

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
23 juillet 2014

NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable

B/20 (CIP : 34009 307 311 7 8)

B/100 (CIP : 34009 307 310 0 0)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS France

DCI	Chloroquine
Code ATC (2014)	P01BA01 (antipaludéens de synthèse)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription dans la polyarthrite rhumatoïde
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 7 mars 1974 validée le 30 janvier 1998
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	2014 P : antiparasitaires, insecticides P01 : antiprotozoaires P01B : antipaludéens P01BA : aminoquinoléines P01BA01 : chloroquine
----------------	---

02 CONTEXTE

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription de ces spécialités le 3 octobre 2012, la Commission s'était prononcée dans l'ensemble des indications de l'AMM à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde pour laquelle le SMR était en cours de réévaluation.

Le dernier avis de la Commission dans la PR date du 8 novembre 2006 (renouvellement d'inscription), le SMR avait été qualifié d'important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Faisant l'objet de la présente évaluation

En rhumatologie :

Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.

Non concernées par la présente évaluation car déjà évaluées en octobre 2012 :

« 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 dermatologie :

Lupus érythémateux discoïde.

Lupus érythémateux subaigu.

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

Prévention des lucites. »

03.2 Posologie

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde :

2 à 3 comprimés par jour en traitement d'attaque, en doses fractionnées, (soit 200 à 300 mg de chloroquine).

1 à 2 comprimés par jour en traitement d'entretien, en doses fractionnées (soit 100 mg à 200 mg de chloroquine).

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité de la chloroquine dans la polyarthrite rhumatoïde.

La recherche bibliographique effectuée par le service de documentation de la HAS n'a pas permis d'identifier de donnée clinique de méthodologie acceptable publiée depuis le dernier avis de la Commission et permettant d'apprécier l'efficacité de la chloroquine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance couvrant les périodes du 22/02/2009 au 31/05/2013.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission de 2012 des données de tolérance de la chloroquine, aucune modification du RCP portant sur la tolérance de la chloroquine n'a été effectuée.

A titre informatif, il convient toutefois de signaler que des modifications non encore validées par l'ANSM portant sur les effets indésirables (EI) sont en cours d'ajout au RCP notamment : troubles extrapyramidaux, maculopathie et dégénérescence maculaire, DRESS (demande de modification de l'information déposée par le laboratoire à l'ANSM en mars 2013). Par ailleurs, une revue des cas de pneumopathies et de DRESS (syndrome d'hypersensibilité) rapportés avec la chloroquine et hydroxychloroquine est en cours d'analyse à l'ANSM. Le compte-rendu du comité de pharmacovigilance du 18 juin 2013 a proposé des modifications du RCP avec ajout de ces EI (DRESS et pneumonies à éosinophiles) et de mises en garde et précautions d'emploi au RCP. L'ajout de contre-indications n'a pas été retenu. Ces modifications non encore validées sont à ce jour toujours en cours d'évaluation à l'ANSM.

► **Au total, ces nouvelles données ne semblent pas de nature à modifier le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités.**

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Les données de prescription (EPPM hiver 2013 – CMA) montrent que NIVAQUINE a fait l'objet de 17 631 prescriptions. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse fiable de ces données, notamment par indication. On ne dispose pas de données d'utilisation de cette spécialité dans la PR.

04.4 Stratégie thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade à :

- un autre traitement de fond classique en monothérapie ou ;
- une association de traitements de fond classiques ou ;
- un anti-TNF.

Place de la chloroquine dans la stratégie thérapeutique :

En l'absence de recommandations nationales en vigueur sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, les recommandations européennes de l'EULAR¹ (European League Against Rheumatism) ont été prises en compte.

Elles recommandent la sulfasalazine et le léflunomide comme alternative de 1^{ère} intention au méthotrexate en cas d'intolérance ou de contre-indication à ce dernier.

Les antipaludéens : hydroxychloroquine et chloroquine, ne sont plus cités dans les recommandations mais l'argumentaire précise qu'ils sont utilisés dans la PR surtout en association mais aussi en monothérapie chez les patients ayant une maladie d'activité modérée. Ils ont l'avantage de pouvoir être utilisés pendant la grossesse mais ont un effet traitement de fond modéré. Leur effet en termes de ralentissement de la progression radiographique semble inférieur à celui des autres DMARD (méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide), raison pour laquelle ils ne sont pas proposés de manière forte dans cette recommandation même si les patients ayant une maladie d'activité faible ont une faible probabilité de dégradation articulaire.

La Société Française de Rhumatologie a été interrogée par le bureau de la CT afin qu'elle se prononce sur la place des traitements de fond non biologiques dans le traitement de la PR. La chloroquine (NIVAQUINE) est considérée comme une alternative à l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL) qui reste indiquée dans les formes bénignes et en association avec les autres traitements de fond.

Les recommandations de la société américaine de rhumatologie ACR de 2012² citent l'hydroxychloroquine parmi les DMARD classiques au même titre que le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine.

Au vu de ces éléments et au regard des alternatives disponibles, la Commission de la Transparence considère que la place de la chloroquine dans la stratégie thérapeutique de la PR telle que définie dans son avis du 8 novembre 2006 a été modifiée : **elle est une alternative à l'hydroxychloroquine dans les formes bénignes peu actives de polyarthrite rhumatoïde et en association à d'autres traitements de fond.**

¹ Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.

² Singh et al. 2012. Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research 2012 ; 64 : 625–639

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 8 novembre 2006 relatives à l'indication PR sont modifiées comme suit :

05.1 Service Médical Rendu

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde

- ▀ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▀ NIVAQUINE (chloroquine) est un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de NIVAQUINE reste important dans le traitement de fond de la PR.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment d'autres traitements de fond biologiques et non biologiques.
- ▀ Cette spécialité est une alternative à l'hydroxychloroquine dans le traitement des formes bénignes peu actives de polyarthrite rhumatoïde et en association à d'autres traitements de fond.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NIVAQUINE reste important dans une indication limitée au traitement de fond des formes bénignes peu actives de polyarthrite rhumatoïde et en association à d'autres traitements de fond.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans une indication limitée au « traitement de fond des formes bénignes peu actives de polyarthrite rhumatoïde et en association à d'autres traitements de fond ».

▀ Taux de remboursement proposé : 65%

▀ Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.