

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 novembre 2015

*rifabutine***ANSATIPINE 150 mg, gélule**

B/30 (CIP : 34009 336 069 6 1)

Laboratoire SERB

Code ATC (2013)	J04AB04 (antituberculeux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« - Traitement préventif des infections à mycobactéries dues à <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH et présentant un taux de CD4 inférieur à 100/mm³.</p> <p>- Traitement curatif des infections à mycobactéries dues à <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH dans le cadre d'une polychimiothérapie.</p> <p>- Traitement de la tuberculose multirésistante, en particulier à la rifampicine. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 26 février 1993 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	J J04 J04A J04AB J04AB04	Anti-infectieux à usage systémique Antimycobactériens Médicaments pour le traitement de la tuberculose Antibiotiques rifabutine

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 18/04/2010 (JO du 13/10/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 31 mars 2010, la Commission a considéré que le SMR d'ANSATIPINE restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « - Traitement préventif des infections à mycobactéries dues à *Mycobacterium avium complex* (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH et présentant un taux de CD4 inférieur à 100/mm³.
- Traitement curatif des infections à mycobactéries dues à *Mycobacterium avium complex* (MAC) chez les sujets infectés par le virus VIH dans le cadre d'une polychimiothérapie.
- Traitement de la tuberculose multirésistante, en particulier à la rifampicine.

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

Aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission n'a été fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19/10/2009 au 18/10/2012).

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

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

04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 5 226 boîtes d'ANSATIPINE 150 mg ont été vendues en France entre janvier et décembre 2014.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections à *Mycobacterium avium complex* (MAC) chez les patients infectés par le VIH et sur les infections à *Mycobacterium tuberculosis* ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 31 mars 2010, la place d'ANSATIPINE dans la stratégie thérapeutique a été précisée.

Prise en charge des infections à MAC chez les patients infectés par le VIH¹

- Prophylaxie

La prophylaxie primaire n'est plus recommandée chez les patients profondément immunodéprimés pour lesquels le traitement antirétroviral et la surveillance clinique rapprochée permettent de débiter précocement une thérapie curative dès positivité de l'hémoculture (réalisée systématiquement à moins de 100 CD4/mm³ lors de la prise en charge initiale). L'azithromycine est la molécule de choix (2 comprimés à 600 mg/semaine). La rifabutine (300 mg/j) est une alternative théorique mais non recommandée compte tenu de ses interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux, notamment les IP et les INNTI.

- Traitement curatif

Il repose actuellement sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j). La rifabutine n'est plus indispensable : elle protégeait contre l'émergence de résistance et améliorait la survie avant l'ère des antirétroviraux actifs, mais elle expose à des interactions médicamenteuses et a des effets indésirables. Toutefois, la rifabutine garde une place dans la stratégie thérapeutique en cas de résistance aux macrolides où il est recommandé de l'associer un traitement par éthambutol, amikacine (15 mg/kg/j) et moxifloxacine (400 mg/j). Elle expose à des interactions médicamenteuses, notamment avec les IP et les INNTI.

¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2014 du rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. Disponible en ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

Traitement de la tuberculose multirésistante^{2,3}

D'après l'OMS, la tuberculose multi-résistante (MDR) est une infection par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistante à l'isoniazide et la rifampicine.

Le principe du traitement de la tuberculose MDR est d'associer au moins 4 antituberculeux actifs de mécanismes d'action différents, pour une durée prolongée (≥ 18 mois, en général 2 ans). Leur choix s'effectue en fonction des résistances. Les antituberculeux de première ligne encore actifs sont utilisés dès que possible (éthambutol et pyrazinamide). Dans certains cas très particuliers, l'isoniazide ou les ansamycines (rifampicine, rifabutine) peuvent être considérés comme ayant encore une certaine activité, malgré la présence de mécanisme de résistance conférant une résistance de bas niveau et sont parfois proposés en complément lorsqu'il y a trop peu d'antituberculeux encore actifs.

² HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants, diagnostic et prises en charge : lignes directrices. 2014. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=483>

³ OMS Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. Disponible en ligne : www.who.int/tb

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 31 mars 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Traitement préventif des infections à MAC chez les sujets infectés par le VIH

- ▮ Les infections à *Mycobacterium avium complex* peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.
- ▮ Il existe une alternative médicamenteuse.

Traitement curatif des infections à MAC chez les sujets infectés par le VIH

- ▮ Les infections à *Mycobacterium avium complex* peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Traitement de la tuberculose multirésistante, en particulier à la rifampicine

- ▮ La tuberculose peut mettre en jeu le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANSATIPINE reste important dans les indications de l'AMM, en l'absence d'autre alternative thérapeutique sur la base des données du profil de résistance.

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 %**

▮ **Conditionnements**

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