

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2005

WELLVONE 750mg/5ml, suspension buvable

Flacon de 226 ml avec cuillère-mesure

cip 365 727.8

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Atovaquone

Liste I

Prescription initiale hospitalière

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 21 août 1996, 22 décembre 2004

Spécialité inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (JO 04.05.1997).

Motifs de la demande : Inscription Sécurité Sociale suite au reclassement des conditions de prescriptions et de délivrance de la spécialité en application du décret de rétrocession du 15 juin 2004.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Atovaquone

1.2. Indications

Traitement de la phase aiguë de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP) dans les formes peu à modérément sévères [différence alvéolo-capillaire en oxygène (P(A-a)O₂) # 45 mmHg (6 kPa) et pression partielle artérielle en oxygène (Pa O₂) \$ 60 mmHg (8 kPa)] chez les patients intolérants au traitement par le cotrimoxazole (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

1.3. Posologie

On insistera auprès des patients sur la nécessité de prendre la totalité de la dose de Wellvone avec une prise alimentaire.

La présence d'aliments, en particulier riches en graisses, augmente la biodisponibilité de Wellvone d'un facteur 2 à 3.

Adulte

Pneumonie à *Pneumocystis carinii* : la posologie recommandée est de 750 mg deux fois par jour (1 x 5 ml, matin et soir) pendant 21 jours, administrée avec une prise alimentaire

Des doses plus élevées pourraient être plus efficaces, chez certains patients.

Enfant

L'efficacité de WELLVONE n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Sujet âgé

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de WELLVONE chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale ou hépatique

L'utilisation de WELLVONE n'a pas été étudiée de façon spécifique chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques. S'il s'avère nécessaire de traiter de tels patients avec WELLVONE, la prudence est recommandée et l'administration devra être étroitement surveillée.

1.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'existence de diarrhée lors de la mise en route du traitement a été associée à des concentrations plasmatiques d'atovaquone significativement diminuées, et a été corrélée avec une fréquence plus élevée d'échecs thérapeutiques et un plus faible taux de survie. En cas de diarrhée, et chez les patients ayant des difficultés à prendre WELLVONE avec une prise alimentaire, d'autres traitements devront être envisagés.

L'administration concomitante d'atovaquone et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée.

L'efficacité de WELLVONE n'a pas été étudiée de façon systématique :

- en cas d'échec des autres traitements de la PCP, y compris du cotrimoxazole,
- pour le traitement des épisodes sévères de PCP [$P(A-a)O_2 > 45$ mmHg (6 kPa)],
- comme traitement prophylactique de la PCP,
- versus un traitement de la PCP par pentamidine administrée par voie intraveineuse.

Il n'existe pas de données disponibles concernant les sujets immunodéprimés non-séropositifs pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), atteints de PCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

P	:	Antiparasitaire
01	:	Antiprotozoaires
A	:	Médicament contre l'amibiase et autres protozooses
X	:	Autre médicament contre l'amibiase et autres protozooses
06	:	Atovaquone

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Cotrimoxazole (triméthoprine/sulfaméthoxazole)

BACTRIM formes orales (inscrit. SS et collectivités) :

BACTRIM adulte, comprimé

BACTRIM nourrisson et enfant, suspension buvable

BACTRIM Forte, comprimé

BACTRIM solution pour perfusion IV (inscrit. collectivités)

*Traitement curatif des infections à *Pneumocystis carinii*. Prévention des infections à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé.*

Pentamidine

PENTACARINAT 300 mg, poudre pour aérosol et usage parentéral
(inscrit. SS et collectivités)

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

Trimétrexate

NEUTREXIN 25 mg, lyophilisat pour perfusion (inscrit. collectivités)

*Traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* modérée à sévère chez les patients atteints du SIDA : en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement standard (triméthoprine/sulfaméthoxazole, pentamidine) ou en cas de contre-indication, en association à l'acide folinique.*

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune donnée nouvelle n'a été déposée par le laboratoire depuis l'avis de la Commission du 19 février 1997.

Les études cliniques (Hughes et al 1993, Dohn et al 1994) ont été réalisées avec la forme comprimé de Wellvone. La Commission ne disposait pas de données analysables de l'étude comparative versus pentamidine IV (Dohn et al. 1994) en novembre 1994.

3.1. Cinétique de la forme suspension buvable

Les études cinétiques réalisées avec la forme suspension buvable ont montré une concentration maximale augmentée d'un facteur 2,5 et une aire sous courbe augmentée d'un facteur 2,1 par rapport à la forme comprimé.

3.2. Etude comparative versus Bactrim

L'efficacité et la tolérance de l'atovaquone 750 mg, 3 fois par jour ont été comparées à celles de triméthoprim (320 mg)-sulfaméthoxazole (1600 mg), administrés 3 fois par jour pendant 21 jours au cours d'une étude randomisée, double-aveugle, réalisée chez 322 patients atteints de SIDA présentant une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* (PCP) de sévérité faible à modérée (gradient d'oxygène alvéolo-artériel 45 mmHg).

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage d'échecs thérapeutiques par manque d'efficacité chez les patients présentant une pneumonie à *Pneumocystis carinii* confirmée, 4 semaines après l'arrêt du traitement. L'échec thérapeutique était défini sur des critères cliniques, gazométriques et radiographiques.

408 patients ont été inclus. 322 patients ont eu une pneumonie à *Pneumocystis carinii* confirmée à l'histologie. A l'inclusion, 56% des patients du groupe atovaquone et 66% des patients du groupe pentamidine avaient reçu un traitement antirétroviral. 70% des patients présentaient une pneumonie de sévérité faible.

Les données de 38 patients ont été considérées comme non évaluables et exclues de l'analyse du critère principal (22 patients dans le groupe atovaquone, 16 patients dans le groupe TMP-SMX) : arrêt de traitement (10), détérioration clinique dans les 3 premiers jours de traitement (9), affection pulmonaire intercurrente (4), mauvaise observance (2), violation de protocole (8), décès (1).

A la 4^{ème} semaine après l'arrêt du traitement, 28/138 patients du groupe atovaquone et 10/146 patients dans le groupe TMP-SMX ont été considérés comme des échecs thérapeutiques par manque d'efficacité.

Paramètres d'efficacité n (%)	Atovaquone n=160	TMP-SMX n=162	Diff. (IC 95%)	p
Echec thérapeutique*	28/138 (20)	10/146 (7)	0,15 (0,05 ; 0,25)	0,002
Arrêt de traitement pour EI**	11 (7)	33 (20)	-0,14 (-0,21 ; -0,06)	0,001
Succès thérapeutique	99 (62)	103 (64)	-0,02 (-0,13 ; 0,09)	0,82
Patients non évaluables	22 (14)	16 (10)	0,04 (-0,04 ; 0,12)	0,3

* Analyse excluant les 38 patients non évaluables

** Evénement indésirable

55 patients ont reçu une alternative thérapeutique dans les deux groupes de traitement. Onze décès sont survenus dans le groupe atovaquone ; 4 décès ont été dus à la PCP. Un décès est survenu dans le groupe TMP-SMX.

Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquemment rapportés sous TMP-SMX ont été : rash (16 patients versus 8 sous atovaquone), anomalies hépatiques (15 patients vs 5), vomissements (14 patients vs 2), fièvre (13 patients vs 1), nausées (11 patients vs 1), neutropénie (7 patients vs 0).

Hughes W, Leong G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, et al : Comparison of Atovaquone (566C80) with Trimethoprim-Sulfamethoxazole to Treat Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients with AIDS. N Engl J Med 1993;328:1521-1527.

3.3. Etude comparative versus Pentamidine

Une étude randomisée, réalisée en ouvert chez des patients infectés par le VIH et présentant une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* de forme peu à modérément sévère (gradient d'oxygène alvéolo-artériel 45 mmHg) a comparé l'efficacité et la tolérance de l'atovaquone (750 mg, 3 fois par jour) à celles de la pentamidine IV (3 à 4 mg/kg/j) administrés pendant 21 jours.

Les patients avaient des antécédents d'intolérance au triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de succès, défini par le maintien de l'amélioration clinique 4 semaines après l'arrêt du traitement.

144 patients, âgés de plus de 13 ans ont été randomisés. Les données des 115 patients présentant une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* confirmée à l'histologie ont été analysées : atovaquone (n=56), pentamidine (n=53).

A l'inclusion, 70% des patients du groupe atovaquone et 79% des patients du groupe pentamidine avaient reçu une prophylaxie dans les 3 mois précédant l'étude. Respectivement 68% et 79% avaient reçu un traitement antirétroviral.

64% des patients (36/56) présentaient une pneumonie peu sévère dans le groupe atovaquone, 72% (38/53) dans le groupe pentamidine.

L'étude a été arrêtée prématurément ; les pourcentages de succès thérapeutiques observés ont été très inférieurs aux pourcentages attendus.

Les patients non évaluables (mauvaise observance, perdus de vue...) ont été considérés comme des échecs thérapeutiques lors de l'analyse en intention de traiter.

A la 4^{ème} semaine après l'arrêt du traitement, 32 patients du groupe atovaquone (57%) et 21 patients dans le groupe pentamidine (40%) ont été des succès thérapeutiques.

Paramètres d'efficacité n (%)	Atovaquone n=56	Pentamidine n=53	Diff. (IC 95%)	p
Succès thérapeutique*	32 (57)	21 (40)	17 (-3 ; 38)	0,085
Echec thérapeutique				
Absence de réponse	16 (29)	9 (17)	12 (-6 ; 29)	0,18
Arrêt pour intolérance	2 (4)	19 (36)	- 32 (-48 ; -17)	< 0,001
Patient non évaluable	6 (11)	4 (8)	-	0,74
Décès				
A la 4 ^{ème} semaine	7 (13)	4 (8)	-	0,53
A la 8 ^{ème} semaine	9 (16)	9 (17)	-	1,00

* Analyse en intention de traiter

Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquemment rapportés sous pentamidine ont été : hypoglycémie (8 patients versus 0 sous atovaquone), vomissements (6 patients vs 0), nausées (5 patients vs 0), rash (5 patients vs 3) et élévation de la créatininémie (4 patients vs 0).

Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, Follansbee SE, Caldwell PT, Scott JD, et al: Oral Atovaquone Compared with Intravenous Pentamidine for Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients with AIDS. Annals of Internal Medicine. 1994;121(3):174-180.

3.4. Données de pharmacovigilance

Entre le 25 novembre 1992 et le 30 novembre 2003, le laboratoire a estimé à plus de 665 000 le nombre de patients ayant reçu un traitement par Wellvone. Les données de pharmacovigilance sont d'interprétation difficile compte tenu du terrain sous-jacent. Les notifications enregistrées n'ont pas motivé de modifications du profil de tolérance du produit.

3.5. Conclusion

Les études cliniques comparatives présentées ont été réalisées avec la forme comprimé d'atovaquone.

L'étude de Hughes et al. a montré, chez des patients traités pendant 21 jours pour une forme peu à modérément sévère de pneumonie à *Pneumocystis carinii*, un pourcentage d'échecs thérapeutiques sous atovaquone supérieur à celui observé sous TMP-SMX.

Dans l'étude de Dohn et al., l'efficacité de l'atovaquone a été comparée à celle de la pentamidine IV chez des patients présentant une forme peu à modérément sévère de pneumonie à *Pneumocystis carinii*. Les pourcentages de succès thérapeutiques n'ont pas différé entre les deux groupes de traitement. On peut noter que le taux d'échecs thérapeutiques pour intolérance au traitement observé sous pentamidine a été supérieur (36%) à celui observé sous atovaquone (4%).

Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquents ont été éruptions cutanées et troubles digestifs.

L'analyse des données de tolérance post-commercialisation n'a pas mis en évidence d'élément nouveau et ne modifie pas le profil de tolérance connu de l'atovaquone.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La pneumocystose est une infection pulmonaire respiratoire d'installation progressive responsable d'une pneumopathie interstitielle puis alvéolaire. En l'absence de traitement, l'aggravation est inéluctable avec apparition d'une détresse respiratoire aiguë. Dans les formes graves, des séquelles à type de fibrose pulmonaire peuvent persister.

Cette spécialité est un traitement à visée curative de la phase aiguë de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* dans les formes peu à modérément sévères.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans la phase aiguë des formes peu à modérément sévères de pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez les

patients intolérants au cotrimoxazole, sous réserve de l'absence de diarrhée et de la possibilité d'une prise alimentaire concomitante à celle du traitement.

Bien que le fardeau global associé à l'infection par le VIH soit important et que la pneumonie à *Pneumocystis Carinii* soit une maladie grave, le fardeau correspondant à la population susceptible de bénéficier du traitement est faible, du fait de la part très restreinte qu'elle représente parmi les patients VIH d'un point de vue populationnel.

Chez les patients relevant de l'indication de l'AMM, le besoin thérapeutique est en grande partie couvert par les thérapeutiques existantes. Cependant, il persiste encore des cas de décès par PCP et il est donc intéressant de disposer d'une alternative thérapeutique supplémentaire.

Au vu des résultats des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact attendu sur la morbi-mortalité.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité Wellvone.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Wellvone conserve son intérêt thérapeutique dans la prise en charge des formes modérées de la phase aiguë de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez les patients intolérants au traitement par cotrimoxazole.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹

Le traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire de référence est le cotrimoxazole (Bactrim[®], triméthoprim/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j) par voie intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j) dans les formes graves, par voie orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160/800 mg/j), pendant une durée de 3 semaines. L'adjonction d'une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j est recommandée lorsqu'il existe une hypoxie inférieure à 75 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours puis diminuée progressivement (durée totale de traitement corticoïde de 3 semaines).

En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative peut être la pentamidine (Pentacarinat[®]) intraveineuse (3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique) en connaissant la toxicité et donc la difficulté à maintenir ce type de traitement.

L'atovaquone (Wellvone[®], 750 mg · 2/j en suspension buvable) est utilisée dans les formes modérées de pneumocystoses chez les patients intolérants au cotrimoxazole.

Chez les patients pour lesquels la prise alimentaire est difficile et chez les patients diarrhéiques, d'autres traitements devront être envisagés.²

Le trimétrexate (Neutrexin[®]) intraveineux (45 mg/m² associé à l'acide folinique 20 mg/m² toutes les 6 heures) est une alternative thérapeutique dans les formes sévères.

4.4. Population cible

La pneumocystose survient exclusivement sur terrain d'immunodépression et se rencontre en France surtout dans le cadre du SIDA dont elle est l'une des toutes premières infections opportunistes révélatrices.

1 Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH - Rapport 2004.

2 Résumé des caractéristiques du produit

La prise en charge thérapeutique des patients comprend une antibiothérapie par triméthoprim-sulfaméthoxazole. La limite à l'utilisation du cotrimoxazole est la survenue fréquente (environ 50%) de manifestations allergiques, notamment cutanées, pouvant conduire dans les formes les plus aiguës à des arrêts de traitement.³ La proportion des patients non diarrhéiques, sans difficulté majeure de prise alimentaire, présentant une forme peu à modérément sévère de PCP ne peut être précisée.

Les données de l'InVS 2003 indiquent 1300 cas de pneumocystoses révélatrices de SIDA en France. Les cas de pneumocystoses survenant chez le patient sidéen sont moins nombreux ; les cas survenant dans d'autres cas d'immunodépression sont rares.

En tenant compte d'une probable sous-déclaration et d'un pourcentage d'intolérance au cotrimoxazole de l'ordre de 50%, l'estimation maximale du nombre de patients qui pourraient bénéficier de Wellvone dans le cadre de la prise en charge de la pneumocystose aiguë est inférieure à 1500 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

³ Lacombe K, Girard PM. Traitement et prévention des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH : mise au point en 2004. Partie 1 : pneumocystose et protozooses. Médecine et Maladies infectieuses 2004;34:239-245.