

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 janvier 2017

*doxycycline***TOLEXINE 50 mg, microgranules en comprimé**

B/14 comprimés (CIP : 34009 339 652 4 2)

B/28 comprimés (CIP : 34009 339 653 0 3)

**TOLEXINE 100 mg, microgranules en comprimé**

B/15 comprimés (CIP : 34009 339 655 3 2)

B/28 comprimés (CIP : 34009 347 482 7 1)

Laboratoire BAILLEUL

Code ATC	J01AA02 (Antibiotique de la classe des tétracyclines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>- « Indications tenant 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brucellose,</li> <li>• pasteurelloses,</li> <li>• infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à <i>Chlamydiae</i>,</li> <li>• infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes,</li> <li>• rickettsioses,</li> <li>• <i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q),</li> <li>• gonococcie,</li> <li>• infections ORL et broncho-pulmonaires à <i>Haemophilus influenzae</i>, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques,</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> <p>- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 19/09/1995  Rectificatifs de l'AMM en date du 21/06/2012, du 27/06/2013 et du 01/07/2015 (cf. partie 04.2 et « Annexe »).	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classification ATC	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01A	Tétracyclines
	J01AA	Tétracyclines
	J01AA02	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 04/03/2012 par tacite reconduction.

Les spécialités TOLEXINE 100 mg, microgranules en comprimé et TOLEXINE 50 mg, microgranules en comprimé appartiennent au groupe générique de la spécialité VIBRAMYCINE N 100 mg, comprimé sécable.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 11 avril 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de TOLEXINE restait :

- insuffisant dans les indications « infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques » ;
- important dans les autres 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.

- Indications tenant 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.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires.

#### 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 ».

## 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.

Dans le cadre du renouvellement d'inscription de la spécialité princeps VIBRAMYCINE N de juillet 2016, une publication avait été fournie par le laboratoire : une étude contrôlée<sup>1</sup> comparant l'efficacité de l'azithromycine (1g en prise unique) à celle de la doxycycline (100mg x2/j pendant 7 jours) chez des patients ayant une uréthrite non gonococcique. L'étude n'avait pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les deux traitements.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/08/1998 au 31/05/2009).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. « Annexe ») et ont principalement concerné la rubrique « 4.8 Effets indésirables » (rectificatif du 21/06/2012) avec l'ajout de l'effet indésirable « hypertension intracrânienne bénigne ».

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), TOLEXINE a fait l'objet de 471 150 prescriptions (409 250 prescriptions de TOLEXINE 100 mg et 61 900 prescriptions de TOLEXINE 50 mg). TOLEXINE est majoritairement prescrit par les dermatologues (75% des prescriptions) et médecins généralistes (23% des prescriptions) dans le traitement de l'acné (71% des prescriptions).

<sup>1</sup> Manhart LE et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2013; 56: 934-42

## 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<sup>2,3,4,5,6,7,8,9</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11/04/2012, la place de TOLEXINE 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 11/04/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*

- ▮ Ces infections peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital du patient.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs.
- ▮ Rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Les cyclines n'ont pas de place dans la prise en charge des infections ORL et broncho-pulmonaire à *Haemophilus influenzae*.

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

#### 5.1.2 Autres indications (Brucellose, Pasteurellose, Infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à chlamydiae, Infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes, Rickettsioses, *Coxiella burnetii*, Gonococcie, Tréponèmes, Spirochètes, Choléra, Acné inflammatoire moyenne et sévère, et composante inflammatoire des acnés mixtes, Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires, Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif dans la maladie du charbon)

- ▮ Les autres infections 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.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

---

<sup>2</sup> Société française de dermatologie. Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale - Recommandation de bonne pratique. 2015

<sup>3</sup> HAS. Fiche mémo. Urétrites et cervicites non compliquées : stratégie diagnostique et thérapeutique de prise en charge. 2015

<sup>4</sup> AFSSAPS. Fiche n°5 Brucellose.2008

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

<sup>6</sup> AFSSAPS. Fiche n°2 Maladie du charbon.2008

<sup>7</sup> AFSSAPS. Fiche n°9 Fièvre Q.2008

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point 2010.

► Il s'agit de médicaments de première ou seconde intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TOLEXINE reste important dans les autres indications de l'AMM.

## 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.

# ANNEXE

## Tableau comparatif des RCP des spécialités TOLEXINE

Avant le rectificatif	Après le rectificatif
<b>Rectificatif du 21/06/2012</b>	
<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 huit ans.</li> <li>- Troubles digestifs (nausées, épigastralgies, diarrhée, anorexie, glossite, entérococolite, candidoses anogénitales) Survenue possible de dysphagie, d'oesophagite, d'ulcérations oesophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.</li> <li>- Réactions allergiques (urticaires, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant)</li> <li>- Réactions de photosensibilisation, rashes, 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 antianabolique 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>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie.</p> <p><b>Affections du rein et des voies urinaires</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>Affections du système immunitaire</b> Réactions allergiques (urticair, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).</p> <p><b>Affections du système nerveux</b> Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devra être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par doxycycline.</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</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, entérococolite, candidose anale ou génitale). Survenue possible de dysphagie, d'oesophagite, d'ulcérations oesophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.</p> <p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).</p>
<b>Rectificatif du 27/06/2013</b>	
<p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> LABORATOIRES BAILLEUL-BIORGA 8 rue Laugier 75017 PARIS</p>	<p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> LABORATOIRES BAILLEUL 8 rue Laugier 75017 PARIS</p>
<b>Rectificatif du 01/07/2015</b>	
<p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> LABORATOIRES BAILLEUL 8 rue Laugier 75017 PARIS</p>	<p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> LABORATOIRES BAILLEUL S.A. 10-12, Avenue Pasteur L-2310 Luxembourg</p>