

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
20 avril 2016*imipénem monohydraté / cilastatine sodique***TIENAM 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion**

1 flacon en verre (CIP : 34009 383 370 0 6)

Laboratoire MSD FRANCE

|                        |  |
|------------------------|--|
| Code ATC               | J01DH51 (Imipénème et inhibiteur d'enzyme : carbapénème)   |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription</b>   |
| Listes concernées      | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)   |
| Indications concernées | <p>« TIENAM est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• infections intra-abdominales compliquées,</li><li>• pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,</li><li>• infections intra-partum et post-partum,</li><li>• infections urinaires compliquées,</li><li>• infections compliquées de la peau et des tissus mous.</li></ul> <p>TIENAM peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.<br/>Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.<br/>Il convient de tenir compte des recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens.»</p> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |  |
|--|--|
| AMM  | 25/11/1986 (procédure de reconnaissance mutuelle)<br><br>Rectificatifs le 19/11/2015 (Modification concernant les rubriques 4.4 ; 4.8 et 6.6 du RCP, cf. partie 04.2)                          |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Prescription hospitalière   |
| Classification ATC   | 2015<br>J Antiinfectieux généraux a usage systémique<br>J01 Antibactériens à usage systémique<br>J01D Autres bêta-lactamines<br>J01DH Carbapénèmes<br>J01DH51 imipénème et inhibiteur d'enzyme |

## 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 25/08/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20/07/2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de TIENAM restait important dans les indications de son AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« TIENAM est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :

- infections intra-abdominales compliquées,
- pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,
- infections intra-partum et post-partum,
- infections urinaires compliquées,
- infections compliquées de la peau et des tissus mous.

TIENAM peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.

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

Il convient de tenir compte des recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Depuis le dernier renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique spécifique à ce médicament.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, évaluant l'effet des traitements antibiotiques *versus* placebo en termes d'éradication microbiologique, dans la prise en charge des infections urinaires compliquées<sup>1</sup>.

Cette méta-analyse a montré que le taux d'éradication microbiologique chez les patients traités par imipénème/cilastatine pour une infections urinaire compliquée était de 80,5% (IC<sub>95%</sub> [71,9% ; 89,1%]).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance, à savoir :

► Le dernier PSUR, couvrant la période du 28 juin 2011 au 27 juin 2014, qui n'a identifié aucun signal de tolérance.

L'exposition des patients à l'imipénème/cilastatine au cours de la période couverte par ce PSUR est d'environ 2 829 876 patients.

Les risques importants ou potentiels identifiés de TIENAM dans ce dernier PSUR sont :

- Réactions d'hypersensibilité et réaction anaphylactique
- Interaction médicamenteuse avec l'acide valproïque ou le divalproate sodium
- Colite pseudomembraneuse
- Convulsion

Les données manquantes rapportées sont : l'utilisation chez la femme enceinte et chez les enfants de moins de 3 mois.

► Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés<sup>2</sup> évaluant le risque de convulsion associé à chaque carbapénème comparativement aux antibiotiques non-carbapénèmes et le risque de convulsion des carbapénèmes entre eux.

Les résultats de cette méta-analyse ont montré une augmentation du risque de convulsions chez les patients recevant de l'imipénème comparativement aux patients recevant un antibiotique non-carbapénème (différence de risque = 0,004 IC<sub>95%</sub> [0,002 ; 0,007]), en particulier chez les patients recevant des plus hautes doses d'imipénème. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents carbapénèmes.

► Depuis la dernière soumission à la Commission des modifications de RCP ont été réalisées. Ces modifications ont principalement concernées les rubriques :

- Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout d'une information relative aux patients présentant une insuffisance rénale

<sup>1</sup>Sing KP, Li G, Mitrani-Gold FS, et al. Systematic review and meta-analysis of antimicrobial treatment effect estimation in complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Nov;57(11):5284-90

<sup>2</sup>Cannon JP, Lee TA, Clark NM, et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Aug;69(8):2043-55

- Rubrique 4.8 « Effets indésirables » : ajout des effets indésirables « Agitation » et « Dyskinésie », selon une fréquence indéterminée dans la classe d'effet indésirable « Affections du système nerveux ».
- Rubrique 6.6 « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

► Au cours de la période couverte par le PSUR, aucune action en lien avec le profil de tolérance de l'imipénème/cilastatine n'a été mise en place.

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

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2015), TIENAM a fait l'objet de 1 916 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

D'après les données de vente GERS, 62 996 unités de TIENAM ont été vendues à l'hôpital et 194 322 en ville en 2015, soit un total de 257 318 unités vendues.

Cependant cette spécialité étant générique, les données de ventes GERS de la spécialité TIENAM ne reflètent pas l'exposition à l'association imipénème/cilastatine en France. On estime ainsi, à 1 047 793 unités à base d'imipénème/cilastatine, tous dosages confondus, vendues en ville et à l'hôpital sur l'année 2015 (847 759 unités à l'hôpital et 200 034 unités en ville).

### 04.4 Stratégie thérapeutique

► Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>3,4,5,6</sup>.

► 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. Le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016<sup>7</sup> souligne l'importance de réduire la pression de sélection exercée par les classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances qui sont les carbapénèmes, les quinolones et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Ainsi, en 2015, dans sa liste actualisée des antibiotiques considérés comme critiques, l'ANSM a précisé que les carbapénèmes sont des antibiotiques de dernier recours<sup>8</sup>.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20/07/2011, la place de TIENAM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>3</sup> 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-mucoviscidose-guide\\_sans\\_lap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucoviscidose-guide_sans_lap.pdf) [accédé le 2/11/2015].

<sup>4</sup> Montravers P, Dupont H, Leone et al. Recommandations formalisées d'experts – Prise en charge des infections intra-abdominales. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation ; 2014.

<sup>5</sup> Friggeri A. Les pneumonies communautaires. Le congrès. Médecins. Conférence d'essentiel. SFAR ; 2014.

<sup>6</sup> SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point 2014. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

<sup>7</sup> DGS. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Paris. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. 2011

<sup>8</sup> ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Rapport d'expertise. Actualisation 2015

## 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 20/07/2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

▀ Les infections qui relèvent de ce traitement antibiotique peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital.

▀ TIENAM entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.

▀ TIENAM IV est principalement utilisé pour le traitement des infections nosocomiales. La bonne diffusion de la molécule autorise son emploi dans des sites aussi variés que les sphères respiratoires, uro-génitales, mais aussi dans l'abdomen, les tissus mous (à l'exclusion des méninges). Il fait partie des principaux antibiotiques recommandés dans la prise en charge de l'infection broncho-pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

La mise à disposition en ville (avis de la Commission du 1<sup>er</sup> février 2006) a eu 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.

▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

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

## 06 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**

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