



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

isoniazide

RIMIFON 50 mg, comprimé

B/200 (CIP : 34009 347 796 1 9)

RIMIFON 150 mg, comprimé

B/100 (CIP : 34009 347 797 8 7)

Laboratoire NEITUM

Code ATC	J04AC01 (antituberculeux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« RIMIFON est indiqué chez les adultes et chez les enfants dans les situations suivantes : - Traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire et extra-pulmonaire. - Traitement de la primo-infection tuberculeuse. - Chimio prophylaxie de la tuberculose selon les recommandations en vigueur. - Traitement des infections à mycobactéries atypiques, en particulier à <i>Mycobacterium kansasii</i> et autres infections à <i>Mycobacterium</i> en fonction de la sensibilité déterminée par la C.M.I. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 3 /12/1974 Rectificatif d'AMM : 29/11/2016 (nouvelle AMM suite à la réévaluation complète par l'ANSM).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2017 J J04 J04A J04AC J04AC01	ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE ANTIMYCOBACTERIENS ANTITUBERCULEUX HYDRAZIDES Isoniazide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 01/01/2014.

Le laboratoire n'a pas soumis de dossier de renouvellement depuis l'avis de renouvellement d'inscription du 26 novembre 2008.

Dans son dernier avis de renouvellement du 26 novembre 2008, la Commission a considéré que le SMR de RIMIFON restait important dans les indications de l'AMM (cf. Annexe : rappel du libellé d'indication précédent).

En 2016, l'ANSM a octroyé une nouvelle AMM précisant les indications de l'isoniazide.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« RIMIFON est indiqué chez les adultes et chez les enfants dans les situations suivantes :

- Traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire et extra-pulmonaire.
- Traitement de la primo-infection tuberculeuse.
- Chimio prophylaxie de la tuberculose selon les recommandations en vigueur.
- Traitement des infections à mycobactéries atypiques, en particulier à *Mycobacterium kansasii* et autres infections à Mycobacterium en fonction de la sensibilité déterminée par la CMI.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

A noter que la posologie pédiatrique pour tous les antibiotiques antituberculeux (dont l'isoniazide) a été augmentée en 2012 sur la base de données pharmacocinétiques chez l'enfant révélant un risque de sous-exposition au produit.

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 qui confortent l'efficacité de l'isoniazide dans les protocoles de traitement curatif ou préventif de la tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire^{1,2,3,4}.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité de l'isoniazide.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées suite à la revue globale par l'EMA de tous les PSUR des spécialités à base d'isoniazide (procédure PSUSA PSUSA/00001789/201411, datant du 24 Juin 2015).

Les effets indésirables suivants ont été ajoutés :

- Affections du système immunitaire : syndrome de DRESS (rare)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : nécrolyse épidermique toxique (rare)
- Affections hépatobiliaires : hépatite (peu fréquent)
- Affections gastro-intestinales : pancréatite (fréquence indéterminée)
- Affections vasculaires : vascularite (fréquence indéterminée)

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités. L'effet secondaire majeur de l'isoniazide est la survenue d'une neuropathie périphérique prévenue par la prise de vitamine B6.

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 recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions des spécialités RIMIFON est estimé à 2 505. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

¹ Stagg et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. Ann Intern Med 2014; 161 (6): 419-228.

² Stagg et al. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. Ann Intern Med 2017; 167 (4): 248-255.

³ Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD007545. DOI.

⁴ Briggs et al. 2015. Use of Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis Prophylaxis Among People Living With HIV/AIDS: A Review of the Literature. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 15 April 2015 – Vol 68: p S297–S305.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées (tuberculose et infections à mycobactéries atypiques) et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 26 novembre 2008, la place de RIMIFON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. L'isoniazide fait partie des antituberculeux de première ligne représentés par la rifampicine, l'isoniazide, le pyrazinamide et l'éthambutol. Il est utilisé en association aux autres antituberculeux dans le traitement curatif de la tuberculose (tuberculose-maladie ou primo-infection tuberculeuse symptomatique) ou en monothérapie en cas de primo-infection tuberculeuse asymptomatique et de tuberculose latente (traitement préventif). Il garde également un intérêt dans le traitement curatif des infections à mycobactéries atypiques, en particulier dans le traitement des infections à *M. kansasii* en association à la rifampicine et à l'éthambutol.

Il est rappelé que, depuis quelques années, la recrudescence de la prévalence des cas importés de tuberculoses à bacilles multi-résistants impose que tout isolement de BK s'accompagne d'une étude de sensibilité aux antituberculeux de première ligne et que toute souche résistante soit adressée au Centre National de Référence.

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 26 novembre 2008 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.
- ▮ RIMIFON 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.
- ▮ RIMIFON est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RIMIFON 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.

Annexe 1 : Rappel du libellé d'indication examiné dans l'avis précédent de la Commission de la transparence relatif au renouvellement d'inscription des spécialités RIMIFON® comprimés date du 26 novembre 2008 :

Indication	- Traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire ou extra-pulmonaire. - Traitement de la primo-infection tuberculeuse symptomatique. - Chimio prophylaxie* : 1) en cas de primo-infection tuberculeuse asymptomatique caractérisée par le virage des réactions cutanées tuberculiniques, 2) chez les personnes à risque de réactivation d'une tuberculose (enfant, sujet originaire d'un pays de forte endémie tuberculeuse, sujet traité par corticoïde ou immunosuppresseur, ou présentant un autre type d'immuno-dépression, personne vivant en situation de précarité), 3) en cas de contact avec un tuberculeux bacillifère ou infection tuberculeuse latente diagnostiquée par une forte réaction cutanée à la tuberculine, 4) en cas d'antécédent de tuberculose traitée à l'époque pré-chimiothérapeutique. - Exceptionnellement, traitement des infections à mycobactéries atypiques sensibles (sensibilité déterminée par la C.M.I.). Ce traitement repose sur une association d'antibiotiques actifs. *L'indication de chimio prophylaxie n'est pas approuvée pour la forme injectable (RIMIFON® 500 g/5 ml, solution injectable).
------------	---