



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 octobre 2016

doxycycline

DOXY 100 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 50 mg, comprimé pelliculé

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

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

Laboratoire ELERTE

Code ATC	J01AA02 (Tétracycline)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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 <i>Chlamydiae</i>, - Infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes, - rickettsioses, - <i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q), - gonococcie, - infections ORL et bronchopulmonaires à <i>Haemophilus influenzae</i>, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques. - tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines), - 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 postexposition et traitement curatif de la maladie du charbon. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	DOXY 100 mg, comprimé pelliculé : 22/07/1982 (procédure nationale) DOXY 50 mg, comprimé pelliculé : 18/07/1994 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	J J01 J01A J01AA J01AA02	Antiinfectieux Antibactériens à usage systémique Tétracyclines Tétracyclines doxycycline

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/03/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 06/02/2013, la Commission a considéré que le SMR de DOXY restait important, à l'exception des infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier les exacerbations aiguës de bronchites chroniques pour lesquelles elle a jugé que le SMR restait insuffisant.

Par ailleurs, DOXY dispose de trois indications sur lesquelles la Commission ne s'est jamais prononcée (traitement des parodontites, de la rosacée et prophylaxie du paludisme). En application des articles R.163-4, -3 et -18 du code de la sécurité sociale, l'avis de renouvellement doit porter sur chacune des indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 bronchopulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques.
- tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines),
- 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 méfloquine¹.**

Situations particulières :

- traitement prophylactique postexposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

- Le laboratoire n'a fourni aucune donnée de tolérance.
- Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.
- Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), DOXY a fait l'objet d'environ 170 000 prescriptions (142.000 prescriptions de DOXY 100 mg, comprimé pelliculé et 28 000 prescriptions de DOXY 50 mg, comprimé pelliculé).

DOXY est majoritairement prescrit dans le traitement de l'acné (32% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13}.

¹ Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription au remboursement dans ces indications **en gras**.

² Société française de dermatologie. Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale – Recommandation de bonne pratique, juin 2015. Disponible sur : <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html>

³ HAS. Fiche mémo. Urétrites et cervicites non compliquées : stratégie diagnostique et thérapeutique de prise en charge. Octobre 2015. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/2015_11_05_rapport_elaboration.pdf

⁴ AFSSaPS. Fiche n°5 Brucellose. Octobre 2008

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/02/2013, la place de DOXY dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 06/02/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Pour les indications

- Brucellose,
- Pasteurellose,
- Infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à *chlamydiae*,
- Infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes,
- Rickettsioses,
- *Coxiella burnetii* (fièvre Q),
- Gonococcie,
- 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,
- Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif dans la maladie du charbon.

► Les affections concernées par cette spécialité se caractérisent par une dégradation marquée de la qualité de vie et peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient.

► Il s'agit d'un traitement curatif et préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOXY reste important dans ces indications.

⁵ Mygland A et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. Eur J Neurol. 2010; 17: 8-16

⁶ AFSSaPS. Fiche n°2 Maladie du charbon. Octobre 2008

⁷ AFSSaPS. Fiche n°9 Fièvre Q. Octobre 2008

⁸ Turchin I et al. La Rosacée. Dermatologie Conférences scientifiques 2006;5.

⁹ SPILF. Recommandations de bonne pratique– Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Mise au point 2011. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com>

¹⁰ ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point. Juillet 2010.

¹¹ World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria, Third edition. 2015

¹² Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations pour la pratique clinique « prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum. Révision 2007 de la conférence de consensus 1999.

¹³ Institut de Veille Sanitaire (InVS). Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 24 avril 2015. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH). 9 juin 2015 / n° 21-22

5.1.2 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 de ces infections.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOXY reste insuffisant dans les infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques.

5.1.3 Parodontites agressives en complément du traitement mécanique local

Le laboratoire ne sollicite pas le remboursement dans cette indication.

A noter que le 20 février 2008, la Commission a rendu un avis sur la spécialité GRANUDOXY Gé 100 mg, composé de doxycycline, concernant l'indication : « parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local ». La Commission a conclu à un service médical rendu faible.

▮ 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).

▮ Il s'agit d'un traitement curatif et préventif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Il s'agit d'un traitement deuxième intention, en traitement adjuvant au traitement mécanique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOXY est faible dans cette indication.

5.1.4 Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires

Le laboratoire ne sollicite pas le remboursement dans cette indication.

▮ Les manifestations cutanées et oculaires de la rosacée peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

▮ Il s'agit d'un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOXY est important dans cette indication.

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

Le laboratoire ne sollicite pas le remboursement dans cette indication.

A noter que le 19 mars 2008, la Commission a rendu un avis sur la spécialité DOXYPALU, composé de doxycycline, concernant l'indication : « Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine (LARIAM). »

La Commission a conclu à un « avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de Guyane non-résidents des zones impaludées effectuant un séjour unique ou occasionnel de moins de 3 mois en zone d'endémie palustre » et à un « avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de Mayotte, cette spécialité étant contre-indiquée chez la femme enceinte et la femme qui allaite. Dans les autres populations, l'intérêt d'une chimioprophylaxie n'est pas justifié. »

► Le paludisme est une maladie grave en raison d'une létalité potentielle lorsque *P. falciparum* en est la cause.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive. La Commission rappelle qu'aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques associée à la chimioprophylaxie.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DOXY est important dans cette indication.

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.

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

► Conditionnements

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

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- aux génériques à base de doxycycline