



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 Juillet 2018

Chlorhydrate d'éthambutol

DEXAMBUTOL 500 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 34009 311 621 7 9)

Laboratoire SERP

Code ATC	J04AK02 (Antituberculeux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	• «Traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire ou extra-pulmonaire. • Traitement de la primo-infection tuberculeuse symptomatique. • Chimio prophylaxie: l'éthambutol peut être utilisé pour la chimio prophylaxie en cas de contre-indication à l'utilisation des antituberculeux reconnus dans cette indication. Dans ce cas, l'éthambutol doit toujours être utilisé en association avec un antituberculeux majeur. • Traitement des infections à mycobactéries atypiques sensibles (sensibilité déterminée par la CMI). Ce traitement repose sur une association d'antibiotiques actifs.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 30/09/1975, validation : 14/01/1998	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2017 J J04 J04A J04AK J04AK02	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antimycobactériens Antituberculeux Autres antituberculeux Ethambutol

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité DEXAMBUTOL 500 mg, comprimé pelliculé, réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 12 juin 2013, la Commission a considéré que le SMR de DEXAMBUTOL 500 mg, comprimé pelliculé restait important dans les indications de l'AMM.

L'Agence européenne du médicament (EMA) et les autorités sanitaires des Etats Membres, dont l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), se sont saisies de la nécessité de revoir les posologies pédiatriques des médicaments antituberculeux. Le CHMP a recommandé d'appliquer le schéma posologique suivant pour l'éthambutol chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois, en concordance avec les doses préconisées par l'OMS en 2012¹ : 20 mg/kg par jour (15-25 mg/kg). Cette modification de posologie a conduit à une modification du RCP en date du 20 janvier 2014.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- «Traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire ou extra-pulmonaire.
- Traitement de la primo-infection tuberculeuse symptomatique.
- Chimio prophylaxie: l'éthambutol peut être utilisé pour la chimio prophylaxie en cas de contre-indication à l'utilisation des antituberculeux reconnus dans cette indication. Dans ce cas, l'éthambutol doit toujours être utilisé en association avec un antituberculeux majeur.
- Traitement des infections à mycobactéries atypiques sensibles (sensibilité déterminée par la CMI). Ce traitement repose sur une association d'antibiotiques actifs.»

¹ Révision des posologies des antituberculeux standards chez l'enfant - Point d'Information. Site de l'ANSM [accédé le 29/06/2018]. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Revision-des-posologies-des-antituberculeux-standards-chez-l-enfant-Point-d-Information>.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.
Les données soumises sont une revue de la littérature².

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 :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ajout de la mention : « Des cas de syndrome DRESS ont été signalés lors de traitements en association avec la rifampicine ».

4.8 Effets indésirables

- Ajout de l'effet indésirable (EI) suivant : « Fréquence indéterminée : syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ».
- Ajout de la mention invitant les professionnels à déclarer les EI.

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

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 printemps 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité DEXAMBUTOL est estimé à 783 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

² Jullien S, Siddharth J., Ryan H et al. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 November 1; 2016

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la tuberculose et les infections à mycobactéries atypiques sensibles ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5,6,7}.

La place de la spécialité DEXAMBUTOL 500 mg dans la stratégie thérapeutique des pathologies concernées n'a pas été modifiée depuis l'avis précédent.

La quadrithérapie associant l'éthambutol à la rifampicine, à l'isoniazide et au pyrazinamide, les deux premiers mois, constitue le traitement de 1^{ère} intention de la tuberculose-maladie. L'arrêt de l'éthambutol est envisageable seulement si la sensibilité à la rifampicine et l'isoniazide est bien établie. En chimioprophylaxie de la tuberculose (tuberculose latente), l'éthambutol peut être utilisée en cas de contre-indication à l'utilisation des antituberculeux reconnus dans cette indication (isoniazide en monothérapie pendant 6 mois ou association isoniazide-rifampicine pendant 3 mois), toujours en association avec un antituberculeux majeur.

Dans les infections à mycobactéries sensibles, l'éthambutol garde sa place dans la stratégie thérapeutique.

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 adressé 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 12 juin 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La tuberculose et les infections à mycobactéries atypiques sensibles sont des pathologies qui peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.

► La spécialité DEXAMBUTOL 500 mg constitue un traitement curatif des pathologies concernées. Elle constitue également un traitement préventif de la tuberculose (latente).en cas de contre-indication à l'utilisation des antituberculeux reconnus dans cette indication.

³ Haute Autorité de Santé (HAS) -Tuberculose ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE. Juin 2017

⁴ Haut conseil de la santé publique (HCSP) - Avis relatif aux lignes directrices de la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants. Décembre 2014

⁵ Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)- Tuberculose.-ECN PILLY : 2018 : p 125-137.

⁶ Nahid P., Dorman SE., Alipanah N. et al. Official ATS/IDSA Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016 ; 63(7): e147-e195

⁷ Borisov A., Morris S., Njie J. et al. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Morbidity and Mortality Weekly Report, June 29, 2018 ; Vol. 67 / No. 25

- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité DEXAMBUTOL 500 mg reste important dans les indications et aux posologies de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de la spécialité DEXAMBUTOL 500 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

Le conditionnement n'est pas toujours adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.