HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2008

GRANUDOXY Gé 100 mg, comprimé pelliculé sécable
B/15 (CIP : 3443347)
B/28 (CIP : 3443353)

Laboratoires PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
monohydrate de doxycycline

Liste I

Date de l'AMM initiale : 24/07/97 (procédure nationale), rectificatif d'AMM du 8 janvier 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication «**parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local**».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

doxycycline

1.2. Indication

« • indications thérapeutiques procédant à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes.

- brucellose,
- pasteurelloses,
- infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à *Chlamydiae*,
- infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes,
- rickettsioses,
- *Coxiella burnetii* (fièvre Q),
- gonococcie,
- infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- tréponèmes, (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines),
- spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose),
- choléra,
- acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes,
- **parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local.**

• Rosacée dans ses manifestations cutanées et oculaires.

• Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.

• Situations particulières

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

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

1.3. Posologie (Extension d'indication)

- Parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local.

Adultes : 200 mg par jour en une prise, de préférence le matin au cours du petit-déjeuner, pendant 14 jours.

La durée de traitement et la posologie peuvent être adaptées chez l'enfant.

Mode d'administration

Administrer au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins une heure avant le coucher.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
J01	:	Antibactériens à usage systémique
J01A	:	Tétracyclines
J01AA	:	tétracyclines
J01AA02	:	doxycycline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

GRANUDOXY (doxycycline) est la seule spécialité de la famille des tétracyclines ayant l'indication « **parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local ».**

Les autres antibiotiques à usage systémique indiqués dans le traitement des infections stomatologiques sont :

- antibiotiques de la famille des tétracyclines (méthylènecycline - LYSOCLIN), dont l'indication est « traitement des affections odontostomatologiques et parodontologiques ».
- antibiotiques de la famille des bêtalactamines (amoxicilline), dont l'indication est « infections stomatologiques ».
- antibiotiques de la famille des bêtalactamines (amoxicilline + acide clavulanique), dont l'indication est « infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites».
- antibiotiques de la famille des macrolides (azithromycine) et de la famille des nitro-5-imidazolés (métronidazole), dont l'indication est « infections stomatologiques ».
- antibiotiques de la famille des macrolides (spiramycine) et de la famille des nitro-5-imidazolés (métronidazole), dont l'indication est « traitement curatif des infections stomatologiques aiguës, chroniques ou récidivantes, dont parodontites.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres médicaments indiqués dans le traitement des parodontites.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La documentation de l'efficacité clinique de la spécialité GRANUDOXY (doxycycline) dans le traitement des parodontites agressives[1] repose sur une étude[2] contrôlée versus placebo, dont l'objectif principal était de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par la doxycycline en complément des traitements mécaniques (détartrage et surfaçage radiculaire).

Population :

Pouvaient être inclus dans cette étude des sujets âgés de 20 à 35 ans (voire 40 ans si l'historique de la maladie était bien documenté) atteints de parodontite à progression rapide (à début précoce) ayant au moins une poche parodontale de profondeur ≥ 5 mm dans chaque quadrant et des saignements lors du sondage pour au moins 50% des sites testés.
Les patients ayant une parodontite réfractaire (parodontite n'ayant pas répondu au traitement antérieur) et ceux ayant fait l'objet d'un détartrage/surfaçage radiculaire ou d'une chirurgie parodontale au cours des trois mois précédant l'inclusion ne pouvaient être inclus dans cette étude.

Traitements :

Parmi les patients sélectionnés (n=97), 92 ont été randomisés et ont reçu pendant 14 jours :

- soit 2 fois 100 mg quotidien de monohydrate de doxycycline (n=46),
- soit le placebo (n=46)

Un traitement mécanique (détartrage et surfaçage radiculaire) a été réalisé pendant la durée du traitement (2 à 4 sessions).

Critères de jugement et hypothèses d'évaluation

Le critère principal de jugement était la profondeur des poches après 3 mois (J84).
Les critères secondaires étaient :

. profondeur des poches après 6 mois (J168) : différence / à J0,
. saignements lors du sondage à J84 et J168 : % de sites,
. récession et niveau d'attache (en mm) à J84 et J168 : différence / à J0 et gain/perte d'attache,
. indices gingival et de plaque à J84 et J168 : différence / à avant J0
. détection de certains pathogènes par sonde ADN à J84 et J168
. tolérance clinique

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait une évolution de -1,2 mm dans le groupe placebo et de -2,2 mm dans le groupe doxycycline, soit une différence de 1 mm.

Analyse statistique :

Deux approches ont été effectuées pour la profondeur des poches[3] :

- moyenne pour les sites dits pathologiques (≥5 mm) : l'unité statistique est chaque site
- moyenne par patient pour tous les sites testés : l'unité statistique est le patient

Pour les autres critères, une moyenne par patient sur tous les sites a été appliquée.

[1] Les parodontites agressives regroupent les anciennes appellations de parodontites précoces, prépubertaire, juvénile, parodontite à progression rapide et réfractaire (localisées ou généralisées)"
[2] Etude non publiée
[3] Compte tenu de la pathologie prise en compte et sachant qu'environ 75% des sites n'étaient pas pathologiques à l'inclusion, l'approche par site pathologique a été considérée, par l'Afssaps lors de l'évaluation du dossier, comme étant mieux adaptée.

Résultats d'efficacité :

- Evaluation du critère principal entre J0 et J84 (APTe : population ayant reçu au moins une dose du traitement) : analyse ANCOVA (ajustement à J0)

Evolution de la profondeur des poches à J84.				
	Doxycycline	**Placebo**	**différence**	**p**
Moyenne pour les sites pathologiques [a] (mm)				
	n= 1479 sites	**n= 1876 sites**		
Profondeur des poches à J0 (mm)	6,11 ± 1,32	6,32 ± 1,38		
Evolution	-2,20±1,52	-1,76±1,69		
Evolution ajustée à J0 [IC 95%]	-2,24±0,04	-1,72±0,04	- 0,52 [-0,65 ;-0,42]	<0,001
Moyenne par patient pour tous les sites testés (mm)				
	N=43 patients	**N=41 patients**		
Profondeur des poches à J0 (mm)	3,42 ± 0,70	3,79 ± 0,81		
Evolution	-0,79±0,47	-0,71±0,61		
Evolution ajustée à J0 [IC 95%]	-0,86±0,07	-0,64±0,07	- 0,22 [-0,43 ;-0,02]	0,03

[a] un site est dit pathologique lorsque la profondeur de la poche parodontale est > 5 mm

Une analyse complémentaire réalisée à la demande de l'Afssaps concernant la profondeur des poches des sites pathologiques moyennée par patient a été effectuée dans la population APTe, entre J0 et J84: une diminution de la profondeur des poches parodontales de -2,21±0,81 mm a été observée dans le groupe doxycycline *versus* -1,73±0,79 mm dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes a été de –0,50 mm (différence ajustée ; IC95% [-0,84 ;-0,16], p=0,005).

- Evaluation des critères secondaires entre J0 et J84, J168 (moyenne par patient sur tous les sites) (APTe)

- Profondeur des poches à J168 (ajustement à J0) : une diminution de la profondeur des poches parodontales de -0,92±0,07 mm a été observée dans le groupe doxycycline *versus* -0,70±0,07 mm dans le groupe placebo (p=0,027).

- Les saignements au sondage et l'indice gingival ont été significativement améliorés par le traitement antibiotique *versus* le placebo après 3 mois.

- Concernant les évolutions de la récession, du niveau d'attache et de l'indice de plaque, aucune différence n'est notée aux deux temps de contrôle entre le traitement antibiotique et le placebo.

- Pour l'analyse microbiologique (détection des germes), aucune différence significative n'a été observée entre le groupe doxycycline et le groupe placebo à J84 et J168 pour *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Campylobacter rectus* et *Fusobacterium nucleatum*. *P*our *Eikenella corrodens*, une différence significative a été observée à J168 (p=0,049).

- L'apparition de nouveaux sites pathologiques (≥5 mm) a été moins fréquente dans le groupe doxycycline (1,74% *versus* 4,40%, p < 0,001).

3.2. Tolérance

L'analyse de tolérance a porté sur 92 patients et 36 d'entre eux (39,10%) ont eu au moins 1 événement indésirable. Au total, 54 événements indésirables ont été observés, dont 13 déclarés en relation avec GRANUDOXY.
La plupart des événements indésirables ont été d'intensité modérée, essentiellement de nature digestive : vomissement faible à modéré, crampes abdominales de faible intensité, diarrhée, nausées modérées à sévères, abcès dentaires modérés à sévères, sensibilité des dents d'intensité modérée à sévère, maux de dents, troubles dentaires. Dans la majorité de ces cas, l'imputabilité revient à la doxycycline, connue pour ces effets secondaires.
Un patient du groupe doxycycline a arrêté le traitement 2 jours après le début, en raison d'un épisode nauséeux qui a régressé spontanément.

3.3. Conclusion

Une étude[4] contrôlée versus placebo a évaluée l'efficacité de la doxycycline (GRANUDOXY), administrée *per os* à la posologie de 200 mg par jour pendant 14 jours, dans le traitement des parodontites agressives en complément des traitements mécaniques locaux, chez des sujets âgés de 19 à 42 ans (moyenne 34 ans) atteints de parodontite à progression rapide (à début précoce) ayant au moins une poche parodontale de profondeur ≥ 5 mm dans chaque quadrant et des saignements lors du sondage pour au moins 50 % des sites testés.
Après 3 mois de suivi post-thérapeutique, la profondeur des poches parodontales a été améliorée par le traitement antibiotique, en particulier au niveau des sites dits pathologiques (profondeur > 5 mm). Cependant, la quantité d'effet a été modeste (différence versus placebo de – 0,22 mm sur l'ensemble des sites parodontales, - 0.52 mm sur les sites pathologiques).

Le profil de tolérance de la doxycycline observé dans cette étude est conforme aux effets attendus et décrits dans le résumé des caractéristiques du produit.

En l'absence de comparaison versus un traitement actif, les données présentées ne permettent pas de conclure à l'efficacité de cette spécialité comparativement à celle des autres antibiotiques recommandés dans la prise en charge actuelle des parodontites.

[4] Etude non publiée

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les parodontites sont des maladies infectieuses pouvant entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et un handicap, notamment quand elles limitent la capacité de mastication et d'ingestion du bol alimentaire. Dans de rares cas, le pronostic vital peut être engagé par suite de complications infectieuses (endocardites, affections neuro-méningées, cellulites nécrosantes).

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif. Il s'agit d'un traitement de deuxième intention, en traitement adjuvant au traitement mécanique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Il existe des alternatives non médicamenteuses ou médicamenteuses à cette spécialité.

> Intérêt en termes de santé publique
> Malgré l'insuffisance des données épidémiologiques sur les parodontites agressives, le fardeau de santé publique représenté par ces affections peut être considéré comme faible.
> La prévention et l'amélioration de la prise en charge des affections du parodonte constituent un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie et pour lequel il existe des moyens efficaces médicamenteux et non médicamenteux.
> Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de GRANUDOXY un impact supplémentaire en termes d'amélioration de la qualité de vie ou de réduction de la morbidité par rapport aux traitements actuellement recommandés dans la prise en charge des parodontites agressives. Cette spécialité n'est donc pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié.
> En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour GRANUDOXY.

Le service médical rendu est faible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles, la Commission considère que la spécialité GRANUDOXY Gé 100 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des parodontites agressives en complément du traitement mécanique local.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'Afssaps a émis en 2001 des recommandations[5] afin de préciser les indications appropriées des antibiotiques dans le traitement curatif des parodontites.
Les antibiotiques doivent être réservée aux seules situations cliniques où leur efficacité a été démontrée afin de limiter la survenue d'effets indésirables et l'émergence de plus en plus fréquente de résistances bactériennes.

Dans les maladies parodontales, l'antibiothérapie est recommandée pour traiter des parodontites agressives et des gingivites ulcéro-nécrotiques. L'antibiothérapie n'est pas justifiée chez les sujets sans risque d'infection reconnue pour traiter des gingivites chroniques et un abcès parodontal. L'intérêt de l'antibiothérapie n'est pas déterminé pour traiter des parodontites chroniques.

Le choix des antibiotiques doit être fait en fonction des bactéries pathogènes supposées présentes au cours d'une pathologie donnée, du spectre d'activité antibactérienne et de la

[5] Afssaps 2001 : Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. Recommandation et argumentaire. *http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/stomcomp.pdf*

pharmacocinétique des antibiotiques. Il doit aussi tenir compte de la gravité de la pathologie et des antécédents du patient. Les prélèvements microbiologiques ne sont pas justifiés en pratique courante dans la majorité des cas.

Dans les infections de sévérité moyenne, les antibiotiques recommandés en première intention regroupent les pénicillines A (amoxicilline), les 5-nitro-imidazolés seuls ou associés aux macrolides, et, notamment en cas d'allergie aux ß-lactamines, les macrolides, les streptogramines (pristinamycine) et les lincosamides.

L'association amoxicilline - acide clavulanique est recommandée en deuxième intention.

Les cyclines doivent être réservées au seul traitement de la parodontite juvénile localisée, même si d'autres antibiotiques peuvent être utilisés.

L'utilisation des céphalosporines n'est pas recommandée.

Dans les infections sévères, en milieu spécialisé, les mêmes familles d'antibiotiques, par voie parentérale, sont recommandées avec des adaptations de posologie selon le foyer et l'état fonctionnel. Les glycopeptides seront prescrits en cas d'allergie aux ß-lactamines et/ou de résistance. L'utilisation des céphalosporines est possible en deuxième intention, après documentation microbiologique et antibiogramme.

Place de GRANUDOXY dans la stratégie thérapeutique

Conformément à l'AMM, la prescription de GRANUDOXY Gé 100 mg est réservée aux parodontites agressives en complément du traitement mécanique local.
La place de GRANUDOXY dans la prise en charge des parodontites agressives est difficile a préciser compte tenu de l'absence de données comparatives versus les autres antibiotiques recommandés. Par ailleurs, sur la base des données présentées, le bénéfice thérapeutique apporté par GRANUDOXY en complément des traitements mécaniques (détartrage et surfaçage radiculaire) est minime.

4.4. Population cible

La population cible est constituée par les patients ayant une parodontite agressive et nécessitant une antibiothérapie adjuvante par voie systémique en complément du traitement mécanique (détartrage et surfaçage radiculaire).

Les maladies parodontales ont fait l'objet de peu de recherches épidémiologiques dans la population française. Les données partielles existantes[6] ne permettent pas d'estimer la population cible de GRANUDOXY.

A titre indicatif, les affections du parodonte touchent à des degrés divers près de 80 % de la population adulte (ANAES 2002) [7]. Seuls 15 % de ces sujets présentent des formes sévères de parodontites (perte d'attache de plus de 5 mm, avec des signes associés)[8]. Chez l'enfant et l'adolescent, les maladies parodontales affectent en général uniquement une minorité de la population[7].

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription
4.5.2. Taux de remboursement : 35 %

[6] DGS /GTNDO – 2003 : Affections Bucco-dentaires. Selon une étude menée en 1993 sur un échantillon (construit selon la méthode des quotas) de la population nationale des adultes de 35-44 ans et 65-74 ans. http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/64buccodentaire.pdf
[7] ANAES 2002. Parodontopathies : diagnostic et traitement
[8] Expertise collective INSERM, 1999 : Maladies parodontales - Thérapeutique et prévention. Rapport établi à la demande de la MGEN. *Les Editions INSERM, 1999. Paris*