

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 mai 2017

*pentamidine diiséthionate***PENTACARINAT 300 mg, poudre pour aérosol et pour usage parentéral**

1 flacon en verre de 300 mg (CIP : 34009 332 289 1 0)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	P01CX01 (AUTRES ANTILEISHMANIENS ET TRYPANOCIDES)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« PENTACARINAT en aérosol : Prévention des infections à <i>Pneumocystis carinii</i> chez l'immunodéprimé, notamment chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose, en cas d'intolérance ou de contre-indication au sulfaméthoxazole-triméthoprime. D'éventuelles localisations extra-respiratoires de cette infection ne sont pas prévenues par les aérosols. L'appareil de nébulisation de référence était le Respirgard II. Tout autre appareil ayant les mêmes caractéristiques (voir rubrique 4.2) peut être utilisé à condition que la granulométrie ait été validée avec une solution de pentamidine.</p> <p>PENTACARINAT par voie parentérale IM ou IV : Traitement des pneumopathies à <i>Pneumocystis carinii</i> en cas d'intolérance ou de contre-indications au sulfaméthoxazole-triméthoprime. Leishmanioses viscérales et (ou) cutanées. Maladie du sommeil (traitement à la phase lymphaticosanguine). »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 21/12/1988 (procédure nationale) Rectificatif le 30/07/2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 P Antiparasitaires, insecticides P01 Antiprotozoaires P01C Antileishmaniens et trypanocides P01CX Autres Antileishmaniens et trypanocides P01CX01 Pentamidine isethionate

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 octobre 2011, la Commission a considéré que le SMR de PENTACARINAT était important dans les indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

► « PENTACARINAT en aérosol :

Prévention des infections à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé, notamment chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose, en cas d'intolérance ou de contre-indication au sulfaméthoxazole-triméthoprime.

D'éventuelles localisations extra-respiratoires de cette infection ne sont pas prévenues par les aérosols.

L'appareil de nébulisation de référence était le Respigard II. Tout autre appareil ayant les mêmes caractéristiques ([voir rubrique 4.2](#)) peut être utilisé à condition que la granulométrie ait été validée avec une solution de pentamidine.

► PENTACARINAT par voie parentérale IM ou IV :

- Traitement des pneumopathies à *Pneumocystis carinii* en cas d'intolérance ou de contre-indications au sulfaméthoxazole-triméthoprime.
- Leishmanioses viscérales et (ou) cutanées.
- Maladie du sommeil (traitement à la phase lymphaticosanguine). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une méta-analyse¹ de type Cochrane dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'ajout d'un corticostéroïde aux traitements habituels (triméthoprime-sulfaméthoxazole, pentamidine ou dapson-triméthoprime) sur la mortalité générale et sur le besoin d'une ventilation assistée dans le traitement des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Cette méta-analyse n'évalue pas le Pentacarinat mais donne des précisions sur son utilisation.

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent sur le profil d'efficacité de la pentamidine.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 16/06/2009 au 15/06/2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » (cf. RCP pour plus de précisions).

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent sur le profil de tolérance de la pentamidine.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2016), PENTACARINAT n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*), des leishmanioses viscérales et (ou) cutanées et de la Maladie du sommeil et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{2,3,4,5}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 octobre 2011, la place de PENTACARINAT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, comme suit :

➤ *Prévention et traitement des infections à Pneumocystis carinii*

Le traitement de première intention de la pneumocystose est le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime) en traitement curatif et en prophylaxie secondaire avant restauration immunitaire. La pentamidine fait partie des alternatives thérapeutiques, en cas d'intolérance ou de contre-indications au sulfaméthoxazole-triméthoprime.

¹ Ewald H et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 2;4:CD006150.

² <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>

³ WHO Technical Report Series, Control of the leishmaniasis, Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf.

⁴ Griensven V, Carrillo E, López-Vélez R et al. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. Clin Microbiol Infect. 2014;20:286-99.

⁵ CMIT. Leishmanioses. In E.PILLY : Vivactis Plus Ed; 2014; 449-450

➤ *Leishmanioses viscérales et/ou cutanées*

La stratégie thérapeutique d'un traitement anti-leishmanien est complexe. Elle doit tenir compte de l'espèce infectante présumée, de l'épidémiologie des résistances selon la localisation géographique, de la grande variabilité des formes cliniques et évolutives de leishmanioses, du terrain sous-jacent (immunodépression), des degrés très divers de gravité, et de la disponibilité d'autres traitements. Les possibilités thérapeutiques pour les leishmanioses viscérales ont évolué avec un remplacement progressif des traitements classiques (dérivés antimoniés) par l'amphotéricine B liposomale et dans certains cas la miltéfosine administrée par voie orale (disponible en ATU en France). Le traitement des leishmanioses cutanées est le plus souvent local (cryothérapie, antimoniés en injections intralésionnelles, paromomycine) que général (antimoniés, pentamidine, fluconazole, miltéfosine), l'abstention étant parfois possible sous surveillance pour une localisation unique.

➤ *Maladie du sommeil (traitement à la phase lymphaticosanguine)*

Le traitement doit être réalisé en milieu spécialisé et les schémas dépendent du stade clinique et du parasite en cause. La pentamidine est un traitement de première intention. Il s'agit du trypanocide prescrit dans le cadre du stade 1 (Phase lymphatico-sanguine) de l'infection par *T.b. gambiense*. La pentamidine n'est pas active contre *T.b. rhodesiense*.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 octobre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

➤ *Prévention et traitement des infections à *Pneumocystis carinii**

▮ La pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (ex-carinii) reste l'une des infections opportunistes les plus fréquentes en France. Elle est souvent révélatrice de l'infection par le VIH. Les populations concernées sont les patients ayant une immunodépression importante (lymphocytes CD4 < 200/mm³), notamment les patients infectés par le VIH et les greffés sous traitement immunosuppresseur. Cette infection engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.

▮ Cette spécialité est un médicament de seconde intention.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

➤ *Leishmanioses viscérales et/ou cutanées*

▮ Les leishmanioses engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen

▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

➤ *Maladie du sommeil (traitement à la phase lymphaticosanguine)*

▮ La Maladie du sommeil (ou trypanosomose humaine africaine) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.

▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

▮ Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité commercialisées en France dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PENTACARINAT reste important dans les indications de l'AMM.

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 les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.