

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 avril 2018

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

B/1 flacon de poudre - 1 ampoule de solvant (CIP : 34009 369 236 9 0)

**RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable**

B/1 flacon de 120 ml (CIP : 34009 311 867 6 2)

**RIFADINE 300 mg, gélule**

B/30 (CIP : 34009 309 150 0 4)

B/8 (CIP : 34009 309 151 7 2)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | J04AB02 (antibiotiques de la famille des rifamycines)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Motif de l'examen      | Renouvellement de l'inscription                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Liste concernée        | Sécurité Sociale (CSS L.162-17)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Indications concernées | <p><b><u>Voie orale :</u></b><br/> <b>« Elles sont limitées à :</b></p> <p><b>1. Tuberculose sous toutes ses formes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement en polythérapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tuberculose pulmonaire de 1ère atteinte ou rechute,</li> <li>- tuberculoses extra-pulmonaires : méningite tuberculeuse, tuberculose uro-génitale, ostéo-articulaire, ganglionnaire, des séreuses, digestives, hépato-splénique, cutanée, etc...</li> </ul> </li> <li>• Chimio prophylaxie en bi ou mono-thérapie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- virages isolés des réactions cutanées tuberculiniques,</li> <li>- sujets à réactions tuberculiniques négatives, en contact avec des tuberculeux bacillaires,</li> <li>- patients immuno-déprimés en présence d'un contact avec des tuberculeux bacillaires ou susceptibles d'un réveil tuberculeux.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. Autres infections à mycobactéries sensibles.</b></p> <p><b>3. Lèpre dans le cadre de la polythérapie.</b></p> <p><b>4. Brucellose</b></p> <p><b>5. Infections graves, traitées en milieu hospitalier à germes Gram +</b></p> |

(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). »

**Voie injectable :**  
 « 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. »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | <p>Date initiale (procédures nationales) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion : 21/05/1981</li><li>- RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable : 15/05/1991</li><li>- RIFADINE 300 mg, gélule : 15/05/1991</li></ul> <p>Rectificatifs d'AMM : 23/08/2013, 07/01/2014 et 20/05/2015 (cf. 04.2)</p> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>RIFADINE IV 600 mg, poudre pour solution pour perfusion : Prescription hospitalière                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Classification ATC                                               | 2017<br>J ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE<br>J04 ANTIMYCOBACTERIENS<br>J04A ANTITUBERCULEUX<br>J04AB ANTIBIOTIQUES<br>J04AB02 rifampicine                                                                                                                                                                                                                         |

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/06/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 28/03/2012, la Commission a considéré que le SMR de RIFADINE était important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 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 uro-génitale, ostéo-articulaire, ganglionnaire, des séreuses, digestives, hépato-splénique, cutanée, etc...
- Chimio prophylaxie en bi ou mono-thérapie :
  - virages isolés des réactions cutanées tuberculiniques,
  - sujets à réactions tuberculiniques 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. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique. Les données soumises sont des revues de la littérature<sup>1,2</sup>.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs des 23/08/2013, 07/01/2014 et 20/05/2015) notamment concernant les rubriques : « posologies et modes d'administration », « contre-indications », « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « effets indésirables », et « surdosage ».

- o Rubrique **4.8 « Effets indésirables »** : avec notamment ajout de :
  - « coagulation intra-vasculaire disséminée, troubles psychiatriques et psychiques, faiblesse musculaire et myopathie
  - Rare réactions anaphylactiques (urticaire, bronchospasme, oedème de Quincke) et choc anaphylactique,
  - 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.
  - Rares cas d'agranulocytose.
  - Décompensation d'une insuffisance surrénale latente ou compensée par le traitement corticoïde avec apparition de manifestation d'insuffisance surrénale aiguë ».
- o **Rubrique 4.9 « Surdosage »** avec notamment l'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 œdèmes 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 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.».

**Cf. RCP en vigueur pour plus de précisions sur l'ensemble des modifications apportées.**

**En conclusion, depuis la dernière réinscription, les données de tolérance de RIFADINE ont été mises à jour afin de renforcer l'information destinée aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients. Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la commission sur le profil de tolérance connu pour ces spécialités.**

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données

<sup>1</sup> Gallardo C.R., Rigau Comas D., Valderrama Rodriguez A et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 May 17; 2016

<sup>2</sup> Zalmanovici Trestioreanu A., Fraser A., Gafter-Gvili A et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections. The Cochrane database of systematic reviews. 2013

recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), le nombre de prescriptions des spécialités RIFADINE est estimé à 12 571. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28/03/2012, la place de RIFADINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. La rifampicine reste un antibiotique indispensable dans des infections à germes sensibles, presque exclusivement en association à 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 antilépreux), 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<sup>3</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 28/03/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les infections concernées par ces spécialités sont graves et peuvent engager le pronostic du patient immédiatement ou par suite de complication.
- ▀ RIFADINE entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif dans les indications de son AMM.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.
- ▀ RIFADINE est un traitement de première ou de seconde intention en fonction de ses indications de l'AMM.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RIFADINE reste important dans les indications de l'AMM.**

**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 %**

### 05.2 Recommandations de la Commission

#### ▀ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>3</sup> INSTRUCTION N° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (IIM).