



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 janvier 2006

Examen du dossier d'une spécialité inscrite, 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)

QUININE VITAMINE C GRAND, comprimé enrobé
Boîte de 24 comprimés (308 874-5)

Laboratoires du GOMENOL

quinine (bisulfate de) heptahydrate
ascorbique (acide)

Liste I

Date de l'AMM : Visa le 09/09/1970 , validation le 31/12/1997

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

quinine (bisulfate de) heptahydrate
ascorbique (acide)

1.2. Indication

Traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles

1.3. Posologie

RESERVE A L'ADULTE

4 comprimés maximum par jour, en une prise le soir.

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 cette spécialité : 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

- HEXAQUINE ADULTES, suppositoire
- HEXAQUINE, 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.

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

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 :

- o 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] ;
- o 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%)
- o 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 publiées), 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 :

- o Le nombre de crampes a été réduit en moyenne sous quinine de 3.6[2.15-5.05]
- o Le risque relatif de diminution est de 0.21[0.12-0.30]
- o 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 : 2 études randomisées en double aveugle en groupe parallèles (Diener et al.2002 ; Jansen et al.1997) ont été fournies par le laboratoire.

➤ 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 « en cours de traitement ».

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

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

Résultats :

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

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

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.

Commentaire sur l'ensemble des données fournies :

Ces études et les méta-analyses n'ont pas été prises en compte car la dose de quinine est supérieure à la posologie maximale recommandée par l'AMM française de la spécialité QUININE VITAMINE C GRAND, comprimé enrobé (160 mg de quinine maximum par jour).

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile mai 2005), cette spécialité a fait l'objet de 41000 prescriptions. Elle est prescrite dans :

- o 54.4% des cas dans le cadre de traitement de« grippe à virus non identifié »,
- o 21.7% des cas dans le cadre de traitement de« mouvements involontaires ».

La durée de traitement est inférieure ou égale à 7 jours dans 57.4% des cas.

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

Remarque :

La Commission de transparence note un taux de prescription majoritairement hors des indications de l'AMM.

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

En raison de l'absence de données cliniques pertinentes sur l'efficacité de la vitamine C dans la prise en charge des crampes musculaires essentielles, et de son rôle dans l'action de la quinine, l'intérêt de la vitamine C dans cette spécialité n'est pas établi.

L'efficacité de l'association de vitamine C et de quinine dans l'indication de cette spécialité n'est pas établi.

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.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

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

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant.

6.2. 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 posologies de l'AMM.