



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 septembre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 30 avril 2007 (JO du 03 octobre 2008)

QUINIMAX 125 mg, comprimé pelliculé sécable

B/1 tube polypropylène de 18 comprimés (CIP : 343 648-8)

QUINIMAX 500 mg, comprimé pelliculé sécable

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

QUINIMAX 125 mg/1 ml, solution injectable

B/3 ampoules en verre jaune (brun) de 1 ml (CIP : 342 721-3)

QUINIMAX 250 mg/2 ml, solution injectable

B/3 ampoules en verre jaune (brun) de 2 ml (CIP : 342 724-2)

QUINIMAX 500 mg/4 ml, solution injectable

B/3 ampoules en verre jaune (brun) de 4 ml (CIP : 342 726-5)

Laboratoires SANOFI AVENTIS France

gluconate de quinine (solution injectable) ou chlorhydrate de quinine (comprimé)
gluconate de quinidine (solution injectable) ou chlorhydrate de quinidine (comprimé)
chlorhydrate de cinchonine
chlorhydrate de cinchonidine

Code ATC : P01BC01 (Antipaludéens)

Liste I

Dates des AMM (procédure nationale) :

QUINIMAX 125 mg, comprimé pelliculé sécable : 10 juin 1997

QUINIMAX 500 mg, comprimé sécable pelliculé : 24 juin 1996

QUINIMAX 125 mg/1 ml, 250 mg/2 ml, 500 mg/4 ml, solution injectable : 25 février 1997

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

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 ».

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

Actualisation des données cliniques :

Le laboratoire a fourni 3 nouvelles publications :

- les résultats¹ d'une étude évaluant la sensibilité de *P. falciparum* à différents antipaludéens, les souches étant isolées à Marseille à partir de voyageurs en provenance des Comores entre 2004 et 2006.
- une étude² contrôlée, randomisée, comparant un traitement parentéral par quinine versus artémether⁴ chez 90 enfants (âgés de 6 mois à 12 ans) nigériens ayant un paludisme sévère ou compliqué.
- une étude³, contrôlée, randomisée, ouverte, comparant un traitement parentéral par artésunate⁴ versus quinine chez des enfants (< 15 ans) ayant un paludisme sévère.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSUR du 1^{er} décembre 2005 au 1^{er} novembre 2010) ont été prises en compte. Elles ne modifient pas le profil de tolérance connu des spécialités QUINIMAX.

Les données acquises de la science sur le paludisme et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{5,6,7,8}.

Les formes simples de paludisme à *Plasmodium falciparum*, sans intolérance digestive, sont traités par :

- chez l'adulte :
 - en 1^{ère} ligne : atovaquone/proguanil (MALARONE) ou artémether/luméfantine (RIAMET) ou arteminol/pipéraqune (EURARTESIM)
 - en 2^{ème} ligne : quinine (QUINIMAX) ou méfloquine (LARIAM)
 - en 3^{ème} ligne : halofantrine (HALFAN) en milieu hospitalier avec surveillance ECG

¹ P. Parola, B. Pradines, F. Simon and al. Antimalarial drug susceptibility and point mutations associated with drug resistance in 248 *Plasmodium falciparum* isolates imported from Comoros to Marseille, France in 2004 and 2006. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007, 77(3):431-7

² CN. Aguwa, CV. Ukwe and MO. Adibe. A comparative study of quinine and artemether in the treatment of severe malaria in Nigerian children. Trop. J. Pharm. Res. 2010, 9:11-17

³ AM. Dondorp, C. Fanello, ICE. Hendriksen et al. Artesunate vs quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. The Lancet 2010;376:1647-57

⁴ Produit sous ATU en France

⁵ OMS. Directives pour le traitement du paludisme. 2011, 2^{ème} édition. Accessible sur <http://www.who.int/topics/malaria/fr/>

⁶ 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 ».

⁷ CMIT. Paludisme. In E. PILLY : Vivactis plus Ed; 2012 : pp 430-434

⁸ Avis de la Commission de la transparence du 15 février 2012 relatif à la spécialité EURARTESIM. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1251592/eurartesim-artemimol/-piperaquine-antipaludique

- chez l'enfant et le nourrisson:
 - en 1^{ère} ligne : méfloquine (LARIAM), atovaquone/proguanil (MALARONE), artéméthér/luméfantrine (RIAMET) ou arténimol/pipéraquline (EURARTESIM)
 - en 2^{ème} ligne :
 - o halofantrine (HALFAN) qui en dépit de sa présentation en suspension, commode chez l'enfant est un traitement de seconde ligne en raison de sa cardiotoxicité et du risque de rechute après une cure unique. Elle n'est indiquée qu'en cas de nécessité et sous le contrôle d'une équipe expérimentée.
 - o quinine orale (QUINIMAX), qui requiert une adhésion parfaite à un traitement de sept jours.
- chez le nouveau-né : quinine IV, puis relais par une cure unique d'halofantrine.

Les accès de paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* sont traités en première ligne par chloroquine PO, en l'absence de vomissements. Tout paludisme du à une espèce non identifiée doit être traité en urgence comme un paludisme à *P. falciparum*.

La prise en charge ambulatoire de l'adulte est réservée aux patients ne présentant aucun des critères d'hospitalisation (cf. conférence de consensus 2007)⁶. Il est recommandé d'hospitaliser le jeune enfant dans tous les cas.

Le paludisme grave est traité par la quinine intraveineuse en réanimation.

Dans l'ensemble, 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 :

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

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

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

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

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

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

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