

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 janvier 2018

*oxacilline***BRISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV)**

Boîte de 1 flacon en verre de 1 g - 1 ampoule en verre de 5 ml (CIP : 34009 301 522 6 3)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	J01CF04 (antibiotique de la classe des pénicillines M)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« BRISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IV) est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ en traitement curatif<ul style="list-style-type: none"><li>• des infections dues à des staphylocoques sensibles:<ul style="list-style-type: none"><li>- infections respiratoires,</li><li>- infections ORL,</li><li>- infections rénales,</li><li>- infections uro-génitales,</li><li>- infections neuro-méningées,</li><li>- infections ostéo-articulaires,</li><li>- endocardites,</li></ul></li><li>• des infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles,</li></ul></li><li>➤ en traitement préventif<ul style="list-style-type: none"><li>• en prophylaxie des infections post-opératoires en neuro-chirurgie : mise en place d'une dérivation interne du LCR.</li></ul></li></ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 1 février 1983 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance/statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01C Bétalactamines : pénicillines J01CF Pénicillines résistantes aux bétalactamases J01CF04 Oxacilline

## 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 26/06/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 14/03/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de BRISTOPEN restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« BRISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IV) est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant :

En traitement curatif

- des infections dues à des staphylocoques sensibles :
  - infections respiratoires,
  - infections ORL,
  - infections rénales,
  - infections uro-génitales,
  - infections neuro-méningées,
  - infections ostéo-articulaires,
  - endocardites,
- des infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles,

En traitement préventif

- en prophylaxie des infections post-opératoires en neuro-chirurgie : mise en place d'une dérivation interne du LCR.

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

### 03.2 Posologie

« L'oxacilline doit être administrée en perfusion intraveineuse lente. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2012). Suite à l'analyse des données, de nouveaux risques potentiels ont été identifiés :

- La thrombocytopénie : un signal a été détecté et évalué en raison du nombre élevé de cas cumulé rapporté. La revue des 25 cas rapportés à l'international depuis la commercialisation de BRISTOPEN a montré que la majorité de ces événements pouvait être imputée aux pathologies sous-jacentes et/ou aux traitements concomitants. Pour 3 cas, la relation temporelle ne permettait pas d'exclure le rôle de l'oxacilline dans la survenue de l'événement, toutefois le manque d'information sur la chronologie, les traitements concomitants et les comorbidités n'a pas permis une évaluation médicale concluante et significative du lien entre oxacilline et thrombocytopénie. Par conséquent, le signal a été clos sans conclure à un lien entre l'administration d'oxacilline et la survenue de thrombocytopénie.
- Les erreurs médicamenteuses : 23 cas d'erreurs médicamenteuses survenus en France ont conduit à l'ouverture d'un signal. Un total de 16 cas concernait la formulation injectable (IV) : il s'agissait d'erreurs de prescription (5 cas), d'administration (4 cas), de voie d'administration (2 cas), de circonstance ou information susceptible de mener à une erreur médicamenteuse (3 cas) et de surdosage (2 cas). Parmi ces 16 cas, 10 cas étaient liés à la suppression de la voie IM. Ce signal n'a pas donné lieu à la mise en place d'actions spécifiques mais il fait l'objet d'une attention particulière dans le cadre de la pharmacovigilance de routine.  
Un suivi relatif aux erreurs médicamenteuses sera fourni dans le PSUR couvrant la prochaine période du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2025.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2017), BRISTOPEN n'a fait l'objet d'aucune prescription. En mars 2017, l'ANSM informait les professionnels de santé de rupture de stock sur le marché de ville et de la reprise de la distribution de façon contingentée sur le marché hospitalier à compter du 3 avril 2017 jusqu'à la fin de l'année 2017, dans un contexte de tensions d'approvisionnement/de rupture de stock des spécialités alternatives.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement curatif et préventif des infections et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>1,2,3</sup>.

---

<sup>1</sup> Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection* 2016;22:S37–62.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14 mars 2012, la place de BRISTOPEN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Dans le contexte de la rupture de stock de pénicillines M injectables, la SPILF<sup>4</sup> et le GPIP<sup>5</sup> ont été sollicités par l'ANSM en 2016, pour proposer dans l'urgence, des alternatives à l'oxacilline et à la cloxacilline IV. Les recommandations de la SPILF, du GPIP et de l'ONERBA<sup>6</sup> diffusées en 2016 ne remettent pas en cause le positionnement des pénicillines M tel qu'il est défini dans les recommandations ; celles-ci restent une classe thérapeutique essentielle et irremplaçable dans l'arsenal thérapeutique antimicrobien<sup>7</sup>.

## 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 14 mars 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par BRISTOPEN engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications ou se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre de traitement curatif ou préventif en prophylaxie des infections post-opératoires en neurochirurgie avec mise en place d'une dérivation interne du LCR.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- ▶ BRISTOPEN reste un antibiotique à utiliser en seconde intention après identification du germe responsable et détermination de ses résistances. BRISTOPEN peut toutefois être utilisé en première intention dans l'antibioprophylaxie des infections post-opératoires en neurochirurgie lorsqu'il y a mise en place d'une dérivation interne du LCR.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRISTOPEN 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 %**

▶ **Conditionnement :**

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

---

<sup>2</sup> HAS. Recommandation de bonne pratique. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. Mars 2014.

<sup>3</sup> The European Society of Cardiology. Guidelines for the management of infective endocarditis. 2016.

<sup>4</sup> Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française.

<sup>5</sup> Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique.

<sup>6</sup> Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques.

<sup>7</sup> SPILF et GPIP. Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock. Mise en ligne sur le site de l'ANSM le 22 février 2016.