



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

28 mars 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 21 juin 2007 (JO du 22 avril 2008).

**RIFADINE 300 mg, gélule**

**B/8 gélules (CIP : 309 151-7)**

**B/30 gélules (CIP : 309 150-0)**

**RIFADINE 2%, suspension buvable**

**B/1 flacon 120 ml (CIP: 311 867-6)**

**RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion**

**B/1 flacon de poudre + 1 ampoule de solvant (CIP : 369 236-9)**

**Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE**

rifampicine

Code ATC : J04AB02 (antibiotiques de la famille des rifamycines)

Liste I

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Dates des AMM (procédures nationales) :

RIFADINE 300 mg, gélule : 12 novembre 1973, validée le 15 mai 1991

RIFADINE 2%, suspension buvable : 8 avril 1976, validée le 15 mai 1991

RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion : 21 mai 1981

Indications Thérapeutiques

➤ **Voie orale :**

« 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 à :

1. Tuberculose sous toutes ses formes:

- Traitement en polythérapie:
  - tuberculose pulmonaire de 1ère atteinte ou rechute,
  - tuberculoses extra-pulmonaires: méningite tuberculeuse, tuberculose urogénitale, ostéo-articulaire, ganglionnaire, des séreuses, digestives, hépatosplénique, cutanée, etc...

- Chimio prophylaxie en bi ou mono-thérapie :
  - virages isolés des réactions cutanées tuberculiques,
  - sujets à réactions tuberculiques négatives, en contact avec des tuberculeux bacillaires,
  - patients immuno-déprimés en présence d'un contact avec des tuberculeux bacillaires ou susceptibles d'un réveil tuberculeux.
- 2. Autres infections à mycobactéries sensibles.
- 3. Lèpre dans le cadre de la polythérapie.
- 4. Brucellose
- 5. Infections graves, traitées en milieu hospitalier à germes Gram + (staphylocoques, entérocoques) ou à germes Gram - sensibles.
- 6. Prophylaxie des méningites à méningocoques :  
 Le but est d'éradiquer le germe (*Neisseria meningitidis*) du nasopharynx,  
 La rifampicine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque,  
 Elle est préconisée en prophylaxie chez deux types de personnes :
  - le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité,
  - les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées du malade dans les dix jours précédant son hospitalisation.
 La décision de traiter l'ensemble des membres d'une collectivité, en particulier les enfants, doit tenir compte des risques «d'exposition». Cette prescription doit être rigoureuse afin de limiter les effets secondaires de la rifampicine et la possibilité d'apparition de souche résistante (1 à 10% dans certaines études après traitement prophylactique).

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

➤ **Voie injectable :**

« 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 à:

- Tuberculose et autres infections à mycobactéries sensibles, particulièrement chez les malades en situation critique atteints de formes sévères de la maladie ou pour lesquels la voie orale est impossible ou inadaptée (troubles de la conscience ou troubles digestifs gênant l'absorption du produit par voie orale).
- Infections graves dues aux germes suivants, soit après échec de la thérapeutique habituelle utilisée contre les germes en cause, soit du fait de sa résistance aux autres antibiotiques:
  - staphylocoques (aureus, epidermidis, souches polyrésistantes),
  - entérocoques (faecalis, faecium),
  - bacilles Gram négatif dont la sensibilité à la rifampicine a été vérifiée.

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

Posologies: cf. R.C.P.

Données de prescriptions

Selon les données IMS-EPPM (CMA novembre 2011), il a été observé 13 000 prescriptions de RIFADINE, toutes spécialités confondues. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

▪ Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données ayant évalué l'efficacité de différents schémas thérapeutiques contenant de la rifampicine. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées.

➤ **Traitement de la tuberculose pulmonaire et/ou extra-pulmonaire :**

- une méta-analyse Cochrane<sup>1</sup> ayant comparé l'efficacité d'associations contenant de la rifabutine à celles contenant de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et n'ayant pas montré de différence statistiquement significative en termes de guérison et de rechute.
- deux études<sup>2,3</sup> randomisées, ouvertes, ayant montré la non infériorité en terme de réponse bactériologique d'un traitement court par des associations fixes d'antituberculeux (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol) par rapport à celle d'un traitement par les quatre produits pris séparément dans la prise en charge de la tuberculose pulmonaire bacillifère récente.
- une méta-analyse<sup>4</sup> ayant comparé l'efficacité d'un traitement continu versus un traitement intermittent (bi-hebdomadaire) contenant de la rifampicine, chez des enfants âgés de 16 ans et moins, et suggérant une meilleure efficacité du schéma continu.
- une étude de non infériorité<sup>5</sup>, randomisée, ayant comparé 3 stratégies thérapeutiques (schéma classique utilisé comme contrôle et deux schémas à base d'isoniazide et d'éthambutol en phase de maintien, l'un continu, l'autre intermittent) chez des patients âgés de 15 ans et plus, atteints de tuberculose pulmonaire. Les résultats ont montré que les deux derniers schémas de traitements étaient inférieurs au traitement standard à base de rifampicine en phase de maintien en terme d'efficacité évaluée par le statut bactériologique à 30 mois.
- Une étude<sup>6</sup> randomisée, ouverte, de petit effectif, ayant comparé 2 schémas thérapeutiques (quotidien pendant 9 mois versus intermittent 3 fois par semaine pendant 6 mois) chez des patients atteints de tuberculose intestinale (colique et/ou iléo-caecale), n'ayant pas démontré de différence entre ces deux stratégies en termes d'amélioration des paramètres cliniques (douleur abdominale, diarrhée, rectorragies, fièvre, anorexie) de gain de poids, ou d'examen endoscopique.

➤ **Dans les indications de traitement des infections sévères à Bactéries Multi-Résistantes, le laboratoire a fourni :**

- une étude<sup>7</sup> ayant montré un taux de résistance à la rifampicine plus élevé chez les patients infectés par un *SARM* ayant précédemment reçu un traitement antituberculeux à base de rifampicine, par rapport à ceux n'en ayant jamais reçu (61,2% vs 20,0%).
- une étude<sup>8</sup> randomisée, ouverte, ayant comparé l'association vancomycine plus rifampicine versus vancomycine seule dans le traitement des pneumopathies nosocomiales à *SARM* chez l'adulte. Les résultats de cette étude suggèrent une meilleure efficacité de l'association en termes de rémission (résolution des signes cliniques et amélioration de la radiographie pulmonaire) à 14 jours (53,7% vs 31,0%, p=0,047).

<sup>1</sup> Davies G, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005159.

<sup>2</sup> Bartacek A, Schütt D, Panosch B, Borek M; Rimstar 4-FDC Study Group. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 Jun;13(6):760-6.

<sup>3</sup> Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, et al ; Study C Trial Group .Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial.JAMA 2011 Apr 13;305(14):1415-23

<sup>4</sup> Menon Pr, Lodha R, Sivanandan S, Kabra SK. Intermittent or daily short course chemotherapy for tuberculosis in children: meta-analysis of randomized controlled trials. Indian Pediatr. 2010 Jan;47(1):67-73.

<sup>5</sup> Nunn AJ, Jindani A, Enarson DA. Results at 30 months of a randomised trial of two 8-month regimens for the treatment of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2011, 15 (6): 741-745

<sup>6</sup> Tony J, Sunilkumar K, Thomas V. Randomized controlled trial of DOTS versus conventional regime for treatment of ileocecal and colonic tuberculosis. Indian J Gastroenterol. 2008, 27: 19-21

<sup>7</sup> Tan CK, Lai CC, Liao CH, Lin SH, Huang YT, Hsueh PR. Increased rifampicin resistance in blood isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst patients exposed to rifampicin-containing antituberculous treatment Int J Antimicrob Agents. 2011 Jun;37(6):550-3. Epub 2011 Apr 9.

<sup>8</sup> Jung YJ, Koh Y, Hong SB, Chung JW, Ho Choi S, Kim NJ. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Crit Care Med 2010, 38: 175-180

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

▪ Tolérance

Les données présentées par laboratoire (PSUR couvrant la période du 2 mai 2006 au 1<sup>er</sup> mai 2010) ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi connu de la rifampicine, notamment ;

- accidents d'hypersensibilité (mécanisme immunoallergique), favorisés par un traitement intermittent à forte dose : syndrome pseudogrippal (fréquent), fièvre/frissons (fréquents), manifestations allergiques graves (rares),
- toxicité hépatique, favorisée par une hépatopathie préexistante, l'éthylisme et l'association à d'autres médicaments hépatotoxiques, notamment isoniazide et pyrazinamide.
- troubles digestifs : gastralgies, nausées.

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

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>9,10,11,12,13</sup>.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à celle mentionnée dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 31 janvier 2007.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les infections concernées par ces spécialités sont graves et peuvent engager le pronostic du patient immédiatement ou par suite de complication.

Ces spécialités entrent dans le cadre de traitement curatif ou préventif.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

La rifampicine est un antibiotique indispensable dans des infections à germes sensibles, presque exclusivement en association avec d'autres antibiotiques.

Outre le traitement des infections à mycobactéries : tuberculose sous toute ses formes (en association aux autres antituberculeux) et lèpre (en association aux autres antiléproux), elle est utilisée pour le traitement d'infections systémiques à staphylocoques méti-R, mais aussi à entérocoques, ou à bacilles à Gram négatifs sensibles ; principalement lors des infections ostéoarticulaires ou bronchopulmonaires, en particulier en pathologie nosocomiale ou dans le cadre de la mucoviscidose. La prophylaxie des méningites à méningocoques est la seule indication d'utilisation de la rifampicine en monothérapie.

Le service médical rendu des spécialités RIFADINE **reste important** dans leurs indications dans l'état actuel des données disponibles sur la rifampicine.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

<sup>9</sup> Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2002-2003). Rev Mal Respir, 2003; 20: 7S34-7S40.

<sup>10</sup> Maurin M. La brucellose à l'aube du 21<sup>ème</sup> siècle. Médecines et Maladies Infectieuses, 2005, 35 : 6-16.

<sup>11</sup> Circulaire N° DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

<sup>12</sup> Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Conférence d'experts. Texte court. Rev Mal Respir, 2004 ; 21 : 414-20.

<sup>13</sup> Recommandations nationales. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$  (AFSSAPS : Juillet 2005)