

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 juillet 2014

PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 364 414 6 0)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS France

DCI	sulfate d'hydroxychloroquine
Code ATC (2014)	P01BA02 (antipaludéens de synthèse)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux discoïde, Lupus érythémateux subaigu, Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques, Prévention des lucites. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	Date initiale (nationale) : 27 mai 2004
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.

Classement ATC	2014 P : antiparasitaires, insecticides P01 : antiprotozoaires P01B : antipaludéens P01BA : aminoquinoléines P01BA02 : hydroxychloroquine
----------------	--

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 31/12/2009 par avis publié au JO du 20/11/2009.

Lors du dernier renouvellement d'inscription le 22 juillet 2009, la Commission avait attribué un SMR important à cette spécialité dans toutes des indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde,
Lupus érythémateux discoïde,
Lupus érythémateux subaigu,
Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques,
Prévention des lucites. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

N'ont été prises en compte que les études pertinentes permettant d'apprécier l'efficacité et/ou la place dans la stratégie de l'hydroxychloroquine dans ses indications AMM et publiées après le dernier avis de la Commission du 22 juillet 2009.

4.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

Données fournies par le laboratoire :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité notamment les résultats de 3 études évaluant des stratégies thérapeutiques dont l'objectif n'était donc pas d'évaluer l'efficacité d'une molécule en particulier mais d'évaluer des attitudes thérapeutiques (combinaison de traitement, traitement séquentiel,...).

Etude Moreland LW et al. (2012)¹

Cette étude (Treatment of Early Rheumatoid Arthritis - TEAR) contrôlée, randomisée en double aveugle avait pour objectif de déterminer s'il était préférable de traiter de manière « agressive » tous les patients ayant une PR débutante sévère avec une combinaison de traitements ou d'utiliser en 1^{ère} intention le méthotrexate (MTX) en monothérapie puis des stratégies d'addition. Elle avait aussi pour objectif de comparer l'association MTX+ anti-TNF (étanercept) à la trithérapie par des traitements de fond classiques (MTX, sulfasalazine (SSZ) et hydroxychloroquine (HCQ)).

Au total, 755 patients ont été randomisés en 4 groupes pour recevoir :

- un traitement agressif d'emblée (n=376) par étanercept + MTX ou trithérapie MTX+SSZ+HCQ (244 patients ont été traités par étanercept 50 mg par semaine + MTX jusqu'à 20 mg/semaine et 132 par trithérapie MTX+SSZ+HCQ) ou
- une escalade thérapeutique (n = 379) commençant par le MTX en monothérapie puis en cas de DAS 28-ESR à S24 $\geq 3,2$ l'ajout soit de l'étanercept (255) soit de SSZ+HCQ (124).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation du DAS28-ESR entre les semaines 48 et 102. L'analyse a été réalisée en ITT.

A l'inclusion les caractéristiques des 4 groupes étaient comparables (durée moyenne d'évolution de la PR 3 à 4 mois, DAS28-ESR de $5,8 \pm 1,1$). Au total 67,9% des patients ont terminé les 2 ans de l'étude (pas de différence statistique entre les groupes en termes de pourcentage d'arrêt de traitement) soit 32,9% de pourcentage d'arrêt de traitement (versus 10% attendu utilisé pour le calcul du nombre de sujets nécessaires). La principale raison d'arrêt de traitement était la décision du patient (100, 42%), l'impression d'inefficacité (n= 31), perdu de vue/raison non spécifiée (n = 29).

A S24 (début de l'escalade thérapeutique en cas de besoin), la supériorité des deux stratégies agressives d'emblée versus escalade thérapeutique a été démontrée en termes de réduction du score DAS 28-ESR : 4,2 versus 3,6, $p < 0,0001$. A noter qu'à la semaine 24, dans le groupe escalade thérapeutique, 28% des patients avaient un DAS28-ESR $\leq 3,2$ et ont donc continué à être traités par le MTX en monothérapie ; 72% ont été traités soit par étanercept soit SSZ + HCQ. Dans le groupe stratégie thérapeutique agressive d'emblée, 41% des patients ayant reçu le MTX +étanercept et 43% de ceux ayant reçu la trithérapie ont eu un DAS28-ESR $\leq 3,2$ à S24.

L'analyse du critère principal entre S48 et S102 n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 4 groupes de traitement.

¹ Moreland L.W et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial, *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2824-2835.

Aucune différence en termes de réduction de la progression radiographique n'a été observée entre le groupe combiné « escalade thérapeutique » et le groupe combiné « traitement agressif. » Cependant, la supériorité de l'association étanercept +MTX versus la trithérapie MTX+SSZ+HCQ sur la progression radiologique à S102 a été suggérée : 0,64 versus 1,69, $p=0,047$.

Selon les auteurs, l'utilisation initiale du MTX en monothérapie avec ajout de SSZ+HCQ (ou étanercept, si nécessaire après 6 mois) est une stratégie thérapeutique raisonnable de prise en charge des patients ayant une PR débutante. On note que 28% des patients répondent à la monothérapie par MTX.

Étude suédoise SWEFOT - Swedish Farmacotherapy Trial publiée en 2009 et 2012 (Van Vollenhoven R.F. et al.^{2,3}).

Cette étude randomisée, ouverte⁴ a évalué chez les patients atteints d'une PR débutante (<1 an), active (DAS28<3,2) naïfs de traitements de fond classiques, l'intérêt pour les patients non répondeurs au MTX d'une stratégie d'addition sulfasalazine (SSZ) et hydroxychloroquine (HCQ) comparativement à l'infliximab (IFX) 3 mg/kg toutes les 8 semaines. L'absence de réponse au MTX a été évaluée à l'issue d'une 1^{ère} période au cours de laquelle tous les patients ont été traités par MTX jusqu'à 20 mg/semaine. Après 3 à 4 mois, les patients ayant DAS28>3,2⁵ ont été randomisés pour l'ajout soit de SSZ et HCQ, soit d'IFX. Le critère principal de jugement de l'efficacité était la proportion de patients obtenant une « bonne réponse EULAR » à 1 an. Ces résultats ont été publiés en 2009² : la proportion de patients atteignant le critère principal a été plus importante avec l'infliximab 39% (50/128) qu'avec l'association SSZ+HCQ 25% (32/130), $p=0,0160$. A 18 mois et 2 ans (résultats publiés en 2012³), il n'y a plus de différence statistique entre les groupes en termes de bonne réponse EULAR. Cependant, en termes de progression radiographique à 2 ans (score total de Sharp modifié par van der Heijde), une différence statistiquement significative en faveur des traitements classiques par rapport à l'infliximab a été mise en évidence : en moyenne 7,23±12,73 versus 4±10, $p=0,009$. La méthodologie ouverte de cette étude limite le niveau de preuve de ces résultats.

Étude finlandaise FIN-RACo (Finnish Rheumatoid Arthritis Combination therapy trial), résultats à 11 ans publiés en 2012 (Rantalaiho V, et al.⁶)

Cette étude (qui a débuté en 1993) contrôlée, randomisée, (caractère double aveugle ou ouvert non précisé dans la publication) a comparé en termes de rémission clinique 2 stratégies de traitement : la sulfasalazine en monothérapie *versus la* combinaison méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine + corticothérapie. A l'inclusion, 199 patients ayant une PR récente évoluant depuis en médiane 6 mois et naïfs de DMARD ont été randomisés et suivis. Cent trente huit (138) patients ont été analysés à 11 ans.

Les analyses effectuées à 2, 5 et 11 ans, ont été en faveur de la stratégie trithérapie d'emblée sans augmentation des effets indésirables. La stratégie monothérapie a elle aussi été efficace avec une activité faible de la maladie et une progression radiographique modérée.

La stratégie de traitement FIN-RACo est recommandée (selon les recommandations nationales finlandaises) en 1^{ère} intention dans la PR débutante, est adoptée par les médecins finlandais et, se traduit par une utilisation des biothérapies moins fréquente en Finlande que dans les autres pays.

² Van Vollenhoven R.F et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial, *Lancet* 2009; 374:459-466.

³ Van Vollenhoven R.F et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial, *Lancet* 2012; 379: 1712-1720.

⁴ Les patients et les investigateurs connaissaient la nature du traitement attribué.

⁵ Correspond aux patients n'atteignant pas une activité faible de la maladie

⁶ Rantalaiho V et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1222-1231.

Données complémentaires :

L'analyse de la littérature a permis d'identifier d'autres études de stratégies thérapeutiques notamment dans le traitement de la PR d'évolution récente. Ces études ont fait l'objet de nombreuses publications successives (les références ne sont pas exhaustives, seules celles jugées pertinentes pour l'appréciation de l'efficacité avec le recul le plus important ont été retenues).

L'étude BEST⁷, a évalué 4 stratégies de traitement dans la PR débutante (monothérapie successive, stratégie d'addition « step-up », stratégie de soustraction « step-down » avec la prednisone à forte dose initiale, biothérapie anti-TNF d'emblée avec l'infliximab). Après 5 ans, 48% des patients étaient en rémission clinique (DAS <1,6) et 14% en rémission sans traitement quel que soit le traitement initial. Les résultats confirment qu'une amélioration clinique et radiographique importante peut être obtenue quel que soit la stratégie de traitement mise en œuvre (incluant l'association de traitements de fond classiques dont l'hydroxychloroquine) si elle est suivie de manière stricte avec comme objectif déterminé de réduire l'activité de la maladie.

L'étude COBRA dans laquelle les patients qui une PR récente (moins de 2 ans d'évolution) ont été traités soit par sulfasalazine en monothérapie soit par une association de corticothérapie à dose dégressive, de méthotrexate et de sulfasalazine. L'association a été supérieure à la monothérapie en termes de contrôle de l'activité de la maladie à court terme et de contrôle de la progression des lésions structurales à court, moyen et long termes. Les résultats à 11 ans ont montré qu'une thérapeutique agressive tôt au cours de la PR conserve un bénéfice structural après 11 ans sans qu'il y ait d'augmentation de la morbidité⁸.

L'étude tREACH (treatment in the Rotterdam Early Arthritis CoHort)⁹ randomisée, en simple aveugle a comparé 3 stratégies de traitements (traitement d'emblée par la combinaison MTX +SSZ +HCQ et une injection IM de corticoïdes (soit 120 mg de méthylprednisolone, soit 80 mg de triamcinolone) ou combinaison d'emblée MTX+ SSZ+HCQ et une corticothérapie orale à doses dégressives (15 mg/j de S1 à S4, puis 10 mg à S5 et S6, puis 5 mg à S7 et S8, puis 2,5 mg/j de S9 à S10) ou enfin par MTX monothérapie et corticothérapie orale dégressive). Les combinaisons de traitement de fond ont été supérieures à la monothérapie par MTX.

L'étude Danoise (CIMESTRA)¹⁰ contrôlée, randomisée, double aveugle, avait pour objectif d'évaluer le traitement d'une PR débutante (diagnostic <6 mois) par un traitement agressif et précoce par méthotrexate (MTX) en monothérapie ou en association à d'autres DMARD classiques (ciclosporine puis au cours de la 2^{ème} année arrêt de la ciclosporine et ajout de l'hydroxychloroquine 200 mg/j). Les patients (n = 160) étaient traités par des injections intra-articulaires systématiques des articulations gonflées. Les patients qui n'avaient pas de réponse ACR20 malgré 20 mg de méthotrexate/semaine recevaient le même médicament par voie parentérale pendant 3 mois puis une triple thérapie par méthotrexate sulfasalazine, hydroxychloroquine et enfin un traitement anti-TNF si l'activité de la maladie persistait. Après 1 an, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre la monothérapie et l'association de DMARD. Selon les auteurs, l'addition de l'hydroxychloroquine semble avoir potentialisé l'effet du MTX.

⁷ Klarenbeek NB et al. The impact of four dynamic; goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011 ;70:1039-1046

⁸ Van tuyt et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:807-812.

⁹ de Jong PH et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 72-78

¹⁰ Hetland et al. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 72): S44-S49.

Etude NEO-RACo¹¹

Cette étude randomisée, double-aveugle a eu pour objectif de déterminer si l'addition de l'infliximab à la stratégie FIN-RACo (décrite précédemment : combinaison méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine + corticothérapie) améliorerait l'efficacité à 2 ans. Les critères de jugement principaux étaient la rémission et la progression radiographique. Au total 99 patients ayant une PR débutante active non traitée ont été inclus pour être traités par la stratégie FIN-RACo puis randomisés pour recevoir en plus soit l'infliximab soit le placebo entre les semaines 4 et 26. A 2 ans, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre la stratégie FIN-RACo+infliximab et FIN-RACo+placebo en termes de rémission selon le critère ACR modifié (66% versus 53%) ni selon le critère DAS 28 (82% dans les 2 groupes). Cependant, une différence statistique a été mise en évidence en termes de rémission prolongée ACR (sustained modified ACR remission) 26% versus 10% (p=0,042) et de variation moyenne du score total de Sharp-van der Heijde (0,2 and 1,4 ; p=0,0058).

Au total, ces études de stratégies ont confirmé l'efficacité des stratégies de combinaison de traitement de fond classiques incluant l'hydroxychloroquine pour le traitement de la PR. Elles ont permis d'évaluer des pratiques cliniques et ont soit servi de base (en prenant en compte leurs limites méthodologiques) pour élaborer les recommandations (notamment EULAR 2013) de prise en charge de ce rhumatisme inflammatoire soit permis de confirmer ces recommandations.

Ainsi, les recommandations EULAR 2013, considèrent que chez les patients naïfs de DMARD, la monothérapie ou la combinaison de traitements de fond classiques non biologiques peuvent être utilisés au même titre (sans privilégier une stratégie par rapport à une autre). De plus selon ces recommandations, chez les patients n'ayant pas répondu à une 1^{ère} stratégie par traitement de fond classique, une deuxième stratégie peut être envisagée en l'absence de facteurs de mauvais pronostic. En présence de ces facteurs, l'addition d'une biothérapie devra être considérée.

L'analyse de la littérature a aussi permis d'identifier l'étude RACAT (O'dell 2013¹²)

Dans cette étude contrôlée randomisée double aveugle, la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine a été évaluée par rapport à l'association étanercept +MTX chez 353 patients ayant une PR active malgré un traitement par MTX. Au bout de 24 semaines, les patients n'ont pas eu une diminution du DAS28<1,2 ont changé de traitement tout en restant en aveugle. Le critère principal était la variation du DAS 28 à S48 avec un seuil de non-infériorité fixé à 0,8 (correspondant à 50% de 1,2 qui est l'amélioration cliniquement pertinente minimale).

La non infériorité a été démontrée : la diminution moyenne du DAS28 à S48 a été de -2,12 pour la trithérapie versus -2,29 pour l'ETA + MTX. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes en termes de progression radiographique (critère secondaire).

Conclusion

L'ensemble de ces données confirment l'efficacité de l'hydroxychloroquine en association à d'autres traitements de fond classiques non biologiques (l'association au méthotrexate et à la sulfasalazine étant les plus étudiées) et ou non à la corticothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active. La non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) +MTX à court terme (48 semaines).

¹¹ leirisalo-Repo et al. infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis : 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo study). Ann Rheum Dis 2013;72:851-857

¹² O'Dell JR et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med 2013; 369: 307-318.

4.1.2 Lupus

Le laboratoire a fourni 2 nouvelles données cliniques :

Méta-analyse et revue systématique de la littérature Ruiz-Irastorza publiée en 2010¹³.

Elle a eu pour objectif d'analyser toutes les données publiées sur l'efficacité et la tolérance des antipaludéens (chloroquine et hydroxychloroquine) dans le traitement du lupus érythémateux systémique. Les études cliniques contrôlées randomisées et les études observationnelles publiées en anglais entre 1982 et 2007 ont été sélectionnées (au total 95 articles). Les effets des antipaludéens sur l'activité de la maladie, le profil lipidique, le métabolisme osseux, l'athérosclérose, la thrombose, les lésions organiques irréversibles, la survie ont été évaluées. Les résultats ont suggéré un effet bénéfique et une tolérance satisfaisante des antipaludéens y compris chez les femmes enceintes.

La publication de l'étude française PLUS (Costedoat-Chalumeau et al, 2013)¹⁴

Cette étude multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, a eu pour objectif de comparer en termes de réduction des événements inflammatoires un traitement standard et un traitement adaptant les doses d'hydroxychloroquine afin de maintenir une concentration plasmatique résiduelle ≥ 1000 ng/ml. Au total 573 patients ayant un lupus stable (SELENA-SLEDAI ≤ 12) traités par HCQ depuis au moins 6 mois ont été inclus. Les patients ayant une concentration plasmatique d'HCQ comprise entre 100 et 750 ng/ml ont été randomisés dans l'un des 2 groupes : aucun changement de la posologie ou augmentation de la posologie d'HCQ pour atteindre l'objectif fixé (concentration plasmatique résiduelle ≥ 1000 ng/ml). Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant des événements inflammatoires au cours des 7 mois du suivi. Globalement, la concentration plasmatique moyenne d'HCQ a été de 918 ± 451 ng/ml. Un total de 171 patients a été randomisé et suivi pendant 7 mois. La proportion d'événements inflammatoires a été similaire : 25% « sans changement de posologie » vs 27,6% dans le groupe avec ajustement; $p=NS$. Les auteurs ont conclu que l'adaptation des posologies d'HCQ n'est pas associée à une réduction des poussées lupiques.

4.1.3 Lucite

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance couvrant la période du 01/05/2007 au 30/04/2012.

► Depuis le dernier avis de renouvellement du 22 juillet 2009, des modifications ont été apportées au RCP de PLAQUENIL notamment :

« Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi : Mise à jour des recommandations sur les excipients à effet notoire selon le guideline de l'Afssaps en vigueur et Mise à jour du libellé « Médicaments et déficit en G 6PD » en accord avec le nouveau référentiel mis en ligne sur le site de l'AFSSAPS le 25 Février 2008.

Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : Actualisation selon le thésaurus des interactions en vigueur

Rubrique 4.8 Effets indésirables : ajout des effets suivants : visions anormales des couleurs ; vomissements ; désordres hématologiques tels que : anémies, anémies aplasiques, leuconeutropénies et thrombocytopénie ; urticaire, angioœdème et bronchospasme.

¹³ Ruiz-Irastorza et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis 2010;69: 20-28

¹⁴ Costedoat-Chalumeau et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). Ann Rheum Dis 2013;72:1786-1792.

D'autres modifications du RCP non encore validées sont en cours d'évaluation à l'ANSM dont notamment l'ajout d'information sur des cas de DRESS et de pneumopathie rapportés avec l'hydroxychloroquine et la chloroquine.

► **Au total, ces nouvelles données ne semblent pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de PLAQUENIL.**

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon IMS (CMA hiver 2013) les spécialités PLAQUENIL ont fait l'objet de 123 423 prescriptions dont 42 500 dans la PR.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade à :

- un autre traitement de fond classique en monothérapie ou ;
- une association de traitements de fond classiques ou ;
- un anti-TNF.

Place de l'hydroxychloroquine dans la stratégie thérapeutique :

En l'absence de recommandations nationales en vigueur sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, les recommandations européennes de l'EULAR¹⁵ (European League Against Rheumatism) ont été prises en compte.

Elles recommandent la sulfasalazine et le léflunomide comme alternative de 1^{ère} intention au méthotrexate en cas d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.

Les antipaludéens : hydroxychloroquine et chloroquine, ne sont plus cités dans les recommandations mais l'argumentaire précise qu'ils sont utilisés dans la PR surtout en association mais aussi en monothérapie chez les patients ayant une maladie d'activité modérée. Ils ont l'avantage de pouvoir être utilisés pendant la grossesse mais ont un effet traitement de fond modéré. Leur effet en termes de ralentissement de la progression radiographique semble inférieur à celui des autres DMARD (méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide), raison pour laquelle ils ne sont proposés de manière forte dans cette recommandation même si les patients ayant une maladie d'activité faible ont une faible probabilité de dégradation articulaire.

La Société Française de Rhumatologie a été interrogée par le bureau de la Commission de la transparence afin qu'elle se prononce sur la place des traitements de fond non biologiques dans le traitement de la PR. L'hydroxychloroquine (PLAQUENIL) reste indiquée dans les formes bénignes et en association avec les autres traitements de fond.

¹⁵ Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.

Les recommandations de la société américaine de rhumatologie ACR de 2012¹⁶ citent l'hydroxychloroquine parmi les DMARD classiques au même titre que le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine.

Les données issues des études de stratégie décrites à la rubrique 1.4 ont montré l'efficacité de l'hydroxychloroquine en association au méthotrexate et à la sulfasalazine en termes de réduction des symptômes et d'inhibition de la progression radiographique dans des formes débutantes actives de polyarthrite rhumatoïde.

Au vu de ces éléments et au regard des alternatives disponibles, la Commission de la Transparence considère que la place de l'hydroxychloroquine dans la stratégie thérapeutique de la PR telle que définie dans son avis du 22 juillet 2009 a été modifiée : **elle a une place dans le traitement de fond des formes bénignes peu actives de polyarthrite rhumatoïde et en association à d'autres traitements de fond.**

4.4.2 Lupus^{17,18,19,20}

Les objectifs du traitement du lupus sont de traiter les épisodes aigus, de minimiser les risques de poussées inflammatoires et de ralentir l'évolution de la maladie.

L'hydroxychloroquine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont indiqués dans les formes modérées; les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont réservés pour les atteintes plus sévères ; certaines biothérapies peuvent être utilisées chez les patients qui n'ont pas répondu aux traitements habituels.

Place de l'hydroxychloroquine :

L'hydroxychloroquine est utilisée dans le traitement du lupus depuis plus de 50 ans avec un rapport efficacité/effets indésirables jugé satisfaisant. Des recommandations sur le suivi ophtalmologique des patients traités par l'hydroxychloroquine sont disponibles (examen ophtalmologique au cours de la 1^{ère} année de prise du traitement puis tous les ans à partir de 5 années de prise de traitement pour détecter une éventuelle rétinopathie).

4.4.3 Lucite

Les lucites étant des pathologies fréquemment récidivantes à la suite d'expositions solaires, la stratégie thérapeutique se fonde en priorité sur la prévention des rechutes. Elle associe des mesures de photo-protection mécanique, non médicamenteuses et de prophylaxie médicamenteuse. Parmi les traitements médicamenteux à visée préventive, les antipaludéens de synthèse (l'hydroxychloroquine 400-600mg/j ou la chloroquine 200-300mg/j) sont utilisés en première intention. Ils doivent être débutés 7 jours avant le début de l'exposition solaire, puis poursuivis pendant les 15 premiers jours. En seconde intention, l'acide para-amino-benzoïque est une alternative aux antipaludéens de synthèse. La photothérapie ou PUVAthérapie peut être proposée en cas d'échec du traitement préventif bien conduit

¹⁶ Singh et al. 2012. Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012 ; 64 : 625–639

¹⁷ Haute Autorité de Santé, Guide – Affection de Longue Durée, Lupus érythémateux systémique, protocole national de diagnostic et de soins, janvier 2010

¹⁸ Van Vollenhoven R.F et al. treat-to-target in systemic lupus erythematosus recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:958-967.

¹⁹ Costedoat-Chalumeau et al. hydroxychloroquine dans le traitement du lupus : le renouveau. *La revue de médecine interne* 2008;29:735-737

²⁰ Orphanet. consulté en juin 2014

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 30 novembre 2005 sont modifiées comme suit :

05.1 Service Médical Rendu :

5.1.1 Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▶ PLAQUENIL (hydroxychloroquine) est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de PLAQUENIL reste important dans le traitement de fond de la PR.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment d'autres traitements de fond biologiques et non biologiques.
- ▶ Cette spécialité a une place dans le traitement de fond des formes bénignes, peu actives de polyarthrite rhumatoïde et en association à d'autres traitements de fond.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PLAQUENIL reste important dans les formes bénignes, peu actives de PR et en association à d'autres traitements de fond.

5.1.2 Lupus

- ▶ Le lupus érythémateux désigne l'ensemble des affections formant un spectre continu, allant de la lésion isolée à une maladie multi-viscérale grave. Outre les lésions cutanées, le lupus se manifeste par des lésions vasculaires et non vasculaires. Les atteintes systémiques sont d'ordre articulaire, séreux, rénal, neurologique et hématologique. Le pronostic vital dépend de la présence de certaines atteintes viscérales sévères, du risque infectieux, des complications cardio-vasculaires.
- ▶ PLAQUENIL entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.

▶ Cette spécialité est indiquée comme traitement de fond du lupus érythémateux systémique en l'absence d'atteinte viscérale justifiant d'un traitement lourd (corticothérapie, immunosuppresseurs) et des lupus cutanés en cas d'échec des traitements locaux.

▶ Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PLAQUENIL reste important dans le traitement du lupus érythémateux discoïde et subaigu et dans le traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.

5.1.3 Lucites

► La lucite polymorphe et la lucite estivale bénigne sont des photo-dermatoses idiopathiques qui sont les plus fréquentes des photo-dermatoses. La maladie peut être récidivante sur plusieurs années et parfois s'aggraver. La gêne occasionnée peut altérer la qualité de vie des patients.

► PLAQUENIL entre dans le cadre d'un traitement préventif des rechutes.

► Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Cette spécialité est indiquée en première intention dans la stratégie de prévention des rechutes de lucites en complément des mesures standards de photo-protection qui doivent systématiquement lui être associées.

► Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PLAQUENIL reste important dans la prévention des lucites.

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 les indications 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.