

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION (Décembre 2006)

GRANUDOXY 100 mg, COMPRIME PELLICULE SECABLE

INTRODUCTION

Une extension d'indication a été octroyée aux laboratoires Pierre Fabre Dermatologie le xx/12/06 pour la spécialité pharmaceutique Granudoxy 100mg, comprimé pelliculé sécable. Cette extension d'indication concerne l'utilisation de cette spécialité dans les « *parodontites agressives en complément du traitement mécanique local* ».

Le principe actif de cette spécialité est le monohydrate de doxycycline, un antibiotique de la famille des tétracyclines. La doxycycline inhibe la synthèse protéique des bactéries, possède une action anti-inflammatoire et agit sur différents systèmes enzymatiques impliqués dans la dégradation tissulaire.

Cette spécialité est approuvée en France en procédure nationale depuis le 24 Juillet 1997.

Les indications actuelles sont les suivantes :

- *Indications thérapeutiques procédant à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Celles-ci 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 bêta-lactamines),*
 - *spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose),*
 - *choléra,*
 - *acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes.*
 - *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.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée à la partie pharmaceutique du dossier initial de Granudoxy, ce qui est justifié puisque la forme pharmaceutique reste inchangée.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

De même, s'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de Granudoxy, ce qui est justifié puisque la population cible et la dose recommandée sont déjà proposées pour certaines des indications actuelles.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Dans le cadre de cette nouvelle indication, le laboratoire a soumis une analyse des profils pharmacocinétiques de la doxycycline chez des patients selon deux schémas posologiques permettant ainsi de déterminer celui à utiliser pour l'essai clinique d'efficacité, ainsi qu'une étude *in vitro* de l'activité microbiologique de la doxycycline sur les germes parodontaux par détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) afin de confirmer l'efficacité de la doxycycline sur la flore parodontale.

3.1. Données pharmacocinétiques

La détermination de la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la doxycycline dans le sang, le fluide gingival et la salive, a été réalisée lors d'une étude ouverte, randomisée et en administration croisée chez 12 sujets atteints de parodontite (âgés de 20 à 52 ans). Le traitement a été administré *per os* au cours du petit déjeuner selon 2 schémas thérapeutiques (14 jours d'interruption) : soit 200mg le 1^{er} jour puis 100mg les jours suivants pendant 6 jours, soit 200mg/jour pendant 6 jours.

Au vu des profils pharmacocinétiques moyens, à savoir des concentrations maximales et résiduelles systémiques et locales de doxycycline supérieures, et de la bonne tolérance biologique et clinique, le second schéma posologique (200mg/jour) a été retenu.

3.2. Données pharmacodynamiques

Une étude *in vitro* a été réalisée afin de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de 4 antibiotiques, dont la doxycycline, vis-à-vis des principales bactéries à potentiel parodontopathique et des streptocoques buccaux.

Les souches impliquées dans la pathologie parodontale étaient sensibles à la doxycycline dans leur majorité, seuls les streptocoques oraux ont montré une sensibilité variable selon les souches et les espèces. Par ailleurs, des études mettent en évidence une action de la doxycycline sur différents systèmes enzymatiques impliqués dans la dégradation tissulaire, caractéristique des parodontites agressives, que ces systèmes soient d'origine humaine ou bactérienne (collagénase...).

4. DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'extension d'indication dans le traitement des parodontites agressives en complément du traitement mécanique local s'appuie, d'une part sur quelques références bibliographiques et, d'autre part, sur les résultats d'une étude de phase III en double aveugle contre placebo réalisée par le laboratoire.

Il est important de rappeler que les parodontites sont classées en parodontite chronique, agressive, nécrotique, abcès parodontal. Les parodontites agressives (indication revendiquée) regroupent les anciennes appellations de parodontites précoces, prépubertaire, juvénile, parodontite à progression rapide et réfractaire (localisées ou généralisées).

4.1. Données d'efficacité

L'efficacité de la spécialité Granudoxy a été démontrée au travers d'une étude de phase III multicentrique, prospective, en double aveugle, randomisée, contre placebo, avec des groupes parallèles.

Les sujets inclus, âgés de 20 à 35 ans, étaient atteints de parodontite à progression rapide (à début précoce) présentant 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.

L'analyse des données d'efficacité a porté sur 92 patients (population APTe) ayant reçu soit le monohydrate de doxycycline (n=46), soit le placebo (n=46), pendant 14 jours. Quarante-neuf (89) patients ont achevé l'étude. Un traitement mécanique (détartrage et surfaçage radiculaire) a été réalisé pendant la durée du traitement (2 à 4 sessions).

Le critère principal de jugement était la différence de profondeur des poches après 3 mois (J84) par rapport à J0. Deux approches ont été effectuées pour la profondeur des poches :

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

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 est considérée comme étant mieux adaptée.

Des biais méthodologiques ont été relevés dans l'étude de phase III lors de la première soumission du dossier, et les laboratoires ont répondu de façon satisfaisante aux problèmes soulevés. Ainsi, l'évolution de la profondeur des poches entre J0 et J84 a été ré-analysée par un modèle mixte qui permettait de prendre en compte la corrélation intra-patient pour les seuls sites pathologiques. Les résultats de cette ré-analyse n'ont pas modifié les conclusions initiales de l'étude qui sont les suivantes : l'amélioration de la profondeur des poches parodontales au niveau des sites pathologiques a été significativement plus importante dans le groupe doxycycline que dans le groupe placebo (respectivement -2.58mm pour un total de 1479 sites *versus* -2.00mm pour un total de 1876 sites, soit une différence de 0.58mm, $p < 0.001$).

Une analyse complémentaire concernant la profondeur des poches des sites pathologiques moyennée par patients a été effectuée dans la population APTe, entre J84 et J0 : il y a eu diminution significative de la profondeur des poches parodontales de $-2,21 \pm 0,81$ mm dans le groupe doxycycline *versus* $-1,73 \pm 0,79$ mm dans le groupe placebo ($p = 0,005$).

Pour les critères secondaires, l'approche « moyenne par patient sur tous les sites » a été appliquée. Concernant la profondeur des poches après 6 mois, les saignements au sondage et l'indice gingival après 3 mois, une différence significative a été observée en faveur de la doxycycline. Concernant les évolutions de la récession, du niveau d'attache et de l'indice de plaque, aucune différence significative n'a été notée aux deux temps de contrôle entre le traitement antibiotique et le placebo. Enfin, pour des sites ≤ 5 mm à J0, la différence d'apparition de nouveaux sites pathologiques ≥ 5 mm entre le groupe doxycycline et le groupe placebo était significative (en faveur de la doxycycline) jusqu'à 6 mois comparativement à J0.

Cette étude contre placebo a montré l'efficacité de la doxycycline administrée *per os* à la posologie de 200mg par jour pendant 14 jours sur la réduction de la profondeur des poches parodontales au niveau des sites pathologiques, en particulier au niveau des poches les plus profondes, avec une moindre apparition de nouveaux sites pathologiques et une réduction de l'inflammation gingivale.

4.2 Données de sécurité

L'analyse de tolérance a porté sur 92 patients et 36 d'entre eux (39,10%) ont présenté 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 étaient 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. Pour la majorité de ces cas, l'imputabilité revient à la doxycycline, connue pour ces effets secondaires.

Un patient du groupe doxycycline est sorti d'essai 2 jours après le début du traitement, en raison d'un épisode nauséux qui a régressé spontanément.

Au cours de cette étude, 2 évènements indésirables graves sont survenus chez deux patients sous doxycycline : une grossesse avec issue favorable et un syndrome neurologique du tronc cérébral, effets qui ne peuvent être en relation avec le traitement.

Les évènements indésirables, essentiellement de nature digestive, sont connus pour la doxycycline et communément décrits dans le RCP.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Au vu des données de pharmacologie, d'efficacité et de sécurité fournies dans le cadre de cette demande d'extension d'indication, le rapport bénéfice/risque de la spécialité Granudoxy en tant que traitement des parodontites agressives en complément du traitement mécanique local apparaît favorable.

Les données pharmacologiques ont mis en évidence les propriétés intéressantes de la doxycycline, à savoir son activité antibactérienne et son activité inhibitrice sur certains systèmes enzymatiques.

L'étude de phase III a démontré le bénéfice thérapeutique apporté par la doxycycline en complément des traitements mécaniques par rapport au détartrage et au surfaçage seuls, à savoir une réduction de la profondeur des poches parodontales au niveau des sites pathologiques, en particulier au niveau des poches les plus profondes, une moindre apparition de nouveaux sites pathologiques et une réduction de l'inflammation gingivale.

Enfin, Granudoxy présente un profil de tolérance acceptable, les évènements indésirables rapportés au cours de cette étude étant essentiellement de nature digestive et connus pour la doxycycline.

Au cours de l'évaluation du dossier par les experts, la soumission de données supplémentaires a été demandée afin de justifier les biais méthodologiques relevés dans cette étude. Les réponses, qui ont mis en cause un problème par rapport à la rigueur de réalisation de l'étude, ont été globalement satisfaisantes.

5. CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée aux laboratoires Pierre Fabre Dermatologie pour la spécialité Granudoxy 100mg, comprimé pelliculé sécable, dans les « parodontites agressives en complément du traitement mécanique local ».

Cette extension d'indication est justifiée par le rapport bénéfice/risque jugé favorable sur les résultats de l'étude contrôlée d'efficacité et de tolérance de l'utilisation de Granudoxy 100mg chez des patients atteints de parodontites à progression rapide, regroupées maintenant sous l'appellation commune de parodontites agressives.

Le schéma posologique de 200mg/jour pendant 14 jours ayant été étudié chez des adultes, il conviendra de l'adapter selon cette durée et selon le poids chez l'enfant, en se rapportant à la posologie générale proposée pour les infections bactériennes.

La posologie retenue dans le traitement des parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local, est donc la suivante :

« 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. »