



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 octobre 2008

### **MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable IV**

B/10 flacons (CIP : 387 830-6)

**Laboratoire ASTRAZENECA**

méropénème

Code ATC : J01DH02

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM (procédure nationale) : 16 avril 1997, rectificatif du 18 février 2008

Spécialités inscrites sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités dans l'extension d'indication :  
« **Traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose** ».

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

méropénème

## 1.2. Originalité

Le méropénème est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines appartenant à la classe des carbapénèmes.

## 1.3. Indication (Incluant l'extension d'indication *en gras*)

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du méropénème.

Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections sévères, bactériémiques ou non, dues aux germes sensibles au méropénème dans les indications suivantes :

\*chez l'adulte :

- infections respiratoires basses,
- infections abdominales,
- épisodes fébriles chez les patients neutropéniques,
- **traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose.**

\*chez l'enfant :

- épisodes fébriles chez les patients neutropéniques,
- **traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose.**

Pour le traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia*, une bithérapie est nécessaire; le méropénème devra donc être associé à un autre antibiotique.

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

## 1.4. Posologie

### Posologie

\*Adulte :

La dose maximale utilisée ne doit pas dépasser 6 g/jour répartis en 3 fois.

### Chez l'adulte aux fonctions rénales normales :

- infections respiratoires basses communautaires : 500 mg IV toutes les 8 heures.
- infections respiratoires basses nosocomiales, infections abdominales, épisodes fébriles chez les patients neutropéniques : 1 g IV toutes les 8 heures.
- **infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose : 2 g toutes les 8 heures. La durée du traitement est habituellement de 15 jours.**

### **Chez l'adulte insuffisant rénal :**

Par rapport à la dose unitaire définie (500 mg, 1 g) et devant être administrée toutes les 8 heures, la posologie doit être adaptée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 50$  ml/min, selon le schéma suivant :

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Posologie dose ("doses unitaires" : 500 mg, ou 1 g toutes les 8 heures)</b>	<b>Fréquence</b>
26-50 (ml/min)	1 dose unitaire	toutes les 12 heures
10-25 (ml/min)	1/2 dose unitaire	toutes les 12 heures
< 10 (ml/min)	1/2 dose unitaire	toutes les 24 heures

Le méropénème est éliminé par hémodialyse ; si un traitement continu par méropénème est nécessaire, l'administration d'une dose unitaire supplémentaire est recommandée en fin d'hémodialyse.

Aucune expérience clinique n'est disponible en cas de dialyse péritonéale et d'hémofiltration.

### **Chez l'adulte insuffisant hépatique :**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

### **Chez le sujet âgé :**

L'ajustement posologique doit se faire en fonction de l'état rénal.

Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire chez les sujets âgés dont la fonction rénale est normale ou dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min.

### **\*Enfant :**

Chez l'enfant de plus de 50 kg, la dose adulte peut être utilisée.

### **Chez l'enfant aux fonctions rénales normales :**

- épisodes fébriles chez les patients neutropéniques : 20 mg/kg IV toutes les 8 heures.
- **infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose : 40 mg/kg toutes les 8 heures. La durée du traitement est habituellement de 15 jours.**

### **Chez l'enfant insuffisant hépatique ou insuffisant rénal :**

Aucune expérience clinique n'est disponible.

### **Mode d'administration**

Le méropénème peut être administré par voie intraveineuse, soit en bolus direct par injection lente (environ 5 minutes), soit en perfusion de 15 à 30 minutes (cf. 6.2 Incompatibilités et 6.4 Précautions particulières de conservation).

Pour utilisation en bolus par injection lente, la solution injectée est obtenue par dissolution de la poudre dans de l'eau pour préparations injectables (10 ml pour 500 mg de méropénème). Ceci permet d'obtenir une concentration de 50 mg/ml. La solution reconstituée est incolore ou jaune pâle.

En cas d'administration par perfusion, la solution peut être préparée à partir des solvants compatibles (50 à 200 ml) (cf. 6.2 Incompatibilités et 6.4 Précautions particulières de conservation).

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

J	: anti-infectieux généraux à usage systémique
J01	: antibactériens à usage systémique
J01D	: autres bêta-lactamines
J01DH	: carbapénèmes
J01DH02	: méropénème

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

DCI /Spécialité	Indication
Imipénème/cilastatine - TIENAM 250 mg IV - TIENAM 500 mg IV (AMM adulte et enfant)	Les indications des formes intraveineuses sont limitées aux infections sévères dues aux germes sensibles à l'imipénème (à l'exclusion des méningites) notamment dans les manifestations : abdominales, <b>broncho-pulmonaires</b> , gynécologiques, septicémiques, génito-urinaires, ostéo-articulaires, cutanées et des parties molles, endocarditiques.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des antibiotiques de même spectre d'activité anti-microbienne ou de spectre voisin, administrés par voie IV, orale ou inhalée, recommandés<sup>1</sup> pour le traitement des infections bronchopulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) associées à la mucoviscidose.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

L'AMM a été octroyée sur la base d'un dossier bibliographique, incluant notamment :

- deux études comparatives versus ceftazidime, en monothérapie ou en bithérapie avec la tobramycine, chez des patients atteints de mucoviscidose,
- des données de suivi de patients traités dans le cadre de programmes compassionnels.

Seules les études cliniques versus comparateurs actifs ont été prises en compte et décrites ci-dessous.

#### ➤ En bithérapie : Etude comparative méropénème versus ceftazidime, en association à la tobramycine IV (Etude Blumer et al. 2005)<sup>2</sup> :

Dans cette étude, 102 patients (âge > 5 ans) atteints d'exacerbations pulmonaires aiguës à *P. aeruginosa* sensibles aux antibiotiques étudiés, ont été randomisés, après stratification sur la sévérité de l'atteinte (évaluée par le volume expiratoire maximum-seconde – VEMS)<sup>3</sup>, pour recevoir en simple aveugle : soit le méropénème en association à la tobramycine (n=50 patients, 50% < 16 ans), soit la ceftazidime en association à la tobramycine (n=52, 38.5% < 16 ans).

Des patients (N=19) infectés par *Burkholderia cepacia* ou par *P. aeruginosa* résistants à la ceftazidime ont été inclus dans un troisième bras et traités en ouvert par le méropénème associé à la tobramycine IV.

La dose de méropénème a été de 40 mg/kg/8 heures allant jusqu'à 2 g IV et celle de la ceftazidime de 50 mg/kg/8 heures. La dose de ceftazidime est inférieure à la dose actuellement recommandée 200 à 300 mg/kg/24 heures chez l'enfant. La tobramycine a été administrée à une

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. Chest. 2005;128(4):2336-46

<sup>3</sup> Critères de sévérité : peu importante = VEMS > 70 % de la valeur théorique, modérée = VEMS compris entre 40 et 69 %, sévère = VEMS < 40 %.

posologie permettant de maintenir un pic plasmatique  $\geq 8 \mu\text{g/ml}$  et une concentration plasmatique à la vallée  $< 2 \mu\text{g/ml}$ ). La durée moyenne de traitement a été de 13.5 jours (méro-pénème) versus 14.1 jours (ceftazidime).

La sévérité de l'atteinte pour les patients traités par méro-pénème a été : peu importante (22%), modérée (42%) ou sévère (36%), sans différence avec les patients traités par ceftazidime.

**Le critère principal d'efficacité** était le pourcentage d'évolution du VEMS entre la période initiale et la fin du traitement (ou après 14 jours de traitement pour les patients poursuivant leur traitement au-delà de 14 jours). Les patients ayant une augmentation relative du VEMS  $\geq 15 \%$  par rapport à la valeur initiale ont été considérés comme répondeurs.

Principaux résultats :

- Patients répondeurs à la fin du traitement : 63,8 % (30/47) dans le groupe méro-pénème/tobramycine versus 58 % (29/50) dans le groupe ceftazidime/tobramycine (NS).  
Dans le groupe de patients infectés par *Bulkholderia cepacia* ou par *P. aeruginosa* résistants à la ceftazidime, 6/18 patients évaluables ont été répondeurs à la fin du traitement.
  - Réponse clinique globale : absence de nouvelle exacerbation pendant une médiane de 176 jours (méro-pénème) versus 207 jours (ceftazidime) (NS) ;
  - Réduction de la charge bactérienne : réduction du compte-bactérien en fin de traitement : 3.6 log en moyenne (méro-pénème) versus 3.5 log en moyenne (ceftazidime) (NS) ; A noter quelques isolats résistants de *P. aeruginosa* retrouvés après traitement en même proportion dans les deux groupes ;
- **En monothérapie : Etude comparative méro-pénème versus ceftazidime (Byrne et al. 1995)<sup>4</sup>**

Dans cette étude comparative ouverte, 40 patients atteints d'exacerbations pulmonaires aiguës à *P. aeruginosa* sensible aux antibiotiques étudiés ont été randomisés (2 : 1) et ont reçu soit le méro-pénème (n=27 patients de 4 à 28 ans, âge moyen 15 ans) administré à la posologie de 25 mg/kg/8 heures IV (125 mg à 1250 mg), soit la ceftazidime (n=13 patients de 6 à 33 ans, âge moyen 16 ans) à la posologie de 50 mg/kg/8 heures. La première dose d'antibiotique a été administrée à l'hôpital, avec poursuite du traitement à domicile pour certains patients. Les antibiotiques ont été administrés en perfusion courte ou en bolus.

La sévérité de l'atteinte clinique des patients (adulte seulement), évaluée par le score de SHWACHMAN<sup>5</sup>, a été modérée ou faible (score : 57 - 75). Au total, 75 épisodes d'exacerbation essentiellement à *Pseudomonas aeruginosa* ont été considérés comme évaluables. La durée moyenne de traitement a été de 15 jours dans les deux groupes.

Le critère principal d'évaluation a été la réponse clinique globale (amélioration de l'état respiratoire, gain de poids, amélioration de l'état général).

Réponse clinique globale

	Réponse clinique globale*	
	Méro-pénème N = 54 épisodes	Ceftazidime N=21 épisodes
A la fin du traitement		
- Amélioration	53/54	19/21
- Sans changement/détérioration	1/54	2/21
A la fin du suivi (4-6 semaines)		
- Amélioration	43/50	17/20
- Sans changement/détérioration	1/50	1/20
- Rechute	6/50	2/20

\* amélioration de l'état respiratoire, gain de poids, amélioration de l'état général

<sup>4</sup> Byrne S. et al. Clinical evaluation of meropenem versus ceftazidime for the treatment of *Pseudomonas spp.* Infection in cystic fibrosis patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1995;36 (suppl A); 135-143

<sup>5</sup> Degré de sévérité et pronostic en fonction du Score de SHWACHMAN et KULCZYCKI : Excellent = 100 à 86, Bon = 85 à 71, moyen = 70 à 56, médiocre = 55 à 41, sévère  $\leq 40 \%$ .

Cette étude est à considérer à titre indicatif en raison du faible nombre de patients inclus et de l'absence d'analyse statistique appropriée. Par ailleurs, la dose de méropénème administrée dans cette étude (25 mg/kg/8 heures IV [125 mg à 1250 mg]) est inférieure à la dose actuellement recommandée (2g / 8 heures chez l'adulte et de 40mg/kg/8 heures chez l'enfant) en association à un autre antibiotique (cf. RCP) ; il ne paraît pas raisonnable de proposer de monothérapie avec le méropénème dans le cadre d'une exacerbation liée à *Pseudomonas aeruginosa*.

### 3.2. Tolérance

Peu de données sont disponibles sur la tolérance du méropénème utilisé à doses « élevées » (2g/8h chez l'adulte et 40 mg/kg/8h chez l'enfant) dans le traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose.

Les données de tolérance de l'étude **Blumer et al<sup>6</sup>** dans laquelle le méropénème a été utilisé à une forte dose (40 mg/kg/8 heures allant jusqu'à 2 g IV, correspondant aux posologies de l'AMM) en association à la tobramycine, n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables inattendus. L'incidence des effets indésirables a été de 38 % (19/50) dans le groupe méropénème/tobramycine versus 40,4 % (21/52) dans le groupe ceftazidime/tobramycine. Les arrêts de traitement en raison de la survenue d'un effet indésirable ont été peu fréquentes (2 patients dans chaque groupe).

Les principaux effets indésirables ont été : élévation des transaminases (SGOT 14 % vs 9,6%, SGPT 12%), élévation des phosphatases alcalines (8 % vs 1,9 %), diarrhée (6 % vs 1,9 %), nausées (4 %), rash (6 %), pharyngite (6 % vs 1,9 %), maux de tête (4 % vs 9,6 %).

#### Expérience clinique

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation du méropénème, notamment aux posologies de l'AMM dans le cadre de programmes compassionnels et les données de pharmacovigilance, n'a pas mis en exergue de préoccupations majeures de sécurité d'emploi de cet antibiotique.

Les principaux effets indésirables décrites dans le RCP sont similaires à ceux des bêta-lactamines en général (cf. RCP).

### 3.3. Conclusion

Les données cliniques présentées, bien que limitées, confortent l'efficacité du méropénème en association à un aminoside (tobramycine), dans le traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose.

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation du méropénème, notamment aux « doses élevées » recommandées chez les patients atteints de mucoviscidose, n'a pas mis en exergue de préoccupations majeures de sécurité d'emploi de cet antibiotique.

D'une façon générale, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance au travers des éléments versés dans le dossier ne permet pas de considérer que le méropénème soit plus efficace et mieux toléré que les alternatives thérapeutiques, notamment les autres bêta-lactamines anti-pyocyaniques utilisés par voie IV en association à un aminoside.

---

<sup>6</sup> Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. Chest. 2005;128(4):2336-46

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, si la mucoviscidose est une maladie grave incurable à ce jour, le fardeau de cette pathologie est modéré en raison de sa prévalence peu élevée.

Dans l'indication concernée, le fardeau est faible compte tenu du nombre encore 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 particulier pour les patients infectés par des germes résistants aux antibiotiques (notamment *Pseudomonas*).

Selon les données fournies, MERONEM n'a pas démontré d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

La transposabilité est acceptable.

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'intérêt de santé publique pour la spécialité MERONEM.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données bibliographiques présentées et de l'expérience clinique rapportée sur l'efficacité et la tolérance de ce produit dans le traitement des infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose, la Commission considère que la spécialité MERONEM apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge actuelle, compte tenu du profil de résistance évolutif de *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>7</sup>

Le rôle de l'infection bronchopulmonaire dans la morbidité et la mortalité de la mucoviscidose est bien établi. Toutefois, la prise en charge de l'atteinte bronchopulmonaire doit s'intégrer dans une prise en charge globale de la maladie.

La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie. Les premiers germes en cause sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*.

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* constitue un tournant évolutif de la maladie respiratoire. A l'âge adulte, environ 70% des patients seraient porteurs de ce germe.

Le traitement d'une primo-colonisation à *P. aeruginosa* nécessite l'association d'antibiotiques bactéricides par voie IV (bêta-lactamine + aminoside), suivie ou non d'un traitement par

<sup>7</sup> 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.

antibiotiques inhalés. L'association ciprofloxacine per os et aérosols de colistine est également proposée.

Dans l'infection chronique à *P. aeruginosa*, il importe de traiter les poussées de surinfection, le plus souvent par bithérapie associant une bêta-lactamine anti-pyocyanique à un aminoside par voie IV. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures.

En cas de souches multirésistantes, une trithérapie associant la ciprofloxacine per os à la bithérapie peut être utilisée. La colistine par voie IV reste un choix possible dans cette situation.

Le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée en traitement systématique programmé de l'infection bronchique chronique à *P. aeruginosa* est confirmé. L'intérêt de ce traitement d'entretien est de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer la toxicité en minimisant l'absorption systémique. La tobramycine ou la colistine par voie inhalée sont utilisées.

Des signes même minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques IV.

Les cures systématiques IV trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées. Le recours à la ciprofloxacine per os en intercure peut être envisagé.

#### Place du méropénème dans la stratégie thérapeutique

MERONEM 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.

#### **4.4. Population cible**

En France, la population des patients atteints de mucoviscidose est estimée à environ 5000 patients.

En 2003, l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) rapporte que 37% des patients de moins de 18 ans et 68% des adultes sont colonisés de manière chronique par *Pseudomonas aeruginosa*. *Bulkholderia cepacia* est présent chez 2,2% de l'ensemble des patients ayant eu un examen cyto bactériologique des crachats en 2005<sup>8</sup>.

MERONEM étant utilisé chez l'adulte et l'enfant, la population cible est estimée au maximum entre 2500 et 3000 patients/an.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

---

<sup>8</sup> Registre Français de la mucoviscidose. Bilan des données 2005 de l'Observatoire National de la Mucoviscidose. 2007