



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

méropénème

MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable

Boîte de 10 flacons (CIP : 3400938783063)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	J01DH02 (antibactériens à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Meronem est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes : - Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose - [...] Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 16/04/1997 (procédure nationale) Rectificatifs d'AMM : - le 15 octobre 2009 suite à la procédure européenne d'arbitrage conformément à l'article 30 de la directive 2011/83/CE dont extensions d'indications, - le 12 juin 2015 dont modifications d'une indication
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière
Classification ATC	2014 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01D Autres bêta-lactamines J01DH Carbapénèmes J01DH02 méropénème

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité MERONEM 1 g réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20 avril 2009 (JO du 20 mai 2009) dans la seule indication « **Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose** », les autres indications étant réservées aux collectivités.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 15 octobre 2008, la Commission a considéré que le SMR de MERONEM 1 g était important dans l'indication suivante qui a depuis été modifiée mais reste superposable : « **Traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose** ».

Depuis ce dernier avis, le RCP des spécialités MERONEM 1 g et 500 mg a en effet été modifié le 15 octobre 2009 suite à la procédure européenne d'arbitrage conformément à l'article 30 de la directive 2011/83/CE, ainsi que le 12 juin 2015. Les rubriques « 4.1. Indications thérapeutiques » et « 4.2. Posologie et mode d'administration » ont notamment été modifiées avec l'ajout de nouvelles indications. Ces modifications font l'objet d'un avis dédié¹.

¹ Avis du 3 février 2016 de la Commission de la Transparence pour les extensions d'indication de MERONEM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« MERONEM 1 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois dans le traitement des infections suivantes :

- Pneumonies sévères, y compris les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,
- **Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose,**
- Infections des voies urinaires compliquées,
- Infections intra-abdominales compliquées,
- Infections intra- et post-partum,
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous,
- Méningites bactériennes aiguës.

MERONEM peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité depuis le dernier renouvellement d'inscription.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/09/2008 au 31/08/2012).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription et d'utilisation

► Du fait de ses conditions de prescription (médicament soumis à prescription hospitalière), MERONEM n'apparaît pas dans le panel IMS.

► Les carbapénèmes ont fait l'objet de recommandations de restrictions de leur utilisation en lien avec l'émergence de carbapénémases pouvant aboutir à une situation d'impasse thérapeutique. Une surveillance spécifique est mise en place en France pour le suivi des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) tant qu'elles restent en situation d'émergence. La circulaire N°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) a

notamment été diffusée dans cet objectif. La circulaire du 14 février 2012 prévoit de plus un suivi prioritaire dans les établissements de santé en termes de surveillance pour les carbapénèmes, repris plus récemment dans l'instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS no 2015-212 du 19 juin 2015, relative à la mise en œuvre de la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections broncho-pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose, et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 octobre 2008, la place du méropénème dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée dans cette indication. MERONEM 1 g fait partie des principaux antibiotiques recommandés dans la prise en charge de l'infection broncho-pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose.

La mise à disposition en ville, comme bon nombre de bêta-lactamines, a pour but de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients ambulatoires dans le cadre d'un traitement antibiotique prolongé et contrôlé devant être poursuivi au-delà de la sortie de l'hôpital, la prescription hospitalière garantissant par ailleurs l'encadrement de l'utilisation du médicament.

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 15 octobre 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, principalement, et *Bulkholderia cepacia* contribuent au développement d'une insuffisance respiratoire progressive, principale cause de morbidité et de mortalité des patients atteints de la mucoviscidose.
- L'antibiothérapie est un traitement qui vise à diminuer l'inoculum bactérien, espacer les exacerbations et ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire chez ces patients.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- MERONEM 1 g fait partie des principaux antibiotiques recommandés dans la prise en charge de l'infection broncho-pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose.

■ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, si la mucoviscidose est une maladie grave incurable à ce jour, le poids de cette pathologie sur la santé publique est modéré en raison de sa prévalence peu élevée. Dans l'indication concernée, le poids est faible compte tenu du nombre plus restreint de patients.

Dans la mesure où aucun traitement médicamenteux n'a montré son efficacité dans l'encombrement bronchique du patient atteint de mucoviscidose, on considère que le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert. Il existe donc un besoin de santé publique en

² Conférence de consensus (Société Française de Pédiatrie, avec la participation de l'ANAES). Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

³ HAS. Mucoviscidose. Protocole National de Diagnostic et de Soins pour une maladie rare. 2006. Site HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucovisidose-guide_sans_lap.pdf [accédé le 2/11/2015].

particulier pour les patients infectés par des germes résistants aux antibiotiques (notamment *Pseudomonas*).

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a permis de démontrer d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'estimer si la spécialité MERONEM est en mesure de répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité MERONEM.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MERONEM 1 g reste important dans les infections broncho-pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose.

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 le traitement des infections broncho-pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement

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