



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

27 avril 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 28 avril 2006)

**HEXAQUINE, comprimé enrobé**

**Boite de 18 comprimés (CIP : 304 947-8)**

**HEXAQUINE ADULTES, suppositoire**

**Boite de 6 suppositoires (CIP : 304 948-4)**

**Laboratoires du GOMENOL**

benzoate de quinine + chlorhydrate de thiamine

Code ATC : M09AA (MÉDICAMENTS DES DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES/ QUININE ET DÉRIVÉS)

Liste I

Date des AMM validées (procédure nationale) : 05/02/1998

HEXAQUINE ADULTES, suppositoire : Visa le 19/03/1951

HEXAQUINE, comprimé enrobé : Visa le 28/07/1952

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principes actifs

#### **HEXAQUINE, comprimé enrobé**

benzoate de quinine : 120 mg

chlorhydrate de thiamine : 32 mg

#### **HEXAQUINE ADULTES, suppositoire**

benzoate de quinine : 300 mg

chlorhydrate de thiamine : 90 mg

### 1.2. Indication

« Traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles. »

### 1.3. Posologie

#### **HEXAQUINE, comprimé enrobé**

RESERVE A L'ADULTE

2 à 3 comprimés maximum par jour.

#### **HEXAQUINE ADULTES, suppositoire**

RESERVE A L'ADULTE

1 suppositoire maximum par jour

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

M : MUSCLE ET SQUELETTE

M09 : AUTRES MEDICAMENTS DES DESORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

M09A : AUTRES MEDICAMENTS DES DESORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

M09AA : QUININE ET DERIVES

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments strictement comparables

Il n'existe aucune autre spécialité contenant l'association benzoate de quinine et chlorhydrate de thiamine.

#### 2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Deux autres spécialités contenant de la quinine sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans cette indication :

- quinine + vitamine C : QUININE VITAMINE C GRAND, comprimé enrobé (SMR insuffisant, avis du 4 janvier 2006)
- quinine + extrait sec d'aubépine : OKIMUS comprimé enrobé (SMR faible, avis du 18 octobre 2006)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas d'autre médicament à même visée thérapeutique.

Remarque : les médicaments indiqués dans le traitement des contractures musculaires douloureuses ne sont pas inclus dans les comparateurs.

### 3 RAPPEL DES PRECEDENTS AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Avis du 19 novembre 1999-Réévaluation

« Le service médical rendu par ces spécialités est faible. »

#### Avis de réinscription du 18 janvier 2006

« La crampe survient au repos, souvent la nuit. Elle siège le plus souvent au niveau du mollet, du pied ou de la cuisse. Les crampes musculaires, n'entraînent pas de complications graves, ni de handicap persistant, ni de dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de ces spécialités est faible.

Les effets indésirables non dose-dépendant sont principalement des réactions d'hypersensibilité pouvant se manifester par des :

- réactions cutanées : prurit, éruption érythémateuse, purpura, photosensibilisation, voire quelques rares cas de réactions anaphylactiques.
- réactions hématologiques : thrombopénies, quelques rares cas de microangiopathie thrombotique et d'exceptionnelles pancytopenies.
- réactions hépatiques : quelques cas d'hépatites granulomateuses ont été rapportés.

Les effets indésirables dose dépendant (décrits à partir de 500 mg/j) sont principalement le cinchonisme qui se manifeste par des acouphènes, de l'hypoacousie, des vertiges, des troubles de la vision et des céphalées.

Pour la forme suppositoire, d'autres effets liés à la voie d'administration peuvent survenir notamment : des rectites, des rectorragies, une anite par toxicité locale d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est faible.

Dans la plupart des cas, aucun traitement n'est justifié : lorsque la crampe survient, il faut étirer le muscle douloureux.

HEXAQUINE ADULTES, suppositoire et HEXAQUINE, comprimé enrobé ont une place marginale dans la stratégie thérapeutique.

Le service médical rendu par ces spécialités est faible.

En conséquence de cet avis, le taux de remboursement d'HEXAQUINE est de 35%. »

### 4 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2010), HEXAQUINE a fait l'objet de 506 000 prescriptions. La forme orale a été prescrite dans 100% des cas.

HEXAQUINE a été prescrit dans 54% des cas dans l'indication « mouvements involontaires anormaux ». Les autres motifs de prescription sont très divers et les pourcentages de prescription faibles.

### 5.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité :

- une étude clinique (étude Woodfield et al. 2005<sup>1</sup>) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sulfate de quinine dans le traitement des crampes musculaires. Cet essai croisé versus placebo randomisé en double-aveugle, a été réalisé chez 13 patients suivis pendant 14 jours. Seuls 10 patients ont terminé l'étude : un bénéfice significatif n'a été observé que chez 3/10 patients.

- une analyse de la littérature de l'Académie américaine de Neurologie (Katzberg HD, et al. 2010<sup>2</sup>) sur les différents traitements des crampes, détaillée ci-dessous :

➤ Katzberg HD, et al. 2010<sup>2</sup>

Katzberg H. et al. de l'Académie américaine de Neurologie ont publié une analyse de la littérature sur le traitement symptomatique des crampes essentielles. Les publications prises en compte sont au nombre de 24 et les auteurs émettent les recommandations et conclusions suivantes :

Malgré une efficacité probable (niveau A) mais faible, les dérivés de la quinine doivent être évités en utilisation systématique dans la prise en charge des crampes musculaires en raison de leur risque de toxicité. L'utilisation des dérivés de la quinine doit être envisagée seulement au cas par cas, chez les patients pour lesquels les crampes sont très invalidantes, impactant significativement la qualité de vie, et une fois les effets indésirables potentiels pris en compte. Le patient devra alors être informé des risques d'effets indésirables et un suivi médical rapproché instauré. Les données existantes ne sont pas suffisantes pour permettre de conclure sur l'efficacité des étirements dans la réduction de la fréquence des crampes musculaires.

D'autres données pertinentes ont été identifiées :

- une méta-analyse Cochrane<sup>3</sup> évaluant l'efficacité et la tolérance de la quinine dans le traitement des crampes (2010), détaillée ci-dessous :

➤ Cochrane 2010<sup>3</sup>

Objectif :

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la quinine dans le traitement des crampes musculaires.

Critères de sélection :

Les critères de sélection ont été les suivants : essais cliniques randomisés contrôlés incluant des patients de tous âges, présentant des crampes musculaires, quelles que soient la localisation et l'étiologie, et traités par quinine ou ses dérivés.

Résultats :

Vingt trois essais cliniques ont été identifiés incluant au total 1586 patients.

Dans ces études, la quinine était utilisée à des posologies allant de 200 à 500 mg/jour (dosage le plus fréquent : 300mg/jour) et comparée au placebo et/ou à d'autres traitements médicamenteux (n'ayant pas l'indication en France).

Efficacité

Sur une période de 2 semaines, il a été démontré que la quinine réduisait plus le nombre des crampes (réduction relative du nombre de crampe de 28% avec une différence absolue de - 2,45 crampes, IC95% [-3,54 à -1,36]), l'intensité des crampes de 10% (-0,12 unités sur une

<sup>1</sup> Woodfield et al. « N-of-1 trials of quinine efficacy in skeletal muscle cramps of the leg » British Journal of General Practice, March 2005;53:181-5.

<sup>2</sup> Katzberg HD, et al. Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review). American Academy of Neurology. 2010;74:691-696.

<sup>3</sup> El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, Lunn MPT, El-Tawil T, Weber M. Quinine for muscle cramps. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD005044. DOI: 10.1002/14651858.CD005044.pub2.

échelle de 3 points, IC95% [-0,20 à -0,05]) et le nombre de jours avec crampes de 20% (-1,15 jour avec crampes, IC95% [-1,93 à -0,38]) que le placebo. Aucune réduction statistiquement significative n'a été démontrée quant à la durée des crampes.

#### *Tolérance*

Les patients ayant présenté des effets indésirables mineurs (symptômes gastro-intestinaux principalement) ont été plus nombreux lorsqu'ils étaient traités par quinine que sous placebo (différence de risque statistiquement significative de +3%, IC95% [0 à 6]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant aux effets indésirables majeurs. Un patient a présenté une thrombopénie sous quinine.

#### Conclusion :

Une efficacité faible de la quinine sur la diminution de la fréquence des crampes, de leur intensité et du nombre de jours avec crampes a été démontrée avec un niveau de preuve modéré.

Dans les essais cliniques identifiés, l'utilisation de quinine jusqu'à 60 jours n'a pas été associée à une incidence d'effets indésirables graves significativement plus élevée que sous placebo (niveau de preuve modéré). Les auteurs rappellent cependant que les effets indésirables sont rares mais peuvent être graves voire entraîner le décès, d'où une prescription de quinine sévèrement restreinte dans certains pays.

Les auteurs soulignent également qu'aucune preuve ne permet d'établir la dose et la durée de traitement optimales.

Il n'y a pas de donnée sur l'efficacité de la quinine associée au chlorhydrate de thiamine.

## **5.2. Effets indésirables/Sécurité**

### **5.2.1. Rappel des données de tolérance issues du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**

#### **Effets indésirables**

« Effets indésirables non dose dépendant: réaction d'hypersensibilité pouvant se manifester par:

- réactions cutanées: prurit, éruption érythémateuse, purpura, photosensibilisation, voire quelques rares cas de réactions anaphylactiques,
- réactions hématologiques: thrombopénies, quelques rares cas de microangiopathie thrombotique et d'exceptionnelles pancytopénies,
- réactions hépatiques: quelques cas d'hépatites granulomateuses ont été rapportés.

Effets indésirables dose dépendant (décrits à partir de 500 mg / jour): cinchonisme se manifestant par acouphènes, hypoacousie, vertiges, troubles de la vision, céphalées. »

#### **Surdosage**

« Les signes de surdosage les plus fréquents sont:

- Acouphènes, baisse de l'acuité auditive et vertiges. Une surdité permanente s'observe parfois après administration de doses toxiques.
- Amblyopie, rétrécissement du champ visuel, diplopie et héméralopie. Le rétablissement est lent mais généralement complet. Des spasmes de l'artère centrale de la rétine ont été décrits.
- Effet quinidine-like aboutissant à une hypotension, des troubles de la conduction, des symptômes angineux et une tachycardie ventriculaire.
- □ Irritation locale au niveau des voies digestives provoquant des nausées, vomissements, douleurs abdominales et de la diarrhée.

L'administration par voie orale de plus de 3 g, en une seule prise, peut entraîner chez l'adulte une intoxication grave voire fatale, précédée d'une dépression centrale et de crises convulsives. Des doses plus faibles peuvent être fatales chez l'enfant.

Une arythmie, une hypotension et un arrêt cardiaque peuvent découler de l'effet cardiotoxique de la quinine tandis que la toxicité oculaire peut entraîner la cécité.

Conduite à tenir : évacuation gastrique et lavage d'estomac. Administration de charbon activé.

Traitement symptomatique des anomalies en milieu hospitalier. »

### **Mises en garde spéciales**

La survenue d'accidents immuno-allergiques à type de thrombopénie, hépatite, allergie, nécessite l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement et l'éviction ultérieure de quinine, notamment des boissons en contenant.

#### **5.2.2. Nouvelles données de tolérance déposées par le laboratoire**

Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR) couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2007 au 31 décembre 2009. Ces données comportent 20 cas graves et concernent divers organes (peau, système digestif, cœur, foie et pancréas, yeux, système hématologiques et autres). Ils sont d'imputabilité douteuse dans 15 cas, plausible dans 4 et vraisemblable dans 1 cas. Il est à noter que les réactions immuno-allergiques, en particulier les thrombopénies avec purpura sont largement prépondérantes.

#### **5.2.3. Données issues de la littérature**

La méta-analyse Cochrane évaluant l'efficacité et la tolérance de la quinine dans le traitement des crampes présente des données de tolérance (voir ci-dessus, § 5.1).

#### **5.2.4. Données issues de la base nationale de pharmacovigilance**

En décembre 2010, l'Afssaps a réalisé un examen des données de pharmacovigilance des spécialités HEXAQUINE à partir d'une extraction de la base nationale de pharmacovigilance. L'analyse des 90 cas dans lesquels Hexaquine a été le seul médicament suspecté a montré qu'il s'agit pour moitié d'effets attendus (hématologiques, cutanés, allergiques ainsi que troubles visuels et vertiges doses dépendant). Parmi les 47 cas inattendus 21 cas étaient graves. Il s'agissait d'atteintes cutanées (eczéma en particulier), allergiques (dont 3 chocs anaphylactiques) et hépatiques (cytolyse et/ou cholestase, dont la moitié était grave).

#### **5.2.5. Informations internationales<sup>4,5</sup>**

Des mises en garde ont été renouvelées récemment par les autorités américaines (août 2010) et anglaises (juin 2010) concernant les produits à base de quinine dans le traitement des crampes musculaires, notamment liées à la survenue de cas graves de thrombopénies.

Aux Etats-Unis, la quinine n'est plus autorisée dans les crampes depuis 1995. En août 2010, suite à des notifications d'effets indésirables graves hématologiques (essentiellement thrombopénie) associés à l'utilisation du sulfate de quinine « hors AMM » dans le traitement ou la prévention des crampes, la FDA a renouvelé ses mises en garde contre l'utilisation de la quinine dans les crampes. La FDA rappelle que la quinine ne doit pas être utilisée dans les crampes, son utilisation pouvant entraîner des effets indésirables hématologiques graves voire mortels. Elle souligne également qu'en l'absence de preuve concernant l'efficacité de la quinine dans cette indication en pratique réelle, le risque associé à son utilisation dépasse son potentiel bénéfique.

Au Royaume-Uni, la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) a publié des recommandations en faveur d'une restriction de la population cible et d'un suivi renforcé des patients avec surveillance clinique de signes de thrombopénie (juin 2010).

### **5.3. Conclusion**

Outre l'étude sur de faibles effectifs fournie par le laboratoire (Katzberg HD, *et al.* 2010), les données d'efficacité récentes concernant les médicaments à base de quinine dans les crampes musculaires essentielles reposent principalement sur la méta-analyse Cochrane<sup>3</sup>. Celle-ci met en évidence avec un niveau de preuve modéré une faible réduction de 28% du nombre de crampes (-2,45 crampes, IC95% [-3,54 à -1,36]), elle réduit également leur

<sup>4</sup> Food and Drug Administration : <http://www.fda.gov/> (consulté le 24 février 2011)

<sup>5</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Commission on Human Medicines. Drug Safety Update, Volume 3, Issue 11, June 2010. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/publication/con084657.pdf> (consulté le 24 février 2011)

intensité 10% (-0,12 unités sur une échelle de 3 points, IC95% [-0,20 à -0,05]) et le nombre de jours avec crampes de 20% (-1,15 jour avec crampes, IC95% [-1,93 à -0,38]). Aucune réduction statistiquement significative n'a été démontrée quant à la durée des crampes. Il n'y a pas de donnée justifiant l'efficacité de la quinine en association avec le chlorhydrate de thiamine.

En revanche, il existe un risque connu de survenue d'accident allergique rare et sévère à type de thrombopénie et plus rarement d'hépatite granulomateuse ou d'atteinte cutanée. Le PSUR et la méta-analyse confirment la survenue de ces effets indésirables. Récemment, un nouvel examen de la base nationale de pharmacovigilance a permis à l'AFSSAPS de confirmer les effets déjà connus de la quinine et de retenir le rôle d'HEXAQUINE dans des nouveaux effets de type allergiques (choc anaphylactique ou œdème de quincke), hépatiques (cytolysse et/ou cholestase) et cutanés (eczéma).

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Service médical rendu

Les crampes musculaires essentielles sont des affections douloureuses mais bénignes et se résolvent spontanément.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de la quinine dans les crampes est faible.

De plus, l'intérêt de l'association avec le chlorhydrate de thiamine n'est pas démontré.

La quinine peut entraîner des effets indésirables graves, en particulier thrombopénie allergique, hépatite et atteinte cutanée.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est faible.

#### *Intérêt en termes de santé publique :*

Les crampes musculaires essentielles constituent un symptôme relativement fréquent mais sans critère de gravité. Il représente un fardeau de santé publique faible.

Les données disponibles montrent un impact faible de cette spécialité sur la réduction des symptômes, mais l'impact sur l'état de santé des patients reste incertain en raison des risques liés à la mauvaise tolérance.

Il n'existe pas de besoin de santé publique.

En conséquence, cette spécialité ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'efficacité faible de ces spécialités et d'une action uniquement symptomatique, la Commission considère qu'il est déraisonnable de faire courir un risque d'effets indésirables rares mais graves aux patients.

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale.

### 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

### 6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.