



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 novembre 2018

*méropénème*

### MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable en flacon

Boîte de 10 flacons (CIP : 34009 3878306 3)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |   |
|--|---|
| AMM  | Date initiale (procédure nationale) : 16/04/1997<br>Rectificatifs d'AMM : <ul style="list-style-type: none"><li>- le 17/06/2015 Changement de la durée de conservation et des conditions de conservation du produit fini après dilution/reconstitution.</li><li>- le 21/02/2017 Modification du RCP section 4.8</li><li>- le 14/03/2017 Changement d'exploitant de AstraZeneca à Pfizer PFE France</li><li>- le 11/05/2017 Modification du RCP section 4.6</li><li>- le 22/06/2017 Transfert d'AMM de AstraZeneca à Pfizer PFE France</li></ul> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Médicament à prescription hospitalière   |
| Classification ATC   | 2017<br>J Anti-infectieux généraux à usage systémique<br>J01 Antibactériens à usage systémique<br>J01D Autres bêta-lactamines<br>J01DH Carbapénèmes<br>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 mai 2014 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 03 février 2016, la Commission a considéré que le service médical rendu par MERONEM 1 g restait important dans les infections broncho-pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose.

## 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/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/09/2012 au 31/08/2016).

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment :

- Section 4.6 Fertilité, Grossesse et allaitement : ajout de « Il a été rapporté que des petites quantités de méropénème passent dans le lait maternel. Le méropénème ne doit pas être utilisé chez les femmes allaitantes sauf si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le bébé. »
- Section 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : ajout de « Cependant, lors de la conduite des véhicules et l'utilisation des machines, il doit être pris en considération que des céphalées, des paresthésies et des convulsions ont été rapportées sous méropénème. »
- Section 4.8 Effets indésirables :
  - Précision de la fréquence de survenue des effets indésirables suivants : agranulocytose et anémie hémolytique, œdème de Quincke, anaphylaxie, colite associée aux antibiotiques, Syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, Érythème polymorphe, Thrombophlébite, douleur au site d'injection (**peu fréquent**).

- Ajout de l'effet indésirable suivant : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (**fréquence indéterminée**).

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

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

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 l'infection broncho-pulmonaire en cas de mucoviscidose et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 03/02/2016, la place de MERONEM 1 g dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

MERONEM 1 g fait partie des principaux antibiotiques recommandés dans la prise en charge des infections bronchopulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Burkholderia 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.

La Commission rappelle que les carbapénèmes n'ont qu'une place restreinte dans leurs indications AMM du fait de l'évolution des résistances, et de l'impact écologique lié à leur utilisation. Pour toutes ces raisons, elle appelle à la plus grande rigueur pour en limiter la prescription à des situations de dernier recours et pour s'abstenir de traiter lorsque ces antibiotiques ne répondent pas aux recommandations en vigueur.

## 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 03/02/2016 n'ont pas à être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, principalement, et *Burkholderia 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 *Burkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose.

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.