



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites, pour une durée limitée, conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

HEXAQUINE ADULTES, suppositoire
Boite de 6 suppositoires(304 948-4)

HEXAQUINE, comprimé enrobé
Boite de 18 comprimés(304 947-8)

Laboratoires du GOMENOL

thiamine (chlorhydrate de)
quinine (benzoate de)

Date des AMM validées : 05/02/1998
HEXAQUINE ADULTES, suppositoire : Visa le 19/03/1951
HEXAQUINE, comprimé enrobé : Visa le 06/10/1970

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

thiamine (chlorhydrate de)
quinine (benzoate de)

1.2. Indication

Traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles.

1.3. Posologie

HEXAQUINE ADULTES, suppositoire

RESERVE A L'ADULTE
1 suppositoire maximum par jour

HEXAQUINE, comprimé enrobé

RESERVE A L'ADULTE
2 à 3 comprimés maximum par jour.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 19 novembre 1999-Réévaluation

Niveau de service médical rendu pour ces spécialités : faible

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

M : MUSCLE ET SQUELETTE
M09 :AUTRES MEDICAMENTS DES DESORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES
M09A :AUTRES MEDICAMENTS DES DESORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES
M09AA :QUININE ET DERIVES

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- QUININE VITAMINE C GRAND, comprimé enrobé
- QUINISEDINE, comprimé enrobé

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a fourni 2 méta-analyses sur l'effet de la quinine et 2 études cliniques.

Les méta-analyses :

➤ Man-Son-Hing & Wells 1995¹

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la quinine (sulfate) comparée au placebo dans le traitement des crampes nocturnes chez le sujet âgé.

Six études cliniques ont été retenues ; elles ont inclus 107 patients au total et ont été publiées entre janvier 1966 et avril 1994. Elles répondaient aux critères de sélection prédéfinis : études randomisées, double aveugle, versus placebo, cross-over et réalisées chez des sujets en ambulatoire.

Les critères évalués ont été la réduction du nombre de crampes pendant une période standardisée de 4 semaines, sévérité de la crampe, durée de la crampe et l'index de crampe (durée x sévérité de la crampe). Les résultats des études d'une durée inférieure à 4 semaines ont été extrapolés.

Résultats :

- 4 études (n=74) ont montré une diminution moyenne du nombre de crampes chez les patients traités par la quinine, sur une période de 4 semaines : 8.83 [4.16-13.49] ;
- 2 études (n=51) ont montré une réduction significative des « nuits avec crampes » entre le groupe quinine (-30.6%) et le groupe placebo (-24.4%)
- pas de différence significative entre la quinine et le placebo sur la sévérité, la durée des crampes et sur l'index de crampes .
-

➤ Man-Son-Hing et al. 1998²

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la quinine en tenant compte des études non publiées fournies par la FDA ou autres instances réglementaires .

Sept études ont été retenues (4 publiées et 3 non), elles répondaient aux mêmes critères que ceux définis dans la précédente méta-analyse.

Les critères évalués sont : la réduction du nombre de crampes pendant une période extrapolée de 4 semaines, sévérité de la crampe et le risque relatif de diminution (nombre de crampes sous placebo - nombre de crampes sous quinine/ nombre de crampes sous placebo).

Résultats :

- Le nombre de crampes a été réduit en moyenne sous quinine de 3.6[2.15-5.05]
- Le risque relatif de diminution est de 0.21[0.12-0.30]
- 6 études (n=378) ont montré une diminution significative de la sévérité des crampes de 0.13 sur une échelle à 3 niveaux : faible, modéré et sévère entre les 2 groupes. Les valeurs de chacun des groupes ne sont pas disponibles.

Les études versus placebo : ce sont 2 études randomisées en double aveugle en groupe parallèles (Diener et al.2002 ; Jansen et al.1997) qui ont été fournies par le laboratoire.

¹ Man-Son-Hing M, Wells G. Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal leg cramps in elderly people. *BMJ*. 1995;310:13-7

² Man-Son-Hing M, Wells G, Lau A. Quinine for nocturnal leg cramps : a meta-analysis including unpublished data. *J GEN Intern Med* 1998;13:600-6

➤ Diener et al.2002³ :

Cette étude a inclus 98 patients âgés de 18-70 ans et ayant présenté plus de 6 crampes au cours des 2 semaines précédant l'entrée dans l'étude.

Ont été définies 3 périodes consécutives de 2 semaines : avant, pendant et après traitement.

Les patients ont reçu 400 mg de quinine par jour (n=47) ou placebo (n=51).

Les auteurs justifient le choix de cette dose par les réponses négatives obtenues au cours d'études anciennes⁴ utilisant des doses de 200 ou 300mg.

Le critère principal était : la réduction du nombre de crampes entre la phase avant traitement et la phase de traitement.

Résultats :

Nombre de crampes et de jours avec crampes (IC_{95%}) par patient

| Période | Paramètres | Quinine | Placebo | Significativité |
|------------------------|------------------------------|-----------|-----------|--|
| Avant traitement | Effectif | n=47 | n=51 | |
| | Nombre de crampes | 12 [9-16] | 12 [9-13] | |
| En cours de traitement | Nombre de Jours avec crampes | 9 [7-11] | 8 [7-8] | |
| | Effectif | n=45 | n=49 | |
| Après traitement | Nombre de crampes | 4 [3-7] | 7 [5-8] | p*=0.0246 MWB 0.6347 (0.5189-0.7505) |
| | Nombre de Jours avec crampes | 4 [3-6] | 6 [4-6] | p*=0.0120 MWB 0.6497 (0.5345-0.7648) |
| Après traitement | Effectif | n=44 | n=48 | |
| | Nombre de crampes | 5 [4-7] | 7 [6-10] | p*=0.0066 MWB 0.6654 (0.5476-0.7831) |
| Après traitement | Nombre de Jours avec crampes | 5 [4-5] | 6 [5-7] | p*=0.0223 MWB 0.6378 (0.5238-0.7517) |

*différence entre la réduction des valeurs de base du nombre de crampes et du nombre de jours sans crampes en cours de traitement et après traitement incluant le test de Mann-Whitney-Benchmarks(MWB).

Cette étude a mis en évidence une supériorité de la quinine par rapport au placebo sur la diminution du nombre de crampes et le nombre de jours sans crampes.

➤ Jansen et al.1997⁵ :

Cette étude réalisée avec un dérivé de la quinine, l'hydroquinine, a inclus 112 patients présentant au moins 3 crampes par semaine pendant l'effort ou au repos.

Ont été définies 3 périodes consécutives de 2 semaines : avant, pendant et après traitement.

54 patients sous 300mg/j d'hydroquinine et 58 patients sous placebo ont été inclus.

³ Diener HC, Dethlefsen U, Dethlefsen-Gruber S, Verbeek P. Effectiveness of quinine in treating muscle cramps : a double blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial. *Int J Clin Pract* 2002 ;56 :243-6

⁴ Man-Son-Hing M, Wells G. Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal leg cramps in elderly people. *BMJ*. 1995;310:13-7

⁵ Jansen PH, Veenhuizen KC, Wesseling AI, de Boo T, Verbeek AL. Randomised controlled trial of hydroquinine in muscle cramps. *Lancet* 1997;349:528-32

Note :

Les auteurs de cette étude néerlandaise ont choisi l'hydroquinine pour sa disponibilité. En effet, l'hydroquinine était le seul dérivé de quinine enregistré aux Pays-Bas pour la prévention des crampes musculaires.

Les critères principaux étaient : la réduction du nombre de crampes et le nombre de jours avec crampes.

Résultats :

Nombre de crampes et de jours avec crampes (IC_{95%})

| Période | Paramètres | Hydroquinine | Placebo |
|------------------------|------------------------------|--------------|------------|
| Avant traitement | Effectif | n=49 | n=53 |
| | Nombre de crampes | 17 [10-31] | 17 [10-22] |
| | Nombre de Jours avec crampes | 8 [7-12] | 8 [7-11] |
| En cours de traitement | Effectif | n=49 | n=53 |
| | Nombre de crampes | 7 [4-11] | 13 [6-18] |
| | Nombre de Jours avec crampes | 5 [3-7] | 7[4-10] |
| Après traitement | Effectif | n=47 | n=51 |
| | Nombre de crampes | 9 [5-17] | 8 [5-22] |
| | Nombre de Jours avec crampes | 6 [4-9] | 5 [3-8] |

Les valeurs des calculs statistiques complets (p) ne sont pas fournies. En conséquence, la Commission de Transparence ne peut préciser la pertinence des résultats observés.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile mai 2005), ces spécialités confondues ont fait l'objet de 601 000 prescriptions. Elles sont prescrites dans 61.5% des cas à des femmes. La forme orale est prescrite dans 54.2% des cas dans le cadre de traitement de « mouvements involontaires », et dans 6.4% des cas dans le cadre de traitement de « grippe à virus non identifié » .

La forme rectale est prescrite dans le cadre de traitement de « mouvements involontaires » .

6 SERVICE MEDICAL RENDU ET RECOMMANDATIONS

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

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.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

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 pancytopénies.
- réactions hépatiques : quelques cas d'hépatites granulomateuses ont été rapportés.

Les effets indésirables dose dépendant (décrits à partir de 500mg/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.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par ces spécialités est faible.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

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

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 35%