

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

clofazimine

LAMPRENE 50 et 100 mg,

capsule molle

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 mars 2026

- Lèpre
- Adulte / Adolescent / Enfant
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement « des formes multibacillaires de la lèpre (maladie de Hansen) en association avec la dapsons et la rifampicine [...] et de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant [...] » chez les patients adultes, adolescents (âgés de 15 ans et plus), enfants (âgés de 10 à 14 ans et âgés de moins de 10 ans).

Place dans la stratégie thérapeutique	La prise en charge de la lèpre est bien codifiée et fait l'objet de recommandations internationales par l'OMS. LAMPRENE (clofazimine), via son effet antibiotique, est une option thérapeutique de référence pour le traitement des patients atteints de lèpre multibacillaire. Il fait partie, en association à la dapsons et la rifampicine, de la polychimiothérapie antihansénienne dans les formes paucibacillaires et multibacillaires. LAMPRENE (clofazimine), via son effet immunomodulateur, est une option thérapeutique importante en cas d'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant. Il représente une alternative quand la thalidomide est inutilisable chez certains patients. La corticothérapie reste le traitement de référence chez les patients atteints d'une forme chronique sans cortico-dépendance.
Service médical rendu (SMR)	→ Dans le traitement de la lèpre multibacillaire IMPORTANT uniquement dans le traitement de la lèpre multibacillaire. → Dans le traitement de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant MODERE uniquement dans l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	→ Dans le traitement de la lèpre multibacillaire LAMPRENE (clofazimine) 50 et 100 mg, capsule molle, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans

médical rendu (ASMR)	la stratégie thérapeutique actuelle pour le traitement de la lèpre multibacillaire par rapport aux présentations déjà inscrites. → Dans le traitement de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant Compte tenu : – du besoin médical, en cas d'impossibilité d'utiliser les corticoïdes, partiellement couvert par la thalidomide dont l'utilisation n'est pas toujours possible dans le traitement de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant, – du recul disponible sur ce traitement antilépreux recommandé dans la polychimiothérapie antihansénienne depuis 1981, – de l'absence de données soutenant la présente demande du laboratoire, notamment versus les alternatives disponibles, la Commission considère que LAMPRENE (clofazimine) 50 et 100 mg, capsule molle, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle pour le traitement de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant.
Population cible	La population cible ne devrait pas excéder 60 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.3 Profil de tolérance	10
3.3.1 Données issues des études cliniques	10
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des risques (PGR)	10
3.3.3 Données issues des rapports de pharmacovigilance (PSUR/PBRER)	10
3.3.4 Données issues du RCP	11
3.4 Modification du parcours de soins	12
3.5 Programme d'études	12
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	13
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	14
5.3 Service Médical Rendu	14
5.3.1 Dans le traitement de la lèpre multibacillaire : complément de gamme en plaquettes	14
5.3.2 Dans le traitement de l'érythème chronique ou corticodépendant : nouvelle indication pour toutes les présentations	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	15
5.4.1 Dans le traitement de la lèpre multibacillaire : complément de gamme en plaquettes	15
5.4.2 Dans le traitement de l'érythème nouveau lépreux chronique ou corticodépendant : nouvelle indication pour toutes les présentations	16
5.5 Population cible	16
5.6 Demande de données	17
5.7 Autres recommandations de la Commission	17
6. Annexes	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Cette demande d'inscription fait suite à la mise à disposition de nouvelles présentations en plaquette, en complément des présentations déjà inscrites dans l'indication « traitement des formes multibacillaires de la lèpre en association avec la dapsons et la rifampicine ». Pour rappel dans son avis du 08/12/2004, la Commission de la Transparence a octroyé à LAMPRENE (clofazimine) un service médical rendu important¹ dans le traitement des formes multibacillaires de la lèpre en association avec la dapsons et la rifampicine. Ces présentations en plaquettes sont donc des compléments de gamme de LAMPRENE (clofazimine) disponible dans un conditionnement en flacon dans cette indication. Par ailleurs, la Commission Européenne a octroyé, en date du 23/11/2012, une extension d'indication à LAMPRENE (clofazimine) dans le « traitement de l'érythème noueux lépreux (ENL) chronique ou corticodépendant ». Cette extension d'indication fait suite aux recommandations actualisées de l'OMS, qui préconisent l'utilisation de la clofazimine dans l'ENL. Cette indication n'a jamais été évaluée par la CT. Ce dossier concerne également une demande d'inscription de l'ensemble des présentations de LAMPRENE (clofazimine) dans cette nouvelle indication.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « LAMPRENE est indiqué chez les adultes, adolescents (âgés de 15 ans et plus), enfants (âgés de 10 à 14 ans et âgés de moins de 10 ans). Traitement des formes multibacillaires de la lèpre (maladie de Hansen) en association avec la dapsons et la rifampicine : index bacillaire $\geq 1+$, soit 1 à 10 bacilles ou plus dans 100 champs à l'examen microscopique d'un prélèvement cutané ou, présence de plus de 5 lésions cutanées spécifiques. Traitement de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant. La polychimiothérapie (association de clofazimine, rifampicine et de dapsons, notamment) est nécessaire pour prévenir l'apparition de souches résistantes de <i>Mycobacterium leprae</i>. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	clofazimine (J04BA01) LAMPRENE 50 mg, capsule molle – 1 flacon(s) polyéthylène de 100 capsule(s) (CIP : 34009 560 281 5 3) – plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 100 capsule(s) (CIP : 34009 551 020 1 4) LAMPRENE 100 mg, capsule molle – 1 flacon(s) polyéthylène de 100 capsule(s) (CIP : 34009 560 282 1 4) – plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 100 capsule(s) (CIP : 34009 551 020 7 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)

¹ HAS – Avis LAMPRENE (clofazimine) du 08/12/2004

Laboratoire	NOVARTIS PHARMA SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 28/03/1997 Date des rectificatifs et teneur : – Le 07/06/2024 (ANSM) changement dans le conditionnement primaire du produit fini (Changement de type de contenant ou ajout d'un nouveau contenant) Formes pharmaceutiques solides, semi-solides ou liquides non stériles : ajout d'un nouveau contenant (blister PVC/PE/PVDC/Aluminium) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	– Dans le traitement de la maladie de Hansen, ce médicament ne doit jamais être prescrit seul, mais en association à d'autres antilépreux, avec la dapsoné et la rifampicine. La polychimiothérapie (association de clofazimine, rifampicine et de dapsoné, notamment) est nécessaire pour prévenir l'apparition de souches résistantes de <i>Mycobacterium leprae</i>. – Si le patient développe un ENL chronique ou corticodépendant, le traitement par rifampicine et dapsoné doit être continué de façon inchangée, et le dosage de LAMPRENE (clofazimine) augmenté à 200-300 mg par jour, sous surveillance médicale. Ces doses journalières élevées ne devraient pas être prescrites plus de 3 mois (voir rubrique 4.4 du RCP). La dose de clofazimine doit être diminuée progressivement, d'abord à 100 mg deux fois par jour pendant 12 semaines, puis à 100 mg une fois par jour pendant 12 à 24 semaines supplémentaires. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antilépreux.
Mécanisme d'action	La clofazimine exerce chez l'homme un effet bactériostatique sur <i>Mycobacterium leprae</i> (<i>M. leprae</i>, bacille de Hansen). Son mécanisme d'action précis sur la mycobactérie reste à définir. La clofazimine semble se lier de préférence à l'ADN de la mycobactérie : elle inhibe la réplication de l'ADN et la croissance de la bactérie. De plus, la clofazimine a un effet anti-inflammatoire qui pourrait contribuer à l'efficacité de LAMPRENE dans le contrôle des réactions d'érythème noueux lépreux (ENL) (cf. RCP 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : • Allemagne : non, absence de prise en charge. • Belgique : non, absence de prise en charge. • Espagne : non, arrêt de commercialisation. • Italie : non, absence de prise en charge. • Pays-Bas : non, absence de prise en charge. • Royaume-Uni : non, absence de prise en charge. – Aux Etats-Unis : le libellé de l'AMM diffère mais il est superposable au libellé français. LAMPRENE (clofazimine) a obtenu une AMM initiale en 1986 aux Etats-Unis dans « le traitement de la lèpre lépromateuse, couvrant les formes résistantes à la dapsoné ainsi que celles compliquées par un érythème noueux lépreux ».

Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué LAMPRENE (clofazimine) dans l'indication suivante : « Traitement des formes multibacillaires de la lèpre (maladie de Hansen) en association avec la dapsons et la rifampicine : index bacillaire $\geq 1+$, soit 1 à 10 bacilles ou plus dans 100 champs à l'examen microscopique d'un prélèvement cutané ou, présence de plus de 5 lésions cutanées spécifiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. » et lui a octroyé un SMR important sans s'être prononcée sur le niveau d'ASMR (avis du 24/11/2004). Lors de la primo-inscription de LAMPRENE (clofazimine), la CT lui avait octroyé un SMR important et une ASMR importante (II) (avis du 28/03/1997).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 18 mars 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La lèpre, ou maladie de Hansen, est une maladie infectieuse chronique provoquée par la bactérie *Mycobacterium leprae* (ou bacille de Hansen). Il s'agit d'un bacille acido-alcoolo-résistant (BAAR) à croissance lente avec un tropisme pour la peau et les cellules de Schwann des nerfs périphériques.

La maladie se manifeste généralement par une lésion cutanée et une atteinte des nerfs périphériques. Le diagnostic de la lèpre repose sur la présence d'au moins l'un des signes pathognomoniques suivants : i) perte manifeste de sensibilité sur une zone de la peau pâle (hypopigmentée) ou rougeâtre ; ii) épaississement ou hypertrophie d'un nerf périphérique, accompagné d'une perte de sensibilité et/ou d'une faiblesse des muscles innervés ; iii) détection au microscope de bacilles dans un frottis cutané².

La maladie évolue lentement, après une incubation prolongée, souvent de plusieurs années, ce qui explique un diagnostic fréquemment tardif. La transmission interhumaine se fait essentiellement par voie respiratoire lors de contacts étroits et répétés avec un sujet non traité. La majorité des humains en contact avec *Mycobacterium leprae* ne développe aucune maladie. Une prédisposition génétique complexe est en effet nécessaire, à la fois pour développer la lèpre³, ainsi que pour orienter la présentation de la maladie vers l'une des **deux formes** cliniques de la classification de l'OMS actuelle² :

- La lèpre **paucibacillaire** (PB ou « lèpre tuberculoïde ») : cas de lèpre où l'on retrouve une à cinq lésions cutanées, sans présence avérée de bacilles dans le frottis cutané. Cette catégorie regroupe les formes tuberculoïde (TT) et borderline tuberculoïde (BT) de l'ancienne classification de Ridley et Jopling.
- La lèpre **multibacillaire** (MB ou « lèpre lépromateuse ») : cas de lèpre où l'on retrouve plus de cinq lésions cutanées ou une atteinte nerveuse (névrite seule ou névrite accompagnée de plusieurs lésions cutanées) ou bien la présence avérée de bacilles dans le frottis cutané, quel que soit le nombre de lésions cutanées. Cette catégorie regroupe les formes borderline (BB), borderline lépromateuse (BL) et lépromateuse (LL) de l'ancienne classification de Ridley et Jopling.

² Organisation mondiale de la Santé. (2026, 23 janvier). Lèpre. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>

³ Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Société Francophone de Médecine Tropicale Santé Internationale, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, & Société de Médecine des Voyages. (2022). ePILLY Trop : Maladies infectieuses tropicales (éd. web). <https://www.infectiologie.com/fr/pillytrop.html> – Lèpre

La lèpre fait partie de la liste des maladies tropicales négligées (MTN) de l'OMS⁴.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les réactions lépreuses sont des épisodes d'inflammation à médiation immunitaire souvent spontanément résolutifs, mais pouvant aussi être graves et prolongés. Elles sont considérées comme la cause première de la plupart des infirmités dues à la lèpre et, par conséquent, de nombreuses conséquences psychosociales qui peuvent en découler. Deux principaux types de réactions sont reconnus^{5,6} :

- **Les réactions de type 1 ou « réactions de réversion »** assimilables à un syndrome de restauration immunitaire avec une majoration brutale des névrites, responsables de troubles sensitifs ou de paralysies rapidement définitives, et des manifestations cutanées. Ces états réactionnels sont plus fréquents chez les patients lépreux co-infectés par le VIH.
- **Les réactions de type 2 ou « érythème noueux lépreux » (ENL)** des formes lépromateuses par maladie à complexe immuns. Elles peuvent s'accompagner de fièvre et d'atteintes viscérales potentiellement létales.

Plus spécifiquement, l'ENL est un trouble multi-systémique, rechutant et récurrent, survenant chez les patients atteints de lèpre lépromateuse (LL) et de lèpre borderline lépromateuse (BL) et présentant une charge bacillaire élevée⁵. La principale caractéristique diagnostique d'une réaction de type 2 est la présence de nodules en état d'inflammation dans la peau, que l'on appelle « érythème noueux ». Les nodules peuvent se retrouver dans n'importe quelle région de l'organisme et ne sont pas liés aux lésions cutanées de la lèpre. Ils sont logés dans les tissus sous-cutanés et ont généralement un diamètre de 1 à 2 cm. Il est possible de distinguer :

- **L'ENL aigu** : épisode d'ENL de moins de six mois au cours duquel le traitement a été interrompu progressivement sans récurrence d'ENL pendant le traitement.
- **L'ENL récurrent** : au moins un autre épisode d'ENL survenant 28 jours ou plus après l'arrêt du traitement contre l'ENL.
- **L'ENL chronique** : épisode d'ENL d'une durée supérieure à six mois au cours duquel le patient est continuellement sous traitement pour l'ENL ou d'une durée correspondant à une période sans traitement inférieure à 28 jours.

En plus des complications aiguës décrites ci-dessus, la lèpre est source de complications chroniques avec une évolution généralement lente et progressive⁶. L'existence d'une névrite expose aux complications chroniques des neuropathies : anesthésie, amyotrophie, déformations, plaies chroniques des mains et/ou des pieds (maux perforants) parfois définitives. La lèpre, parce qu'elle provoque des troubles de l'occlusion palpébrale et de la sensibilité cornéenne, est une cause de cécité.

Épidémiologie

Au niveau mondial, selon les dernières données de l'OMS de 2024, 172 717 nouveaux cas de lèpre ont été rapportés soit un taux de détection de 21,1 nouveaux cas par million d'habitants. La majorité des formes était multibacillaire (n = 120 262/172 717 [68,8 %]). La Région de l'Asie du Sud-Est concentrait 72% des nouveaux cas, suivie de la Région des Amériques (13,7%), de la Région africaine (11,1%), de la Région du Pacifique occidental (1,8%), de la Région de la Méditerranée orientale (1,4%) et de la Région européenne (<1%).

⁴ Organisation mondiale de la Santé. (2025, 14 décembre). Maladies tropicales négligées (Questions-réponses). <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>

⁵ OMS (2020) – Lèpre/Maladie de hansen : prise en charge des réactions et prévention des infirmités. Genève. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/70f40a6d-a908-4f48-9a87-97ccba9b557f/content>

⁶ Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). (2025). E.PILLY 2025 : Maladies infectieuses et tropicales (28e éd.). Paris : Alinéa+ – Infections à *Mycobacterium leprae* (lèpre)

Au niveau national, la lèpre n'étant pas à déclaration obligatoire (DO), il persiste une imprécision sur les indicateurs épidémiologiques⁷. Elle n'a pas été détectée depuis des décennies en France hexagonale mais est toujours transmise dans les Départements et Régions d'Outre-Mer (DROM). Mayotte constitue le principal foyer français, avec 64 nouveaux cas rapportés en 2023, majoritairement des formes multibacillaires. En Guyane française, les données épidémiologiques récentes indiquent une incidence fluctuante entre 4 et 14 nouveaux cas par an sur la période 2015–2021. À La Réunion, en revanche, les cas sont très rares et sporadiques, représentant une contribution marginale à cette population cible (données du CNR Mycobactéries).

Seule une fraction des personnes atteintes d'une lèpre multibacillaire développe un ENL avec des incidences variables en fonction des études⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

Dans le traitement de la lèpre

La **polychimiothérapie** antihansénienne comprend trois médicaments : la dapsons, la rifampicine et la clofazimine. **L'OMS recommande le même schéma pour les cas paucibacillaires et multibacillaires**, en suivant respectivement une durée de 6 mois et de 12 mois. La polychimiothérapie permet d'éliminer l'agent pathogène et de guérir le malade.

Dans l'érythème noueux lépreux (ENL)

Selon les recommandations de l'OMS⁵ :

- **L'ENL léger** est pris en charge par des analgésiques (aspirine, indométacine, ibuprofène, diclofénac, acétaminophène, tramadol). En cas d'aggravation et de passage du score de gravité ENLIST⁸ à 8 ou plus, l'ENL devrait être reclassé comme « sévère » et pris en charge en conséquence. La surveillance devrait se faire toutes les deux semaines, à l'aide de l'échelle de gravité et des examens de la fonction nerveuse.
- **L'ENL grave** est mieux traité initialement avec des doses modérées de 30 à 40 mg de prednisone (pour un adulte) par jour. Ce schéma a une action thérapeutique rapide et définie (Mahajan et al., 2003 ; van Veen et al., 2009).
- **Les ENL récurrent et chronique** nécessitent des doses plus élevées ou prolongées de corticoïdes pour maîtriser les inflammations et les symptômes. Les patients atteints d'ENL chronique peuvent développer une dépendance vis-à-vis des corticoïdes.

Les indications pour l'utilisation de la thalidomide ou de la clofazimine comme médicaments supplémentaires ou de deuxième intention sont les suivantes :

- **Non-répondeurs aux corticoïdes** : ceux qui nécessitent des doses plus élevées de corticoïdes à chaque épisode d'ENL ;
- **Dépendance vis-à-vis des corticoïdes** : ceux pour qui la réduction de la dose de corticoïdes entraîne des poussées d'ENL ;
- **Patients présentant une comorbidité grave.**

⁷ Haut Conseil de la santé publique. (2022, 16 décembre). Avis relatif à la politique de lutte contre la lèpre. https://www.hcsp.fr/Exploire.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20221216_politiqdeluttecontrelalpre.pdf

⁸ ENLIST est un groupe d'étude international sur l'érythème noueux lépreux qui a pour mission d'améliorer la maîtrise et le traitement des érythèmes noueux lépreux. Ses membres proviennent notamment du Bangladesh, du Brésil, de l'Éthiopie, de l'Inde, de l'Indonésie, du Népal et des Philippines. L'échelle de gravité de l'ENL établie par ENLIST est disponible en annexe des recommandations OMS (2020) – Lèpre/Maladie de hansen : prise en charge des réactions et prévention des infirmités.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Dans le traitement de la lèpre multibacillaire

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation dans la lèpre

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Famille des sulfones				
DISULONE (dapsons + oxalate de fer) Sanofi-Aventis France	« Lèpre dans le cadre de la polythérapie »	09/01/2019	Important	Sans objet
Famille des rifamycines				
RIMACTAN (rifampicine) Sandoz SAS	« Lèpre dans le cadre de la polythérapie »	17/04/2019	Important	Sans objet
RIFADINE (rifampicine sodique) Sanofi-Aventis France	« Lèpre dans le cadre de la polythérapie »	04/04/2018	Important	Sans objet

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

Dans l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements à base de thalidomide, disponibles dans le cadre de prescription compassionnelle (CPC⁹, sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation pour l'ENL : THALIDOMIDE BMS (thalidomide) et THALIDOMIDE Accord, 50 mg en gélules.

Chez les patients atteints d'une forme chronique d'ENL mais qui sont non corticodépendants, l'usage des corticoïdes reste l'option thérapeutique de référence.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical, dans le traitement des formes multibacillaires de lèpre, est actuellement couvert par la polychimiothérapie antihansénienne recommandée par l'OMS associant dapsons, rifampicine et clofazimine.

Le besoin médical dans le traitement de l'érythème noueux lépreux chroniques ou corticodépendant, est actuellement couvert par le thalidomide et la clofazimine. Pour les patients atteints

⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (08/08/2025). Thalidomide – Tableau d'accès dérogatoire. <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/thalidomide-bms-50-mg-gelule>

d'une forme chronique sans dépendance aux corticoïdes, ces derniers restent l'option thérapeutique de référence.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Aucune nouvelle étude clinique, autres que celles déjà utilisées par l'OMS dans ses recommandations, n'a été identifiée ou fournie par le laboratoire.

Dans le traitement de la lèpre multibacillaire

Dans son initial avis du 08/10/1997, s'agissant de l'analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives, la CT indiquait :

« Le dossier clinique se fonde sur des données bibliographiques ; les études qui ont évalué le LAMPRENE en trithérapie, sont anciennes.

Cependant, le bénéfice du LAMPRENE en association à la rifampicine et à la dapsone est établi autant en termes d'amélioration de l'efficacité anti-mycobactérienne, que plus encore en termes de prévention de l'émergence des chimiorésistances. »

Dans l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant

Dans le traitement de l'érythème chronique ou corticodépendant, l'utilisation de la clofazimine repose sur un socle de preuves limité et hétérogène, dominé par de petites études cliniques anciennes, quelques essais plus récents, et surtout des recommandations d'experts, notamment celles de l'OMS⁵.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Sans objet.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

Sans objet.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des risques (PGR)

Il n'existe pas de Plan de Gestion des Risques (PGR) pour LAMPRENE (clofazimine).

3.3.3 Données issues des rapports de pharmacovigilance (PSUR/PBRER)

Les données de pharmacovigilance présentées ci-après sont issues du dernier rapport périodique ou Periodic Safety Update Report (PSUR) disponible de LAMPRENE (clofazimine) sorti le 25/09/2017 et ayant couvert la période du 01/05/2013 au 30/04/2017.

Pendant la période couverte par ce rapport, le Core Data Sheet (CDS) de la clofazimine a été amendé par deux fois :

- Le 20/06/2013 : afin d'ajouter une mise en garde concernant les événements gastro-intestinaux fatals.
- Le 12/12/2014 :
 - Afin d'ajouter une mise en garde concernant les torsades de pointes et l'allongement de l'intervalle QT chez les patients recevant de la clofazimine à des doses supérieures à celles habituellement recommandées ou en association avec des médicaments allongeant l'intervalle QT
 - Afin d'ajouter une interaction médicamenteuse potentielle entre la clofazimine et la bédacviline.

Aucun signal nouveau ou modifié en matière de sécurité n'a été observé au cours de la période considérée. L'analyse des données d'efficacité et de sécurité a révélé que l'évaluation globale du rapport bénéfice/risque de la clofazimine reste favorable (et inchangée) pour les indications approuvées.

3.3.4 Données issues du RCP

Selon les données du RCP, les effets indésirables sont présentés par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquente ($\geq 1/10$), fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Liste des effets indésirables par Système Organe Classe (SOC) et par fréquence

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles du système sanguin et lymphatique					Infarctus splénique ; agranulocytose	
Troubles psychiatriques					Dépression due à la coloration cutanée	
Troubles du système nerveux			Céphalées	Somnolence		
Troubles oculaires	Coloration de la conjonctive et des larmes ; pigmentation de la cornée	Troubles de la vision (défaut du champ visuel, trouble de l'adaptation à la vision de jour et de nuit, sécheresse et irritation oculaire)	Pigmentation de la macula			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						Expectoration teintée
Troubles gastro-intestinaux	Nausées ; vomissements ; douleurs abdominales ; diarrhées ;		Anorexie ; entéropathie par dépôts de cristaux dans la muqueuse digestive			Occlusion intestinale ; gêne abdominale ; douleurs abdominales hautes

	coloration des fèces					
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Coloration anormale de la sueur ; dyschromie cutanée ; modification de la couleur des cheveux ; ichtyose ; sécheresse cutanée	Rash ; prurit	Réactions de photosensibilité ; dermatite acnéiforme			Dermatite exfoliative
Troubles rénaux et urinaires	Chromaturie					
Troubles généraux et réactions au site d'administration				Asthénie		
Investigations		Perte de poids	Élévation de la glycémie			
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Acidose métabolique
Troubles vasculaires					Lymphœdème	
Troubles cardiaques					Torsades de pointe	
Affections des organes de reproduction et du sein		Coloration du lait maternel				

La pigmentation rougeâtre à brun foncé de la peau et des lésions lépreuses cutanées particulièrement chez les sujets à peau claire sur les zones découvertes, et la modification de la couleur des cheveux, sont réversibles, mais souvent la pigmentation cutanée ne disparaît complètement que plusieurs mois ou années après l'arrêt du traitement. Chez les sujets à peau noire, cette pigmentation peut prendre une couleur gris-noirâtre. Possibilité de pigmentation définitive sur d'anciennes lésions. La pigmentation de la cornée (pigmentation brune sous-épithéliale) est due à des dépôts de cristaux. Ce trouble est réversible à l'arrêt du traitement. Certains des effets indésirables de la clofazimine sont principalement liés à sa recapture par des tissus et organes (voir rubrique 4.4 du RCP).

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire, aucune étude n'est actuellement en cours ni prévue pour LAMPRENE (clofazimine).

4. Discussion

La clofazimine est un antiléprieux utilisé à la fois pour ses propriétés antibiotiques et immuno-modulatrices. Le premier effet sert à combattre l'infection à *Mycobacterium leprae* dans les formes paucibacillaire et multibacillaire. Le second permet de traiter la réaction immunologique liée à la formation et au dépôt de complexes immuns à l'origine d'une des complications de la lèpre, l'érythème noueux lépreux qui peut survenir en même temps ou à distance.

Dans le traitement de la lèpre multibacillaire, la polychimiothérapie antihansénienne combinant dapson, rifampicine et clofazimine reste le traitement de référence depuis son introduction en 1981 par l'OMS. L'instance avait initialement pour objectif de réduire le nombre de cas au niveau mondial, elle vise à présent son élimination¹⁰.

Dans le traitement de l'érythème chronique ou corticodépendant, l'utilisation de la clofazimine repose sur un socle de preuves limité et hétérogène, dominé par de petites études cliniques anciennes, quelques essais plus récents, et surtout des recommandations d'experts, notamment celles de l'OMS⁵.

A ce jour, il n'existe pas de données comparatives robustes versus les alternatives disponibles.

Les effets indésirables de la clofazimine sont fréquents mais le plus souvent non graves. Le plus caractéristique est la dyschromie cutanée brun-rouge à noirâtre, dose- et durée-dépendante, pouvant être très marquée et source de stigmatisation sociale ; une xérose et une ichthyose acquise sont également décrites. Sur le plan digestif, des douleurs abdominales, de la diarrhée ou des nausées peuvent survenir, et plus rarement une entéropathie pouvant entraîner un syndrome subocclusif lors de traitements prolongés à fortes doses. Une sécheresse cutanéomuqueuse et un prurit sont possibles. Des troubles de l'humeur ou une altération de l'image corporelle liés aux modifications pigmentaires doivent aussi être pris en compte. Malgré ces effets, la clofazimine conserve un bénéfice établi dans la lèpre, à condition d'une information claire du patient et d'une surveillance clinique adaptée.

Compte tenu du recul disponible sur les données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie, et sur le parcours de soins et de vie par rapport aux présentations déjà inscrites dans le traitement de la lèpre multibacillaire ou par rapport aux alternatives disponibles dans le traitement de l'érythème chronique ou corticodépendant.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

La prise en charge de la lèpre est bien codifiée et fait l'objet de recommandations et internationales par l'OMS.

LAMPRENE (clofazimine), via son effet antibiotique, est une option thérapeutique de référence, pour le traitement des patients atteints de lèpre multibacillaire. Il fait partie, en association à la dapson et

¹⁰ Organisation mondiale de la Santé. (2021). Vers zéro lèpre. Stratégie mondiale de lutte contre la lèpre (maladie de Hansen) 2021–2030. Organisation mondiale de la Santé. <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789290228509>

la rifampicine, de la polychimiothérapie antihansénienne dans les formes paucibacillaires et multibacillaires.

LAMPRENE (clofazimine), via son effet immunomodulateur, est une option thérapeutique importante en cas d'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant. Il représente une alternative quand la thalidomide est inutilisable chez certains patients. La corticothérapie reste le traitement de référence chez les patients atteints d'une forme chronique sans cortico-dépendance.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Dans le traitement de la lèpre multibacillaire : complément de gamme en plaquettes

- ➔ La lèpre multibacillaire est une infection chronique grave qui évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ La clofazimine fait partie de polychimiothérapie antihansénienne recommandée par l'OMS pour le traitement de la lèpre multibacillaire.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (Cf 5.1) dans le traitement de la lèpre.

➔ Intérêt de santé publique

LAMPRENE (clofazimine) 50 et 100 mg, capsule molle en plaquettes, est un complément de gamme qui n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LAMPRENE (clofazimine) 50 et 100 mg, capsule molle en plaquettes, est important dans le traitement de la lèpre multibacillaire.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LAMPRENE (clofazimine) 50 et 100 mg, capsule molle en plaquettes, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la lèpre multibacillaire et aux posologies de l'AMM.

5.3.2 Dans le traitement de l'érythème chronique ou corticodépendant : nouvelle indication pour toutes les présentations

- ➔ La lèpre multibacillaire est une infection chronique grave qui évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. L'érythème nouveau lépreux chronique ou corticodépendant est une complication de la lèpre multibacillaire.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ➔ La clofazimine, par ses propriétés immunomodulatrices, représente une option thérapeutique dans l'érythème nouveau lépreux chronique ou corticodépendant.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de seconde intention dans l'érythème nouveau lépreux chronique ou corticodépendant.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la lèpre multibacillaire et d'une de ses complications, l'érythème nouveau lépreux chronique ou corticodépendant qui forment une priorité de santé publique mondiale,
- du faible nombre de patients concernés en France,
- du besoin médical important de pouvoir disposer d'un antilépreux utilisable pour le traitement de l'érythème nouveau lépreux chronique ou corticodépendant,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles,
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie du patient,

LAMPRENE (clofazimine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LAMPRENE (clofazimine) 50 et 100 mg, capsule molle, est modéré dans l'érythème nouveau lépreux chronique ou corticodépendant.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LAMPRENE (clofazimine) 50 et 100 mg, capsule molle sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'érythème nouveau lépreux chronique ou corticodépendant et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Dans le traitement de la lèpre multibacillaire : complément de gamme en plaquettes

LAMPRENE (clofazimine) 50 et 100 mg, capsule molle, est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle pour le traitement de la lèpre multibacillaire par rapport aux présentations déjà inscrites.

5.4.2 Dans le traitement de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant : nouvelle indication pour toutes les présentations

Compte tenu :

- du besoin médical, en cas d'impossibilité d'utiliser les corticoïdes, partiellement couvert par la thalidomide dont l'utilisation n'est pas toujours possible dans le traitement de l'érythème noueux lépreux chronique ou corticodépendant,
- du recul disponible sur ce traitement antilépreux recommandé dans la polychimiothérapie antihansénienne depuis 1981,
- de l'absence de données soutenant la présente demande du laboratoire, notamment versus les alternatives disponibles,

la Commission considère que LAMPRENE (clofazimine) 50 et 100 mg, capsule molle, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle pour le traitement de l'érythème noueux chronique ou corticodépendant.

5.5 Population cible

L'incidence de la lèpre varie selon les régions du globe, avec environ 200 000 nouveaux cas diagnostiqués annuellement à l'échelle mondiale. Selon les dernières données de l'OMS¹¹ publiées en septembre 2025, il a été rapporté une 172 717 nouveaux cas de lèpre en 2024 à travers le monde dont 120 262 cas de lèpre multibacillaire (soit environ 70% de l'ensemble des cas de lèpre).

La clofazimine est une des composantes de la polychimiothérapie (PCT) antihansénienne avec la dapsoné et la rifampicine. Cette combinaison est recommandée par l'OMS dans les cas de lèpre multibacillaire mais aussi en cas de lèpre paucibacillaire. Contrairement aux deux autres médicaments, l'utilisation de la clofazimine dans la forme paucibacillaire relève d'un usage hors-AMM.

La population cible potentielle de la clofazimine en France est étroitement liée à l'épidémiologie très particulière de la lèpre sur le territoire national. En France hexagonale, la maladie est exceptionnelle, avec seulement quelques cas diagnostiqués chaque année, le plus souvent importés de zones d'endémie ou concernant des personnes originaires de territoires ultramarins. Le nombre total de cas de lèpre en France n'est pas connu avec précision en l'absence de déclaration obligatoire et de système de surveillance spécifique⁷. En France métropolitaine, le nombre de patients susceptibles de recevoir une polychimiothérapie incluant la clofazimine en métropole demeure très faible, probablement de l'ordre d'une dizaine de patients par an.

La situation est différente dans certains départements et régions d'outre-mer (DROM), où une transmission locale persiste. Mayotte constitue le principal foyer français, avec 64 nouveaux cas rapportés en 2023, majoritairement des formes multibacillaires. En Guyane française, les données épidémiologiques récentes indiquent une incidence fluctuante entre 4 et 14 nouveaux cas par an sur la période 2015–2021, traduisant également un besoin régulier, bien que limité en valeur absolue, de traitements incluant la clofazimine. À La Réunion, en revanche, les cas sont très rares et sporadiques, représentant une contribution marginale à cette population cible.

¹¹ Organisation mondiale de la Santé. (12/09/2025). Relevé épidémiologique hebdomadaire (Weekly Epidemiological Record, No 36, 2025, 100, 365-384 : <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/b4ad088c-c66a-46b9-ac80-30576097b57b/content>

Au total, prenant en compte la France hexagonale et les DROM, on peut estimer une soixantaine de nouveau cas par an de lèpre paucibacillaire et multibacillaire nécessitant une PCT comportant de la clofazimine.

Par ailleurs, seule une fraction de ces patients développera un érythème noueux lépreux (ENL), et une proportion encore plus restreinte présentera des formes chroniques, récurrentes ou corticodépendantes susceptibles de justifier un recours prolongé à la clofazimine pour son effet immunomodulateur. Ainsi, au-delà de son utilisation comme composant de la polychimiothérapie antibacillaire, **la population française susceptible de bénéficier de la clofazimine dans l'indication spécifique de l'ENL demeure très limitée (moins de 5 patients), relevant essentiellement de centres experts et de situations cliniques sélectionnées.**

Au total, même en tenant compte des DROM, la population française susceptible de bénéficier de la clofazimine reste numériquement très restreinte, et relevant d'une prise en charge spécialisée.

La population cible ne devrait pas excéder 60 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

6. Annexes

Echelle ENLIST : Walker SL, Sales AM, Butlin CR, Shah M, Maghanoy A, et al. (2017) A leprosy clinical severity scale for erythema nodosum leprosum: An international, multicentre validation study of the ENLIST ENL Severity Scale. PLOS Neglected Tropical Diseases 11(7): e0005716. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005716>