

AVIS DE LA COMMISSION

6 mars 2002

DOXYPALU 50 mg comprimés B/28
DOXYPALU 100 mg comprimés B/28

Laboratoire BIORGA

monohydrate de doxycycline

Liste I

Date de l'AMM : 10 janvier 2000 et modificatif 7 mai 2001

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 – CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

doxycycline

1.2 Originalité

Il s'agit de la première doxycycline ayant obtenu une indication limitée à la prophylaxie du paludisme du voyageur dans les pays du groupe 3 (Amérique du Sud - Afrique Centrale et de l'Est - Asie du Sud-Est).

Cette indication était recommandée par l'OMS depuis plusieurs années.

1.3 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).

1.4 Posologie

Le traitement sera débuté la veille du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie.

Adulte : 100 mg/jour

Enfants de plus de 8 ans : poids < 40 kg : 50 mg/j

poids > 40 kg : 100 mg/j

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC

P : Antiparasitaires, Insecticides
01 : Antiprotozoaires
B : Antipaludiques

2.2 Médicament de même classe pharmaco-thérapeutique (Pays du groupe 3)

proguanil et atovaquone (MALARONE) : spécialité non remboursable, agréée à l'usage des Collectivités

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique comporte

- des données bibliographiques
- 2 études comparatives

- 1- Etude comparant chez 522 militaires la doxycycline 100 mg/j à l'association chloroquine et proguanil (100 mg/j + 200 mg/j) réalisée au TCHAD et au GABON.

Seule l'étude réalisée au GABON concerne un pays du groupe 3.

Durée de traitement : 4 à 5 mois

Critère de jugement : nombre de cas de paludisme et fréquence et nature des effets indésirables

efficacité

Résultats au GABON (pays du groupe 3) / nombre de cas de paludisme sur 273 sujets

GROUPE	Doxycycline	Chloroquine+proguanil	
Ensemble des sujets	4/142	10/131	NS
Sujets ayant séjourné 4 mois	4/124	10/100	S

effets indésirables :

rash et troubles mnésiques plus fréquents dans le groupe chloroquine + proguanil que dans le groupe Doxycycline.

- 2- Etude comparant chez 204 militaires indonésiens la doxycycline 100 mg/j (n=67) à la méfloquine 250 mg/semaine (LARIAM) (n=68) et au placebo (n=69) :

La méthodologie suivie dans cette étude ne permet pas de conclure en termes d'efficacité, d'efficacité et de tolérance.

Conclusion

Compte tenu de la faible taille des études et de leur méthodologie, il est impossible de conclure en termes d'efficacité et de tolérance entre doxycycline, l'association chloroquine+proguanil et méfloquine.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

L'infection transmise par *Plasmodium falciparum* peut engager le pronostic vital du patient.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont, dans les pays du groupe 3, des médicaments :

- de première intention dans les zones de résistance ou de contre-indication à la méfloquine
- de seconde intention en cas d'intolérance à la méfloquine.

Il existe une alternative non remboursable.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude clinique probante, il est difficile de conclure en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux comparateurs utilisés dans les études.

En revanche, la Commission souligne l'apport incontestable de cette nouvelle spécialité dans le cadre de la prophylaxie du paludisme (pour une population ciblée) dans les pays du groupe 3 (résistance à la méfloquine/LARIAM)) ou en cas d'intolérance ou de contre-indication aux spécialités alternatives.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le choix de la prophylaxie médicamenteuse tient compte :

- de la fréquence des résistances dans les zones considérées,
- des conditions du voyage (ville / forêt - durée)
- de l'âge, des antécédents pathologiques et d'intolérance aux antipaludiques (ainsi que des interactions possibles des antipaludiques avec d'autres médicaments) et d'une grossesse ou de son éventualité (notamment en raison de la gravité du paludisme chez la femme enceinte)

La doxycycline (DOXYPALU) constitue un apport incontestable dans le cadre prophylactique du paludisme dans les zones des pays du groupe 3 (Amérique du Sud - Afrique Centrale et de l'Est - Asie du Sud-Est) :

- dans les zones de résistance à la méfloquine (zones forestières de la Thaïlande, frontalières du Cambodge, du Myanmar et du Laos)
- pour les sujets intolérants à la méfloquine (LARIAM) ou chez qui elle est contre-indiquée.

La doxycycline peut entraîner une photosensibilité cutanée, ce qui nécessite des précautions particulières. Elle est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et chez la femme enceinte à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse.

Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale.

Il convient d'insister sur l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques et d'une chimioprophylaxie.

En tout état de cause, la Commission rappelle qu'il est nécessaire de diffuser largement les recommandations de prévention auprès des populations de voyageurs :

- cibler les méthodes prophylactiques efficaces en fonction de la zone d'endémie et de la durée du séjour
- préconiser une bonne observance du traitement (tant pendant le séjour que pendant les 4 semaines suivantes)
- rappeler les méthodes prophylactiques non médicamenteuses

4.4 Population cible

La population cible de DOXYPALU est représentée par 10% à 20% de l'ensemble des voyageurs se rendant dans les pays du groupe 3. Ce pourcentage inclut les voyageurs partant vers les zones de méfloquino-résistance et ceux présentant des contre-indications ou une intolérance à la méfloquine.

Plus de 3 000 000 de voyageurs se rendent chaque année dans l'ensemble des zones d'endémie. Parmi eux, une faible partie a comme destination les pays du groupe 3, sans que l'on puisse déterminer avec précision leur nombre. L'absence de cette donnée rend la population cible de DOXYPALU difficile à estimer.

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.

Conditionnement : le conditionnement de ces spécialités est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %