



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 octobre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2006 (JO du 31/01/2008)

NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable

B/20 (CIP : 307 311-7)

B/100 (CIP : 307 310-0)

NIVAQUINE 25 mg/5 ml, sirop

F/150 ml avec cuillère mesure de 5 ml (CIP : 325 444-5)

Laboratoires Sanofi-aventis

chloroquine

Code ATC : P01BA01 (antipaludéens de synthèse)

Liste II

Dates des AMM (procédures nationales) :

NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable (boîtes de 100 et 20) : 7 mars 1974

NIVAQUINE 25 mg/5 ml, sirop : 9 janvier 1974

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

L'indication polyarthrite rhumatoïde fera l'objet d'un avis distinct en raison de la réévaluation en cours à la demande de la Commission de la transparence.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Indications thérapeutiques

NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable

« En parasitologie :

Traitement curatif et préventif du paludisme.

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 chimio-résistances.

En rhumatologie :

Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.

En dermatologie :

Lupus érythémateux discoïde.

Lupus érythémateux subaigu.

Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.

Prévention des lucites. »

NIVAQUINE 25 mg/5 ml, sirop

« Traitement curatif et préventif du paludisme.

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 chimio-résistances. »

Posologie :

cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile annuel février 2012), NIVAQUINE a fait l'objet de 11 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a déposé deux nouvelles études d'efficacité dans le traitement du paludisme :

- Une étude évaluant l'efficacité de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine versus chloroquine dans le traitement du paludisme à *P. vivax* dans des zones de co-endémies avec *P. falciparum* et *P. vivax* en Afghanistan. Cette étude n'a pas été retenue car au cours d'une épidémie mixte à *falciparum/vivax*, le traitement repose sur des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine à l'exception de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine¹.
- Une étude évaluant l'efficacité de la chloroquine versus chloroquine + primaquine dans le traitement du paludisme à *P. vivax* en Ethiopie. Cette étude confirme l'efficacité de la chloroquine et de l'association chloroquine + primaquine dans le traitement du paludisme simple à *P. vivax* chloroquino-sensible. Selon l'OMS, le traitement de choix du paludisme simple à *P. vivax* chloroquino-sensibles est représenté par l'association chloroquine + primaquine¹.

Une étude d'efficacité comparant hydroxychloroquine versus chloroquine dans le traitement des lucites polymorphes a également été retrouvée² : il s'agit d'une étude randomisée double aveugle multicentrique évaluant la sévérité des brulures, démangeaisons, érythèmes et desquamations chez 117 patients. A noter que les posologies utilisées dans cette étude

¹ OMS. Directives pour le traitement du paludisme. Deuxième édition. 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242547924_fre.pdf consulté le 1er aout 2012.

² Pareek A, Khopkar U, Sacchidanand S, Chandurkar N, Naik GS. Comparative study of efficacy and safety of hydroxychloroquine and chloroquine in polymorphic light eruption: A randomized, double-blind, multicentric study. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74:18-22

(hydroxychloroquine : 400 mg/jour pendant 1 mois puis 200 mg/jour pendant 1 mois ; chloroquine : 500 mg/jour pendant 1 mois puis 250 mg/jour pendant 1 mois) ne correspondent pas à celles recommandées par l'AMM de NIVAQUINE (200 à 300 mg/jour pendant 3 semaines) et PLAQUENIL (400 à 600 mg/jour pendant 3 semaines). Une différence en faveur de l'hydroxychloroquine a été observée à 12 semaines ($p < 0,05$) sur la réduction de la sévérité des brûlures, démangeaisons et érythèmes.

Depuis la précédente évaluation par la Commission de la transparence (avis du 8 novembre 2006), aucun rectificatif d'AMM portant sur la tolérance et/ou la sécurité d'emploi n'est intervenu.

Par ailleurs, les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,3,4,5,6,7,8}.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du « 8 novembre 2006.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Rhumatologie

L'indication polyarthrite rhumatoïde fera l'objet d'un avis distinct en raison de la réévaluation en cours à la demande de la Commission de la transparence.

Parasitologie

Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque *P. falciparum* en est la cause. Les souches de *P. falciparum* résistantes aux thérapeutiques classiques sont de plus en plus fréquentes.

Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS⁹.

Il s'agit de spécialités à visée prophylactique ou curative. La Commission rappelle qu'aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques associée à la chimioprophylaxie.

Selon les zones de résistance, la chloroquine peut être utilisée seule (zone 1) ou en association (zone 2) dans le traitement à visée prophylactique. La chloroquine peut être utilisée dans le traitement à visée curative en cas de paludisme chloroquinosensible (*P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*). La chloroquine n'est pas recommandée dans le traitement curatif du paludisme à *P. falciparum*.

Le rapport efficacité/effet indésirable est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu **reste important**.

³ Recommandations publiées chaque année de l'Institut National de Veille Sanitaire (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 n°18-19 / 17 mai 2011. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2011

⁴ Recommandations pour la pratique clinique « prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum. Révision 2007 de la conférence de consensus 1999. Par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ».

⁵ HAS. Liste des Actes et Prestations – Affection de Longue Durée. Lupus érythémateux systémique – Protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2010

⁶ HAS. Guide – Affection de Longue Durée. Lupus érythémateux systémique – Protocole national de diagnostic et de soins. Janvier 2010

⁷ Bertsias G. *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):195-205.

⁸ JEANMOUGIN M. Réaction aux agents physiques. In : Godeau P., Herson S., Piette JC. Traité de médecine. 2e ed. Médecine Sciences Flammarion, Paris, 2004, pp. 771-775

⁹ World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria.

Dermatologie

Les affections dermatologiques concernées peuvent être grave, engageant le pronostic vital et/ou entraînant une dégradation de la qualité de vie.

NIVAQUINE 100 mg, comprimé est un traitement à visées préventive et/ou symptomatique selon les indications.

NIVAQUINE 100 mg, comprimé est recommandé dans le traitement de fond du lupus systémique et dans le traitement systémique des manifestations dermatologiques en cas de lupus subaiguë et discoïde. Cette spécialité garde également une place dans le traitement des lucites polymorphes où le traitement repose sur la radioprotection externe et les antipaludéens de synthèse.

Le rapport efficacité/effet indésirable est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu **reste important**.

En conclusion, le service médical rendu par les spécialités NIVAQUINE **reste important dans les indications suivantes :**

- « **En parasitologie :**

Traitement curatif et préventif du paludisme »

- « **En dermatologie :**

Lupus érythémateux discoïde

Lupus érythémateux subaigu

Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques

Prévention des lucites. »

La Commission ne se prononce pas sur le SMR de NIVAQUINE dans l'indication :

« **En rhumatologie :**

Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde »

dans l'attente de la réévaluation prévue, à sa demande.

Recommandation 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 aux posologies de l'A.M.M., à l'exception de l'indication « Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde ».

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%