

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 janvier 2015

DISULONE, comprimé sécable

Boîte de 100 (CIP : 34009 303 256 1 2)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	dapsone, oxalate de fer
Code ATC (2013)	J04BA02 (antibiotiques de la famille des sulfones)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	«- Traitement de la lèpre (maladie de Hansen) - Traitement de certaines dermatoses à médiation neutrophilique - Traitement de la polychondrite atrophiante - Traitement des dermatites bulleuses auto-immunes, telles que dermatite herpétiforme, dermatose bulleuse auto-immune à IgA linéaire, pemphigoïde des muqueuses... - Lupus bulleux - Prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	8 janvier 1974
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2014 J J04 J04B J04BA J04BA02	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antimycobactériens Médicaments antilépreux Antilépreux dapsone
----------------	--	--

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité DISULONE réinscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 31 décembre 2008 par arrêté publié au JO du 12 mai 2009.

Dans son avis précédent (26 novembre 2008), la conclusion de la Commission a été la suivante : « Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'A.M.M.»

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- «- Traitement de la lèpre (maladie de Hansen)
- Traitement de certaines dermatoses à médiation neutrophilique
- Traitement de la polychondrite atrophiante
- Traitement des dermatites bulleuses auto-immunes, telles que dermatite herpétiforme, dermatose bulleuse auto-immune à IgA linéaire, pemphigoïde des muqueuses...
- Lupus bulleux
- Prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.»

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de 2 études^{1,2} ayant évalué l'efficacité de la dapsonne en association à d'autres antilépreux (ofloxacine et rifampicine). Elles ont confirmé l'efficacité de ces trithérapies dans le traitement de 2 formes de lèpre (pauci et multibacillaire). Le laboratoire n'a pas fourni de donnée clinique dans les autres indications.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance couvrant la période du 1^{er} juin 2008 au 31 mai 2013. Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour DISULONE.

Aucune modification des données cliniques du RCP n'a été réalisée depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2013), DISULONE a fait l'objet de moins de 3 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Traitement de la lèpre³

L'OMS recommande une bithérapie associant dapsonne et rifampicine dans la prise en charge de la lèpre paucibacillaire et une trithérapie associant dapsonne, rifampicine et clofazimine dans la prise en charge de la lèpre multibacillaire. DISULONE s'inscrit dans le cadre d'un traitement de première intention pour les 2 types de lèpre.

Les associations d'antilépreux sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant.

Traitement des dermatoses à médiation neutrophilique⁴

Les dermatoses neutrophiliques sont associées principalement à des maladies hématologiques, digestives, rhumatologiques. Il n'existe pas de recommandations de sociétés savantes pour la prise en charge des dermatoses à médiation neutrophilique. Selon une revue de la littérature concernant certaines formes de dermatoses à médiation neutrophilique (notamment le Sweet's syndrome) l'administration de dapsonne se positionne en alternative aux corticoïdes. Et dans la prise en charge de *Pyoderma gangrenosum*, les auteurs recommandent préférentiellement l'administration de corticoïdes par voie systémique ainsi que par voie topique.

¹ Fajardo TT, Villahermosa L, Pardillo FE, A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with long-term relapses rates for different multidrug regimens. Am J Trop Med Hyg. 2009;81(2):330-334

² Balagon MF, Cellona RV, Abalos RM, Gelber RH, Saunderson PR. The efficacy of a four-week, ofloxacin-containing regimen compared with standard WHO-MDT in PB leprosy. Lepr Rev. 2010; 81(1):27-33

³ OMS. Polychimiothérapie contre la lèpre.

http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_CDS_CPE_CEE_2004.46_fre.pdf

⁴ Dabade TS, Davis MD. Diagnosis and treatment of the neutrophilic dermatoses (pyoderma gangrenosum, Sweet's syndrome). Dermatol Ther 2011;24(2):273-84

Dans les formes sévères de dermatoses à médiation neutrophilique, la corticothérapie générale est prescrite en première intention. Dans les formes chroniques, il est peut être utilisé des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Traitement de la polychondrite atrophiante⁵

Une revue de la littérature de 2004 a étudié en fonction des études publiées, des références professionnelles et des articles de synthèse, le consensus professionnel qui se dégagait pour chaque indication de DISULONE. Les auteurs mentionnent l'indication de la polychondrite atrophiante parmi les indications anecdotiques notamment en raison des études réalisées sur de très courtes séries.

DISULONE est le seul traitement indiqué dans la prise en charge de cette affection.

Traitement du lupus bulleux^{6,7}

En l'absence d'atteinte viscérale associée, sachant qu'aucun traitement topique ne permet de contrôler la maladie, le traitement du lupus bulleux repose sur l'administration de dapsons à la posologie de 100 mg/j. Ce traitement permet un contrôle de l'atteinte cutanée habituellement en moins d'un an.

DISULONE est le seul traitement indiqué dans cette indication.

Traitement des dermatoses bulleuses auto-immunes^{8,9}

Le protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares concernant la prise en charge des maladies bulleuses auto-immunes recommande l'utilisation de dapsons en première intention dans le traitement de la dermatite herpétiforme, de la dermatose à IgA linéaire et de la pemphigoïde des muqueuses dans ses formes peu évolutives ou débutantes. Une corticothérapie générale peut être débutée en parallèle en fonction de la sévérité de ces dermatoses. Un traitement immunosuppresseur peut également être mis en place dans la pemphigoïde des muqueuses. Par ailleurs, les pemphigus foliacés de sévérité modérée peuvent être traités par dapsons, dermocorticothérapie ou association prednisone + azathioprine selon le protocole de Lever.

DISULONE est donc un médicament de première intention de plusieurs dermatoses bulleuses auto-immunes.

Prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose¹⁰

Le traitement prophylactique repose sur l'association triméthoprime + sulfaméthoxazole (cotrimoxazole). L'atovaquone ou la dapsons est utilisé en seconde intention notamment en cas d'intolérance au cotrimoxazole. L'intolérance au cotrimoxazole est estimée à environ 2/3 des patients.

La dapsons est recommandée en seconde intention dans la prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire à la posologie de 50 à 100mg/jour.

⁵ Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. Ann Dermatol Venereol 2004;131:1062-73

⁶ Akhiate T, Benzekri L, Skalli T, et al. Lupus bulleux. A propos d'un cas. Rev Med Intern 2007;28;655-656

⁷ Orphanet. Lupus érythémateux vésiculo-bulleux. Décembre 2006. Disponible sur http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=46489

⁸ HAS. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Maladies bulleuses auto-immunes - Pemphigus. Janvier 2011. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/ald_hors_liste_-_pnds_sur_le_pemphigus.pdf

⁹ Joly P et al. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge du pemphigus. Ann Dermatol Venereol, 2011; 138: 252-258

¹⁰ Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. MMWR Recomm Rep. 2009 Sep 4;58:1-166

DISULONE est donc un traitement de seconde intention dans la prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

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 affections concernées par DISULONE peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, ou entraîner un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif pour toutes les indications excepté dans la prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose dans laquelle DISULONE entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Selon les indications, il n'existe pas ou peu d'alternatives thérapeutiques.

► DISULONE est un traitement de première intention dans le traitement de la lèpre, de la polychondrite atrophiante, du lupus bulleux et de certaines dermatoses bulleuses auto-immunes.

DISULONE est un traitement de seconde intention dans le traitement des dermatoses à médiation neutrophilique et la prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DISULONE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de DISULONE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement** : il est adapté aux conditions de prescription.