



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 février 2017

### *chlorhydrate de méfloquine*

#### LARIAM 250 mg, comprimé sécable

Boîte de 8, plaquette thermoformée (CIP : 34009 339 616 8 8)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	<b>P01BC02 (Antipaludéens)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Prophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimio-résistant (pays du groupe 3). Seule l'indication suivante fait l'objet d'un renouvellement d'inscription : 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. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 17/05/1985 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 P Antiparasitaires, insecticides P01 Antiprotozoaires P01B Antipaludéens P01BC Méthanol quinoléine P01BC02 Mefloquine

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14/02/2012.

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<sup>er</sup> 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.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « **Prophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimiorésistant (pays du groupe 3).**
- Traitement des accès simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4-quinoléines (chloroquine).

Remarque : en cas de vomissements itératifs, d'accès compliqués, graves ou perniciox, un traitement antipaludique par voie parentérale est nécessaire.

Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances. »

## 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 couvrant la période du 01/05/2010 au 31/03/2016 :

- Une analyse des données recueillies en post-marketing (PSUR/PBRER), au niveau international et au niveau national.
- Les événements ayant fait l'objet d'un suivi spécifique.
- Les actions prises pour des mesures de tolérance.
- Une synthèse du Plan de Gestion des Risques (PGR) en vigueur pour LARIAM.

Au cours de cette période, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le LARIAM ont été les affections psychiatriques (anxiété et dépression) et les affections du système nerveux (céphalées, convulsions et vertiges). Ces affections représentaient également les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté en France pendant la période concernée.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP (17 juin 2013, 22 octobre 2014, 17 avril 2015) ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ».

En 2013, l'information sur le profil de risque de LARIAM a été actualisée dans le cadre d'une procédure d'évaluation européenne des données de pharmacovigilance, en renforçant notamment les informations concernant les troubles neuropsychiatriques. Une lettre aux professionnels concernés a été adressée par le laboratoire Roche en accord avec l'ANSM<sup>1</sup> :

- pour rappeler certains éléments importants du profil de sécurité de la méfloquine,
- pour attirer l'attention sur les principales modifications apportées au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),
- pour signaler la mise à disposition d'une brochure destinée aux professionnels de santé ainsi qu'une carte de surveillance patient destinée à être remise par le pharmacien lors de la délivrance du médicament et visant à minimiser le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques.

L'apparition sous traitement de symptômes neuropsychiatriques tels qu'une anxiété, une paranoïa, une dépression, des hallucinations ou une psychose, ou des symptômes psychiatriques tels que des cauchemars, une anxiété aiguë, une dépression, une agitation ou une confusion mentale, doit conduire à l'interruption immédiate de cette prophylaxie et à une consultation médicale. Le voyageur doit être informé de la survenue possible de ces effets secondaires.

---

<sup>1</sup> <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/LARIAM-R-mefloquine-actualisation-du-profil-de-tolerance-Information-importante-de-Pharmacovigilance-Lettre-aux-professionnels-de-sante%20>

#### ► Plan de gestion des risques (PGR)

Le profil de sécurité de LARIAM est établi comme suit (PGR V3.0 du 06 Novembre 2014) :

##### ➤ Risques importants identifiés:

- Effets indésirables neuropsychiatriques
- Troubles de la vision
- Toxicité hépatique
- Toxicité pulmonaire
- Anaphylaxie et hypersensibilité
- Événements cardio-vasculaires
- Agranulocytose et anémie aplasique
- Fièvre bilieuse hémoglobinurique

##### ➤ Risques importants potentiels :

- Probabilité plus élevée de l'apparition des effets indésirables neuropsychiatriques chez les femmes et les patients avec faible indice de masse corporelle (IMC)
- Probabilité plus élevée de l'apparition des effets indésirables neuropsychiatriques chez les patients avec un polymorphisme MDR1/ABCB1
- Rhabdomyolyse
- Syndrome néphrotique
- Hypoglycémie

**Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité et de tolérance connu pour cette spécialité.**

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile automne 2016), LARIAM a fait l'objet de 15 445 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données. Par ailleurs, ces données ne permettent pas de différencier les différents types d'indications des prescriptions (curatives ou préventives).

Selon les données du GERS, 36 890 boîtes de 8 comprimés de LARIAM 250 mg ont été vendues en officines de ville en 2015. Sur la même période 13 048 unités (soit 1 631 boîtes de 8 comprimés) de LARIAM 250 mg ont été vendues à l'hôpital. Comme l'utilisation en curatif est réalisée principalement dans le cadre d'une hospitalisation, ces données indiquent que LARIAM 250 mg est principalement prescrit en prophylaxie.

Au cours de l'année 2015, 673 boîtes de 8 comprimés de LARIAM 250 mg ont été vendues dans les DOM-TOM<sup>2</sup>.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prévention du paludisme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>3,4</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1<sup>er</sup> février 2012, la place de LARIAM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>2</sup> Information fournie par le laboratoire Roche.

<sup>3</sup> Recommandations publiées chaque année de l'Institut National de Veille Sanitaire ([www.invs.sante.fr](http://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 Epidémiologique Hebdomadaire hors série 31 mai 2016. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016

<sup>4</sup> Voyages internationaux et santé. [www.who.int/ith/fr](http://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<sup>er</sup> 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.
- ▶ Dans cette indication, LARIAM est utilisé en tant que traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirable de LARIAM est important, sous réserve des contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi.
- ▶ LARIAM 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). L'attention doit être attirée sur le risque de survenue au cours de l'administration prophylactique de la méfloquine de symptômes neuropsychiatriques tels qu'une anxiété, une paranoïa, une dépression, des hallucinations ou une psychose, ou des symptômes psychiatriques tels que des cauchemars, une anxiété aiguë, une dépression, une agitation ou une confusion mentale, qui imposent l'arrêt du traitement et une consultation médicale. Le voyageur doit être informé de la survenue possible de ces effets secondaires. (cf. RCP).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses dans cette indication, notamment l'atovaquone-proguanil et la doxycycline.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LARIAM 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.**

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

**▶ Conditionnement :**

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