

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

06 février 2013

### DOXY 50 mg, comprimé pelliculé

B/5 (CIP: 34009 345 493 1 1)

B/15 (CIP: 34009 345 495 4 0)

B/30 (CIP: 34009 356 164 4 9)

### DOXY 100 mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP: 34009 345 497 7 9)

B/28 (CIP: 34009 345 498 3 0)

Laboratoires ELERTE

DCI	doxycilline
Code ATC (2011)	J01AA02 (antibiotique de la classe des tétracyclines)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>- brucellose,</li> <li>- pasteurelloses,</li> <li>- infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à Chlamydiae,</li> <li>- infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes,</li> <li>- rickettsioses,</li> <li>- <i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q),</li> <li>- gonococcie,</li> <li>- tréponèmes, (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines),</li> <li>- spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose),</li> <li>- choléra,</li> <li>- acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes.</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	DOXY 100 mg, comprimé pelliculé (procédure nationale) : 22/07/1982 DOXY 50 mg, comprimé pelliculé (procédure nationale) : 18/07/1994
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2011 J : Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 : Antibactériens à usage systémique J01A : Tétracyclines J01AA : Tétracyclines J01AA02 : Doxycycline
----------------	--

## 02 CONTEXTE

---

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 19/03/2007 (JO du 28/10/2008).

Lors du dernier renouvellement d'inscription en date du 17 janvier 2006, la Commission de la transparence a estimé que les spécialités DOXY 50 mg – 100 mg ont un service médical rendu important dans les indications et aux posologies de l'AMM, sauf dans les infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier les exacerbations aiguës de bronchites chroniques où le SMR est insuffisant.

Depuis l'avis précédent, ces spécialités ont fait l'objet d'une modification d'AMM (rectificatifs d'AMM du 11/08/2009 et 13/11/2009), avec ajout des indications suivantes : prophylaxie du paludisme, rosacée et parodontites. Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription au remboursement dans ces nouvelles indications.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques (***en gras*** : nouvelles indications n'ayant pas fait l'objet de demande de remboursement<sup>1</sup>)

« Elles procèdent 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.

Elles sont limitées aux infections suivantes:

- 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 ou oculaires,***
- ***traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.***

#### Situations particulières:

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

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

---

<sup>1</sup> Les indications ***en gras*** ne seront pas traitées dans cet avis, le laboratoire ne sollicitant pas l'inscription au remboursement dans ces indications.

## 03.2 Posologie

cf RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis l'avis précédent (17 janvier 2006), ces spécialités ont fait l'objet d'une modification de RCP suite à la révision de l'information relative aux effets indésirables de toutes les spécialités contenant de la doxycycline. Cette modification concerne l'ajout de hypertension intracrânienne (cf. annexe 1)

## 04.3 Données de prescription/d'utilisation

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour figurer sur les panels de prescription dont nous disposons.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

La place de DOXY 50 et 100 mg dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée depuis le dernier examen par la Commission (17 janvier 2006).

# 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 17 janvier 2006 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu :

Pour les indications :

- acné (manifestations cutanées associées à *Propionibacterium acnes*) : les cyclines (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j) par voie orale sont particulièrement indiquées<sup>1</sup> dans l'acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse) dans les formes étendues et/ou d'évolution prolongée, en se limitant à 3 mois de traitement continu. Les manifestations de phototoxicité sont principalement rapportées avec la doxycycline.
- rickettsioses, *coxiella burnetii* (fièvre Q), choléra ;
- brucellose, pasteurelloses, infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à *chlamydiae*, infections pulmonaires et génito-urinaires à mycoplasmes, infections à spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose)
- infections à tréponèmes (dans la syphilis, la pénicilline G est l'antibiothérapie de référence. Les cyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie à la pénicilline).
- gonococcie : en France la résistance des gonocoques est d'environ 20 % pour la pénicilline G et les cyclines et dépasse maintenant 30% pour les fluoroquinolones. La ceftriaxone est le traitement de référence. Le traitement de la gonococcie doit être systématiquement associé à celui des infections à *Chlamydia trachomatis*, fréquemment associées. Dans ce cas, la doxycycline (200 mg par jour pendant 7 jours) représente une option thérapeutique en alternative à l'azithromycine (en une prise orale de 1g).

Les affections concernées par cette spécialité se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie et peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important ;  
Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs ;  
Il s'agit d'un médicament de première intention ;  
Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu **reste important** dans ces indications.

Pour les indications :

- infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques :

Les cyclines n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu **reste insuffisant** dans ces indications pour toutes les spécialités de la même classe.

## **05.2** Recommandations de la Commission :

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

- des infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- des indications suivantes n'ayant pas fait l'objet de demande de remboursement :
  - o *parodontites agressives en complément du traitement mécanique local,*
  - o *rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires,*
  - o *traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.*

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

► **Conditionnements :** adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## Annexe 1 : Modification de l'AMM DOXY 50mg et DOXY 100mg

Doxy 50mg selon l'AMM du 13 novembre 2009 et Doxy 100mg selon l'AMM du 11 août 2009	Doxy 50mg selon l'AMM du 21 juin 2012 et Doxy 100mg selon l'AMM du 21 juin 2012
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.</li> <li>- Troubles digestifs (nausées, épigastalgies, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidoses anogénitales). Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.</li> <li>- Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).</li> <li>- Réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie.</li> <li>- Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).</li> <li>- Une hyperazotémie extra-rénale en relation avec un effet anti-anabolique et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.</li> </ul>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p><b><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></b> Réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie.</p> <p><b><u>Affections du rein et des voies urinaires</u></b> Une hyperazotémie extra-rénale en relation avec un effet anti-anabolique et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.</p> <p><b><u>Affections du système immunitaire</u></b> Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).</p> <p><b><u>Affections du système nerveux</u></b> Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par doxycycline.</p> <p><b><u>Affections gastro-intestinales</u></b> Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans. Troubles digestifs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale). Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.</p> <p><b><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></b> Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).</p>