



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2016

rifampicine et isoniazide

RIFINAH 300 mg/150 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP : 34009 329 540 9 4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	J04AM02 (Rifampicine et Isoniazide)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine. 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 au traitement de la tuberculose sous toutes ses formes notamment la tuberculose pulmonaire. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 22 avril 1987 (procédure nationale) Rectificatifs des rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 et 4.9 en janvier 2014 et mai 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J04 Antimycobactériens J04A Antituberculeux J04AM Association d'antituberculeux J04AM02 rifampicine, isoniazide

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 16/05/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 2 février 2011, la Commission a considéré que le SMR de RIFINAH était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la rifampicine. 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 au traitement de la tuberculose sous toutes ses formes notamment la tuberculose pulmonaire.

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 a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

Une méta-analyse¹ en réseau de 53 études cliniques randomisées ayant pour objectif de comparer l'efficacité de 15 protocoles de traitement différents de l'infection tuberculeuse latente, incluant l'association rifampicine/isoniazide administrée pendant 1 mois ou pendant 3 à 4 mois. A noter que certains protocoles évalués ne sont pas conformes aux recommandations de traitement de l'infection tuberculeuse latente.

Cette étude ne remet pas en cause l'efficacité de l'association rifampicine/isoniazide.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 2 mai 2010 au 1^{er} mai 2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP (rectificatif d'AMM du 7 janvier 2014 et rectificatif d'AMM du 20 mai 2015) ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi », « contre-indications » ou « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » (cf. RCP) :

- **Contre-indications** : ajout de l'association avec le praziquantel, le télaprévir, le voriconazole et les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir ;
- **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : ajout des excipients à effets notoires, d'une recommandation de surveillance des tests de la fonction cortico-surrénalienne car Rifinah[®] peut décompenser une insuffisance surrénale latente ou compensée chez les patients sous corticoïde et de la réactivité croisée avec fausse positivité urinaires aux opiacés ;
- **Effets indésirables**, ajout de :
 - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rares réactions anaphylactiques (urticaire, bronchospasme, oedème de Quincke) et choc anaphylactique.
 - Affections hépatobiliaires : Atteinte hépatique ou hépatite dans le cadre de l'induction par la rifampicine du métabolite hépatotoxique de l'isoniazide ou dans le cadre d'une hypersensibilité à la rifampicine le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Une toxicité hépatique directe de la rifampicine apparaît exceptionnelle.
 - Affections hématologiques et du système lymphatique : Rares cas d'agranulocytose, Coagulation intra-vasculaire disséminée
 - Affections endocriniennes : Décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestations d'insuffisance surrénale aiguë.
 - Affections psychiatriques : Troubles psychiatriques ou psychiques
 - Affections musculo-squelettiques et systémiques : Faiblesse musculaire et myopathie
- **Surdosage**, ajout de :

« Des cas d'hypotension, tachycardie sinusale, arythmie ventriculaire, convulsions et d'arrêt cardiaque, certains d'évolution fatale ont été rapportés lors d'un surdosage en rifampicine. Des oedèmes faciaux ou péri-orbitaux ont été observés. Une dose toxique minimale n'a pas été établie et la dose létale minimale semble très variable notamment en fonction de l'existence de co-morbidités (insuffisance hépatique, abus d'alcool). Chez l'adulte, des manifestations de

¹ Stagg HR, Zenner D, Harris RJ et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. Ann Intern Med 2014;161(6):419-28.

surdosage ont été rapportées avec des doses de 9 g de rifampicine et des cas de surdosages fatals ont été rapportés avec des doses de 14 g. »

▀ Procédures en cours dans le cadre de l'AMM

Un risque d'hyperbilirubinémie sous rifampicine a conduit au dépôt d'un dossier de variation clinique le 17 juillet 2015. Cette variation est actuellement en cours d'évaluation par l'ANSM.

Les informations concernant l'utilisation de RIFINAH chez la femme enceinte ou allaitante sont manquantes, mais à la demande de l'ANSM un complément à la DMI de novembre 2012 relatif à la rubrique « Grossesse » de la rifampicine a été déposé par le laboratoire le 22 octobre 2015.

Une demande de variation a été déposée le 6 octobre 2015 pour mettre à jour la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP des spécialités à base d'isoniazide. Les effets indésirables suivants sont ajoutés : « pancréatite », « Syndrome de Lyell », « syndrome DRESS » et « vascularite ».

▀ L'ensemble de ces données n'est 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 été 2015), RIFINAH a fait l'objet de 3 769 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la tuberculose et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 février 2011, la place de RIFINAH dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Cette spécialité reste un traitement de première intention dans le traitement de la phase initiale de la tuberculose-maladie pulmonaire ou extra-pulmonaire.

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 2 février 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La tuberculose est une maladie infectieuse grave et contagieuse qui engage le pronostic vital du patient.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de RIFINAH est important.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de première intention dans le traitement de la phase initiale de la tuberculose-maladie pulmonaire ou extra-pulmonaire.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RIFINAH reste important dans l'indication 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 l'indication 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.