



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 janvier 2018

quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine

QUINIMAX 125 mg, comprimé pelliculé sécable

B/1 tube de 18 comprimés (CIP : 34009 343 648 8 4)

QUINIMAX 500 mg, comprimé pelliculé sécable

B/1 tube de 9 comprimés (CIP : 34009 341 350 1 9)

QUINIMAX 125 mg/1 ml, solution injectable

B/3 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 342 721 3 4)

QUINIMAX 250 mg/2 ml, solution injectable

B/3 ampoules de 2 ml (CIP : 34009 342 724 2 4)

QUINIMAX 500 mg/4 ml, solution injectable

B/3 ampoules de 4 ml (CIP : 34009 342 726 5 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	P01BC01 (Antipaludéens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	QUINIMAX 125 mg, 500 mg comprimé pelliculé sécable : « Traitement de l'accès palustre simple en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines. Remarque : en cas de vomissements, d'accès graves ou pernicieux la voie parentérale est préconisée ». QUINIMAX 125 mg/1 ml, 250 mg/2 ml, 500 mg/4 ml, solution injectable : « Traitement du paludisme: <ul style="list-style-type: none">- accès pernicieux,- accès palustre en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines avec impossibilité d'utiliser la voie orale ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : QUINIMAX 125 mg, comprimé pelliculé sécable : 10 juin 1997 QUINIMAX 500 mg, comprimé pelliculé sécable : 24 juin 1996 QUINIMAX 125 mg/1 ml, 250 mg/2 ml, 500 mg/4 ml, solution injectable : 25 février 1997
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 P Antiparasitaires, insecticides P01 Antiprotozoaires P01B Antipaludéens P01BC Méthanolquinolines P01BC01 Quinine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/04/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 septembre 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de QUINIMAX restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

QUINIMAX 125 mg, 500 mg comprimé pelliculé sécable :

« Traitement de l'accès palustre simple en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines.

Remarque : en cas de vomissements, d'accès graves ou pernicieux la voie parentérale est préconisée ».

QUINIMAX 125 mg/1 ml, 250 mg/2 ml, 500 mg/4 ml, solution injectable :

« Traitement du paludisme:

- accès pernicieux,
- accès palustre en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines avec impossibilité d'utiliser la voie orale ».

03.2 Posologie

« Voie orale.

Les comprimés sont sécables en 2 parties.

La posologie quotidienne efficace est de 3 prises espacées de 8 heures de 8 mg/kg d'alcaloïde base de quinquina pendant 5 à 7 jours (soit 24 mg/kg d'alcaloïde base de quinquina par jour en 3 prises).

Comprimé à 500 mg :

Sujet de 60 kg : 1 comprimé par prise 3 fois par jour.

Comprimé à 125 mg :

Le dosage de cette spécialité n'est pas adapté à la délivrance d'une posologie chez l'enfant de moins de 9 kg. »

« Voie intraveineuse :

25 mg/kg/jour d'alcaloïdes base, répartis en 3 injections de 8 mg/kg d'alcaloïdes base, en perfusions intraveineuses lentes de 4 heures chacune, à répéter toutes les 8 heures (ou éventuellement en continu à la seringue électrique).

Le produit sera dilué préférentiellement dans une solution glucosée à 5 % ou à 10 %, ou bien dans une solution physiologique.

Voie intramusculaire :

2 à 3 injections lentes et profondes par jour de 8 mg/kg d'alcaloïdes base.

En raison d'un risque de nécrose induit par la quinine, cette voie d'administration doit être limitée aux situations où il est impossible de mettre en place une perfusion intraveineuse.

[...]

La durée de traitement d'un accès palustre par la quinine est de 5 à 7 jours.

Le relais par la voie orale sera envisagé dès que possible.

Insuffisant rénal :

La posologie sera diminuée de 30 à 50 %.

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 2/11/2010 au 30/11/2011) et un PBRER couvrant la période allant du 1/12/2011 au 31/11/2014, qui ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2017), QUINIMAX n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le paludisme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 5/09/2012, la place de QUINIMAX dans la stratégie thérapeutique du paludisme a été modifiée. Quatre antipaludiques appartenant à 3 classes thérapeutiques différentes sont recommandés de façon courante en ambulatoire chez l'adulte (en dehors de la grossesse et de l'allaitement) :

¹ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007.

- l'arténimol - pipéraquine ou l'artéméther - luméfantrine en 1^{ère} ligne,
- l'atovaquone - proguanil en 2^{ème} ligne,
- la quinine en 3^{ème} ligne.

La quinine orale est devenue un médicament de 3^{ème} intention. En l'absence de signe de gravité et en cas de vomissements, en l'absence de données concernant l'artésunate dans cette indication, le recours initial à la quinine en perfusion IV sans dose de charge (8 mg/kg toutes les 8h) est nécessaire en milieu hospitalier, relayée dès que possible (24 à 48 heures) par une cure complète d'un antipaludique oral, soit un dérivé de l'artémisinine, soit l'atovaquone - proguanil en fonction des éléments cliniques, biologiques et électrocardiographiques, l'atovaquone-proguanil étant censée éviter le cumul d'effets indésirables cardiaques.

Lors de la grossesse, le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* repose sur la quinine ou à défaut l'atovaquone - proguanil lors du 1^{er} trimestre. A partir du second semestre, l'artéméther - luméfantrine doit être privilégiée. L'allaitement est possible lors d'un traitement par quinine, méfloquine et chloroquine. Les combinaisons à base de dérivés de l'artémisinine et l'atovaquone - proguanil sont déconseillées lors de l'allaitement.

Chez l'enfant, le traitement de 1^{ère} ligne est une combinaison à base de dérivés de l'artémisinine (ACT) : artéméther - luméfantrine ou arténimol-pipéraquine. La méfloquine et l'atovaquone - proguanil sont des médicaments de 2^{ème} intention, indiqués par exemple en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'échec d'un traitement par ACT. La quinine orale est également devenue un médicament de 3^{ème} intention. En cas de vomissements incoercibles, la pose d'une sonde nasogastrique, pour administration d'une solution sucrée puis du traitement antipaludique oral, permet généralement d'éviter le recours à la quinine intraveineuse. Si la quinine est nécessaire, elle doit être administrée sans dose de charge, avec un relais dès l'arrêt des vomissements par une cure complète d'un antipaludique oral.

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 5 septembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque *P. falciparum* en est la cause.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de 3^{ème} intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

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

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.