

PROCEDURE NATIONALE

- **BIOSTIM comprimé enrobé**
dossier n° NL12069

- **BIOSTIM enfant 1 mg, gélule**
dossier n° NL15358

Laboratoires SANOFI AVENTIS

Demande déposée le : 19 février 2004 / 23 mars 2005 / juin 2005

Principe actif : Extraits bactériens

Caractère d'originalité : réévaluation des AMM des spécialités à visée immunostimulante

Classe ATC : AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME RESPIRATOIRE
R07AX

Dans le cadre de la procédure contradictoire, le laboratoire a versé le éléments de réponse suivants :

- un document intitulé "Les immunostimulants d'origine bactérienne dans la prévention des infections respiratoires récidivantes : définition de la pathologie et critères d'évaluation", versé de manière commune par **tous** les laboratoires titulaires des AMMs des spécialités immunostimulantes (conclusions d'un groupe d'experts, versé en mars 2005)
- d'une discussion sur les termes de l'avis défavorable adressé par l'AFSSaPS suite à l'avis du GTA N°184 / Commission d'AMM N°378 du 24 mars 2005.
- d'une proposition d'étude clinique.

Par ailleurs, le laboratoire a été reçu en juin 2005, par le directeur de la DEMEB (AFSSaPS) pour présenter ces arguments justifiant le maintien de ses AMMs.

Présentation des éléments de réponse du laboratoire

Pharmacologie

Le laboratoire ne discute pas les éléments de l'avis défavorable aux données de pharmacologie.

Efficacité

Le laboratoire fait une proposition d'étude clinique avec Biostim enfant 1 mg en se basant sur les éléments apportés par la méta-analyse en faveur d'une présomption d'efficacité chez l'enfant et sur la non mise en évidence de problème majeur de pharmacovigilance. Cette étude clinique serait en double aveugle versus placebo **dans la prévention des otites moyennes aiguës bactériennes chez le jeune enfant présentant une otite séro-muqueuse** (cf. synopsis de l'étude). Le critère principal serait le nombre d'OMA pendant la période de suivi de 6 mois. Le nombre de sujets nécessaire serait de 400 par groupe pour obtenir une réduction de 25% du nombre d'événements sur 6 mois.

Sécurité

Le laboratoire ne discute pas les éléments de l'avis défavorable relatifs à la sécurité de ces spécialités.

AVIS DU GTA N°189 DU 4 JUILLET 2005 : le GTA considère qu'il n'existe pas d'argument justifiant aujourd'hui le maintien des AMMs des spécialités BIORSTIM.

ANALYSE DES DONNEES

Au total, l'analyse du bénéfice/risque de la spécialité BIORSTIM chez l'enfant, conduit aux remarques suivantes :

1/ Au plan du bénéfice :

→ *Insuffisance d'éléments élucidant le mécanisme de l'effet thérapeutique*

La thèse principale avancée par le rapport d'expert produit par le laboratoire est que l'ensemble des agents immunostimulants composés d'extraits bactériens stimulent l'immunité innée via notamment les récepteurs de la famille TOLL (TLR). Il en résulterait localement une activation de cette immunité (macrophages, cellules dendritiques...) et donc une activation de l'immunité adaptative spécifique (réponse cellulaire T et réponse Anticorps).

Cependant, les données issues des études immuno-pharmacologiques et mécanistiques disponibles ne permettent pas d'étayer cette hypothèse. La méthodologie de ces études est critiquable et notamment le nombre extrêmement limité d'individus testés ou d'expériences *in vitro*. De plus, dans ces études les schémas d'administration sont différents de ceux utilisés dans le cadre de l'AMM. Enfin, on ne dispose pas d'explorations immunologiques convaincantes réalisées *in vivo* sur des patients traités par BIORSTIM et qui soutiendraient les données expérimentales.

Au plan du mécanisme d'action de ces principes actifs pour lesquels une stimulation locale digestive de l'immunité innée est revendiquée, il est difficile d'expliquer comment ces produits administrés par voie orale, pourraient améliorer ou amplifier la réponse immunitaire au niveau de l'arbre respiratoire, siège de l'infection que ces médicaments cherchent à prévenir.

Ceci impliquerait une activation de l'immunité dirigée contre les micro-organismes infectant les voies aériennes supérieures et inférieures, par le biais d'un effet adjuvant à distance ou d'une biodisponibilité et d'une biodistribution spécifique pour que ces molécules atteignent les cellules immunitaires de l'arbre respiratoire, ce qui apparaît assez peu probable.

→ *Démonstration d'efficacité insuffisante*

Les données d'efficacité sont issues d'études anciennes (Torossian 1985 ; Pech 1985 ; Paupe 1986 ; Piquet 1986) ne correspondant plus aux standards d'évaluation actuels. Il est à noter que le laboratoire n'a versé aucune étude récente pour compléter le profil d'efficacité de ses spécialités, ce d'autant que les AMM datent de 1981 pour la forme comprimé enrobé et 1988 pour la forme gélule avec commercialisation depuis 1982 et 1989 respectivement.

Les résultats obtenus sont entachés par les faiblesses méthodologiques de ces études (en particulier population hétérogène, critère de jugement mal défini). Certains résultats n'atteignent pas la significativité par rapport au placebo. Au total l'effet observé dans ces études est non robuste et de pertinence clinique contestable.

De plus, au plan général, la méta-analyse fournie par le laboratoire pour étayer le bénéfice de la classe des immunostimulants à laquelle appartiennent les spécialités BIORSTIM est peu informative, compte tenu de ses limitations importantes en termes de méthodologie et d'analyse.

1) L'utilisation des résultats d'une méta-analyse regroupant les études réalisées avec plusieurs produits différents (sur les 37 études incluses seules 9 études concernent les spécialités BIORSTIM) est contestable et ne peut valider le bénéfice **individuel** d'un médicament, compte tenu des différences notamment en termes de composition qualitative et quantitative, de schémas thérapeutiques des médicaments dont les études ont été rassemblées. A ce titre, il est à souligner qu'aucune étude approfondie de l'hétérogénéité de l'effet des traitements n'a été réalisée.

2) De nombreux défauts méthodologiques limitent l'interprétation des résultats :

- il est regrettable que la méta-analyse n'ait pas été réalisée à partir des données individuelles des études, les approximations effectuées pour estimer la valeur d'un critère de jugement commun

auraient pu ainsi être évitées. Ceci est d'autant plus critiquable que la méta-analyse ayant été réalisée à l'initiative des laboratoires titulaires des spécialités à visée immunostimulante, l'accès aux données individuelles était aisé à la différence d'un auteur indépendant qui ne peut travailler que sur les données publiées.

- le critère de jugement principal est peu précis et choisi *a posteriori* ;
- les définitions des populations incluses sont précises ;
- la méthode d'inclusion des études est critiquable en raison d'une stratégie de recherche jugée insuffisante ;
- des incertitudes demeurent sur la qualité des études sélectionnées, la prise en compte de l'analyse en intention de traiter, les mesures pour assurer le double aveugle, la méthode d'allocation aléatoire des traitements, le nombre d'enfants analysés par rapport au nombre total inclus, les traitements associés, la compliance.

3) Si toutefois l'effet observé était robuste au plan méthodologique, il conviendrait tout de même de souligner que la taille de cet effet est discutable en terme de différence de pourcentage d'enfants sans infection à 6 mois entre le groupe traité et le groupe sous placebo et donc la pertinence clinique d'un tel traitement "préventif" serait plus que contestable. Ceci est d'autant plus critique que la part de cet effet global pouvant être ré-attribuée à titre individuel aux spécialités BIOSTIM est encore plus incertaine au vu des critiques méthodologiques pré-citées sur la méta-analyse.

2/ Au plan du risque :

L'analyse des données fournies par le laboratoire ainsi que l'interrogation de la Base Nationale de Pharmacovigilance jusqu'à fin 2004 pour BIOSTIM et l'ensemble des produits de la même classe pharmacologique, montre un profil de sécurité d'emploi préoccupant pour une spécialité à visée préventive, utilisée en pédiatrie. Bien que ces effets soient rares en terme de fréquence, ils sont préoccupants de par leur nature, leur gravité et/ou leur sévérité.

En effet, parmi les effets indésirables observés avec BIOSTIM, on observe des effets indésirables graves avec, dans certains cas, une ré-introduction positive. Parmi les effets graves, on note particulièrement :

- pemphigoïde bulleuse, urticaire et purpuras vasculaires
- purpura thrombopénique
- convulsions généralisées
- asthme.

Par ailleurs, bien que ne répondant pas à la définition réglementaire d'effet "grave", il convient de souligner que certains effets sévères (certains présentant une réintroduction positive) ont également été signalés avec ces spécialités tels que hyperthermie à 40°C, urticaire avec œdème pharyngé, gêne respiratoire avec malaise et urticaires géantes/généralisées.

Ces préoccupations sont renforcées par l'analyse globale du profil de sécurité d'emploi de la classe des médicaments à visée immunostimulante à laquelle appartiennent les spécialités BIOSTIM. En effet, l'ensemble de ces médicaments est associé des effets indésirables de type hypersensibilité, éruption bulleuse, purpuras vasculaires et thrombopéniques, des manifestations générales graves et/ou sévères. Les substances actives contenues dans ces spécialités sont de même nature (mélanges d'antigènes bactériens) et ainsi un effet de classe ne peut pas être exclu en terme d'analyse du risque.

Par conséquent, le GTA considère que la balance bénéfico-risque des spécialités BIOSTIM comprimé et gélule est défavorable chez l'enfant en raison :

- d'une démonstration d'efficacité insuffisante dans le traitement prophylactique des infections respiratoires récidivantes chroniques (depuis 2 ans ou plus ou après amygdalectomie)
- d'une possible nocivité dans les conditions normales d'utilisation, certains des effets indésirables rapportés étant graves et/ou sévères.

Le laboratoire a proposé de mettre en place une étude d'efficacité en double aveugle versus placebo dans la prévention des otites moyennes aiguës bactériennes chez le jeune enfant (12 à 48 mois).

Dans cette étude présentée comme confirmatoire par le laboratoire, une attention particulière serait portée aux critères d'inclusion (notamment en terme de définition de l'infection récidivante) et aux critères de jugement.

Cependant, le GTA considère que les incertitudes sur le bénéfice des spécialités BIOSTIM et les préoccupations relatives au profil de sécurité d'emploi (et notamment sur la taille de l'effet thérapeutique qui pourrait être éventuellement établi, dans l'hypothèse où l'étude clinique annoncée parviendrait à démontrer un effet positif par rapport au placebo), ne permettent pas de maintenir ces spécialités sur le marché dans l'attente des résultats d'une telle étude (rapport prévu au deuxième semestre 2007). Ceci est d'autant plus critique qu'il s'agit de spécialités à visée préventive et utilisées en pédiatrie.

Il importe de souligner que contrairement au dossier pédiatrique, le laboratoire n'a versé aucune donnée complémentaire, dans le cadre de la procédure contradictoire, pour contester l'avis défavorable émis par la Commission d'AMM en Juillet 2004 sur le bénéfice/risque des spécialités BIOSTIM chez l'adulte.

Au total, le GTA considère qu'il n'existe pas d'argument justifiant aujourd'hui le maintien des AMMs des spécialités BIOSTIM.