques, augmentation de l'activité convulsive, troubles oculaires incluant des troubles de l'accommodation, troubles cardiaques incluant une prolongation de l'espace QT, pneumopathie, dyspnée, hépatite auto-immune, psoriasis, éruption cutanée due au médicament incluant éosinophilie et symptômes systémiques, photosensibilité, rhabdomyolyse, grossesse, interaction avec l'étoposide, frissons, asthénie / fatigue, œdème périphérique, durée de traitement supérieure à 28 jours.
- EI identifié et intégré dans le RCP : Hallucinations

► Depuis la dernière soumission à la Commission, et suite à l'évaluation des données des PSUR, des modifications de RCP ont été réalisées le 1^{er} juillet 2015 et ont notamment impacté les rubriques suivantes :

- « 4.4 Mise en garde et précautions d'emploi » : ajout d'une référence aux réactions allergiques sévères, ajout d'une mise en garde sur le syndrome de DRESS, ajout d'une mention pour les personnes exposées à *Plasmodium vivax et ovale*.
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout d'effets indésirables dans les classes «Troubles psychiatriques», «Troubles cardiaques» et «Affections de la peau et du tissu sous-cutané», modification de la fréquence des hallucinations, ajout du syndrome de DRESS et ajout de plusieurs autres effets indésirables.

Le tableau présentant l'ensemble des modifications ayant impactées le RCP depuis la dernière évaluation par la commission est fourni en annexe.

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Eté 2016), MALARONE a fait l'objet de 155 010 prescriptions. Cependant, ces données ne permettent pas de différencier les différents types d'indications des prescriptions (curatives ou préventives).

04.4 Stratégie thérapeutique

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

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} février 2012, la place de MALARONE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Recommandations publiées chaque année de l'Institut National de Veille Sanitaire (www.invs.sante.fr), sous l'égide du Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France, devenu le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire hors série 31 mai 2016. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016

² Voyages internationaux et santé. www.who.int/ith/fr . OMS 2015

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 1^{er} février 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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.

- ▮ Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est une maladie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirable de MALARONE est important.
- ▮ Dans cette indication, MALARONE est utilisé en tant que traitement préventif.
- ▮ MALARONE est un des médicaments recommandés en première intention pour la prévention du paludisme chez les voyageurs qui se rendent dans les zones de prévalence élevée de résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine (type C selon l'OMS).
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses dans cette indication, notamment la méfloquine et la doxycycline.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MALARONE reste important dans cette 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 le traitement prophylactique du paludisme des sujets de Guyane non résidents des zones impaludées effectuant un séjour unique ou occasionnel de moins de 3 mois en zone d'endémie palustre.

Par ailleurs, la Commission renouvelle son avis favorable à l'inscription de MALARONE 62,5 mg/25 mg enfant (actuellement inscrite uniquement aux collectivités) dans les mêmes conditions que la MALARONE adulte (cf avis du 19 mars 2008).

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

▮ **Conditionnement**

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

Tableau face-face des modifications du RCP de la spécialité MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Le bénéfice de ce médicament n'est pas établi dans le traitement de l'accès pernicieux, ni dans les formes sévères ou compliquées telles que hyperparasitémie, œdème pulmonaire ou insuffisance rénale. En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise de Malarone une nouvelle dose doit être administrée. En cas de diarrhée, la posologie habituelle est préconisée. En cas de diarrhée ou de vomissement, l'absorption de l'atovaquone peut être réduite ; néanmoins, les essais cliniques étudiant Malarone en prophylaxie n'ont pas détecté d'échecs de la prophylaxie chez les sujets dont les troubles digestifs ne les ont pas conduits à abandonner l'étude. En pratique, il doit être fortement recommandé aux patients d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire...). Chez les patients souffrant d'un accès de paludisme aigu et présentant des diarrhées importantes, ou des vomissements, il est préférable, d'avoir recours à un autre traitement antipaludique. Si un traitement par Malarone est néanmoins instauré, l'état clinique et la parasitémie devront être étroitement surveillés. La réapparition d'un accès palustre par recrudescence de la parasitémie à <i>Plasmodium falciparum</i> après un traitement initial bien conduit par Malarone, de même qu'un échec de la prophylaxie, doivent faire évoquer une résistance du plasmodium et impose le recours à un autre antipaludique schizonticide pour traiter l'accès. Malarone s'est montré inactif sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de <i>Plasmodium vivax</i>. La chimioprophylaxie par Malarone ne prévient pas la survenue d'un accès de reviviscence à <i>Plasmodium vivax</i> ou <i>Plasmodium</i>	Le bénéfice de ce médicament n'est pas établi dans le traitement de l'accès pernicieux, ni dans les formes sévères ou compliquées telles que hyperparasitémie, œdème pulmonaire ou insuffisance rénale. En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit une prise de Malarone d'atovaquone-proguanil une nouvelle dose doit être administrée. En cas de diarrhée, la posologie habituelle est préconisée. En cas de diarrhée ou de vomissement, l'absorption de l'atovaquone peut être réduite ; néanmoins, les essais cliniques étudiant Malarone d'atovaquone-proguanil en prophylaxie n'ont pas détecté d'échecs de la prophylaxie chez les sujets dont les troubles digestifs ne les ont pas conduits à abandonner l'étude. En pratique, il doit être fortement recommandé aux patients d'utiliser des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire...). Chez les patients souffrant d'un accès de paludisme aigu et présentant des diarrhées importantes, ou des vomissements, il est préférable, d'avoir recours à un autre traitement antipaludique. Si un traitement par Malarone atovaquone-proguanil est néanmoins instauré, l'état clinique et la parasitémie devront être étroitement surveillés. Occasionnellement, des réactions allergiques sévères notamment des œdèmes de Quincke et des chocs anaphylactiques ont été rapportées chez des patients prenant atovaquone-proguanil (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réactions allergiques graves, Malarone devra être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être initié. La réapparition d'un accès palustre par recrudescence de la parasitémie à <i>Plasmodium falciparum</i> après un traitement initial bien conduit par Malarone atovaquone-proguanil, de même qu'un échec de la chimioprophylaxie, doivent faire évoquer une résistance du plasmodium et impose le recours à un autre antipaludique schizonticide pour traiter l'accès.

Tableau face-face des modifications du RCP de la spécialité MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

ovale. L'expérimentation <i>in vivo</i> chez l'homme suggère une activité de Malarone sur les formes intrahépatiques de <i>Plasmodium falciparum</i>. Ces données permettent de préconiser l'arrêt du traitement prophylactique dès le 7^{ème} jour après avoir quitté la zone d'endémie. Il conviendra néanmoins, devant l'apparition de symptômes tels que fièvre, frissons, céphalée, troubles digestifs, douleurs abdominales, myalgies dans les jours ou semaines suivants, d'évoquer la possibilité d'une recrudescence à <i>Plasmodium falciparum</i> avant tout.	Malarone Atovaquone-proguanil s'est montré inactif sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques de <i>Plasmodium vivax</i>. La survenue d'une reviviscence est arrivée généralement lors de paludisme à <i>Plasmodium vivax</i> traité par atovaquone-proguanil en monothérapie. Les voyageurs ayant une exposition importante à <i>Plasmodium vivax</i> ou à <i>Plasmodium ovale</i>, et ceux qui développent un paludisme suite à l'exposition à l'un de ces parasites auront besoin d'un traitement supplémentaire avec un médicament agissant activement contre les formes hypnozoïtes intrahépatiques. La chimioprophylaxie par Malarone atovaquone-proguanil ne prévient pas la survenue d'un accès de reviviscence à <i>Plasmodium vivax</i> ou <i>Plasmodium ovale</i>. L'expérimentation <i>in vivo</i> chez l'homme suggère une activité d'e-Malarone atovaquone-proguanil sur les formes intrahépatiques de <i>Plasmodium falciparum</i>. Ces données permettent de préconiser l'arrêt du traitement prophylactique dès le 7^{ème} jour après avoir quitté la zone d'endémie. Il conviendra néanmoins, devant l'apparition de symptômes tels que fièvre, frissons, céphalée, troubles digestifs, douleurs abdominales, myalgies dans les jours ou semaines suivants, d'évoquer la possibilité d'une recrudescence à <i>Plasmodium falciparum</i> avant tout. La survenue d'un exanthème maculo-papuleux fébrile associé à des symptômes systémiques (atteinte hépatique, pulmonaire, rénale, éosinophilie...) doit faire craindre une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes (Syndrome de DRESS) et impose l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8)
4.8 Effets indésirables	4.8. Effets indésirables
	Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques de l'atovaquone-proguanil dans le traitement du paludisme ont été des douleurs abdominales, des céphalées, de l'anorexie, des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la toux. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportées lors des essais cliniques de l'atovaquone-proguanil pour la prophylaxie du paludisme, ont été des céphalées, des douleurs abdominales et des diarrhées. Le tableau ci-après résume les effets indésirables rapportés avec une

Tableau face-face des modifications du RCP de la spécialité MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Les effets indésirables sont listés ci-après par système-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1000 et < 1/100), rare (≥1/10 000 et <1/1000), très rare (<1/10 000). Les effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents ont été déterminés à partir des essais cliniques. Les effets indésirables de fréquence "non connue" sont les effets dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles. Les effets indésirables de chacun des composants de l'association atovaquone/proguanil pris individuellement peuvent être attendus avec Malarone. Aux doses utilisées pour le traitement et la prophylaxie du paludisme, les effets indésirables de Malarone sont généralement d'intensité légère et de durée limitée. Il n'y a aucune évidence de toxicité additionnelle suite à la co-administration de l'atovaquone et du proguanil. Les évènements indésirables rapportés sont résumés comme suit : <u>Affections hématologiques et du système lymphatique :</u> Fréquent : anémie, neutropénie rapportées avec l'atovaquone. Non connu : pancytopénie avec notamment anémie mégaloblastique chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère traités par proguanil. <u>Affections du système immunitaire :</u> Peu fréquent : urticaire. Non connu : œdème de Quincke, choc anaphylactique.	relation causale suspectée (au moins possible) avec le traitement par atovaquone-proguanil, issus des études cliniques et de la notification spontanée post-commercialisation. Les effets indésirables sont listés ci-après par système-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1000 et < 1/100), rare (≥1/10 000 et <1/1000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (effets dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) Les effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents ont été déterminés à partir des essais cliniques. Les effets indésirables de fréquence "non connue" sont les effets dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles. Les effets indésirables de chacun des composants de l'association atovaquone/proguanil pris individuellement peuvent être attendus avec Malarone. Aux doses utilisées pour le traitement et la prophylaxie du paludisme, les effets indésirables de Malarone sont généralement d'intensité légère et de durée limitée. Il n'y a aucune évidence de toxicité additionnelle suite à la co-administration de l'atovaquone et du proguanil. Il y a peu de données de sécurité à long terme chez l'enfant. En particulier les effets à long terme d'atovaquone-proguanil sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. Les évènements indésirables rapportés sont résumés comme suit : <table><tr><th>Système- Organe</th><th>Très fréquent</th><th>Fréquent</th><th>Peu fréquent</th><th>Rare</th><th>Indéterminé</th></tr><tr><td>Affections hématolog iques et du système lymphatiq ue</td><td></td><td>Anémie Neutropénie rapportées avec l'atovaquone</td><td></td><td></td><td>Pancytopén avec notamment anémie mégaloblast chez patients a une insuffisa rénale sév traités proguanil.</td></tr><tr><td>Affections</td><td></td><td>Réactions</td><td></td><td></td><td>Œdème</td></tr></table>	Système- Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé	Affections hématolog iques et du système lymphatiq ue		Anémie Neutropénie rapportées avec l'atovaquone			Pancytopén avec notamment anémie mégaloblast chez patients a une insuffisa rénale sév traités proguanil.	Affections		Réactions			Œdème
Système- Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé														
Affections hématolog iques et du système lymphatiq ue		Anémie Neutropénie rapportées avec l'atovaquone			Pancytopén avec notamment anémie mégaloblast chez patients a une insuffisa rénale sév traités proguanil.														
Affections		Réactions			Œdème														

Tableau face-face des modifications du RCP de la spécialité MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u> Fréquent : hyponatrémie plus spécifiquement attribuée à l'atovaquone, anorexie. Peu fréquent : hyperamylasémie observée avec l'atovaquone. <u>Affections du système nerveux :</u> Très fréquent : céphalées. Fréquent : sensations vertigineuses. <u>Affections gastro-intestinales :</u> Très fréquent : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées. Peu fréquent : stomatite. Non connu : ulcérations buccales plus spécifiquement attribuées au proguanil. <u>Affections hépatobiliaires :</u> Fréquent : élévation des enzymes hépatiques. Non connu : hépatite souvent associée à des manifestations d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie) plus spécifiquement attribuées à la présence de proguanil. <u>Affections de la peau et du tissu sous - cutané :</u> Fréquent : éruptions cutanées, prurit. Peu fréquent : dépigmentation ou chute des cheveux rapportée avec le	du système immunitaire		allergiques Urticaire			Quincke ³ Ch anaphylactique (voir rubric 4.4). Vascularite ³
	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyponatrémie — plus spécifiquement attribuée à l'atovaquone Anorexie	Hyperamylasémie Observée avec l'atovaquone		
	Troubles psychiatriques		Rêves anormaux dépression	Anxiété	Hallucinations ⁴	Attaque panique Pleu Cauchemars
	Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnies Sensations vertigineuses			Crises convulsives
	Affections cardiaques			Palpitations		Tachycardie
	Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements diarrhées douleurs abdominales		Stomatite		Intolérance gastrique ³ Ulcérations buccales ³ plus spécifiquement attribuées au proguanil
	Affections hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques ³			Hépatite souvent associée à des manifestations d'hypersensibilité ³ (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie) plus spécifiquement attribuées au proguanil Cholestase ³

Tableau face-face des modifications du RCP de la spécialité MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

proguanil. Non connue : vascularite cutanée. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> Fréquent : fièvre plus spécifiquement attribuée à l'atovaquone. <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</u> Fréquent : toux.	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée Prurit	Dépigmentation ou Chute des cheveux Rapportée avec le proguanil Urticaire		Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome DRESS ⁵ Erythème polymorphe Vésicules Décollement cutané Réactions photosensibilisantes Vascularite cutanée
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre plus spécifiquement attribuée à l'atovaquone			
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux			
	¹ Fréquence issue de la spécialité atovaquone. Les patients ayant participé aux essais cliniques sur l'atovaquone ont reçu des doses plus élevées et ont souvent présenté des complications liées à une infection avancée par le VIH. Ces événements n'ont pas été observés ou ont été observés à une fréquence plus faible lors des essais cliniques avec l'atovaquone-proguanil. ² Observé lors de la notification spontanée post-commercialisation ; la fréquence est donc indéterminée. ³ Observé avec le proguanil. ⁴ Fréquence calculée sur les données des essais cliniques d'atovaquone-proguanil. ⁵ Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome de DRESS) ont été exceptionnellement rapportées (voir rubrique 4.4). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport					

Tableau face-face des modifications du RCP de la spécialité MALARONE 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé

	bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr
--	--