

PROCEDURE NATIONALE

- RIBOMUNYL, comprimé
dossier n° NL12467

- RIBOMUNYL, granulés pour suspension buvable en sachet
dossier n° NL15571

Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT

| | |
|---|---|
| Demande déposée le : | 19 février 2004 / 23 mars 2005 / juin 2005 |
| Principe actif : | Extraits bactériens |
| <u>Caractère d'originalité :</u> | Réévaluation des AMM des spécialités à visée immunostimulante |
| <u>Classe ATC :</u> | 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

Le laboratoire conteste l'intention de retrait basée sur une balance bénéfique/risque défavorable pour la classe des médicaments à visée immunostimulante et non sur le données spécifiques des spécialités Ribomunyl.

Pharmacologie

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

Efficacité

Le laboratoire s'étonne de l'évolution de l'analyse de l'AFSSaPS, évoquant préalablement un effet thérapeutique "modeste" et concluant finalement à un effet thérapeutique faisant défaut (cf. argumentaire du laboratoire).

Par ailleurs, le laboratoire se déclare prêt à initier une étude clinique pour confirmer l'efficacité clinique des spécialités Ribomunyl.

Sécurité

Le laboratoire conteste le caractère de nocivité des spécialités Ribomunyl : pas d'effets indésirables fréquents, ni graves ni sévères, pas de cas de réintroduction positive, l'imputabilité des effets observés aux spécialités Ribomunyl ayant été douteuse. Il propose de renforcer dans le RCP la visibilité de la contre-indication chez les sujets atteints d'une maladie auto-immune si jugé utile.

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 RIBOMUNYL comprimé et granulés pour suspension buvable en sachet.

ANALYSE DES DONNEES

Au total, l'analyse du bénéfice/risque des spécialités RIBOMUNYL 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 RIBOMUNYL 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 immune 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 pour la plupart d'études anciennes (1983-1990) réalisées sur des effectifs limités et ne correspondent plus aux standards d'évaluation actuels, ce d'autant que les AMM de ces spécialités datent de 1984 pour la forme comprimé et 1989 pour la forme granulés avec commercialisation depuis 1985 et 1991 respectivement.. Les résultats obtenus sont entachés par les faiblesses méthodologiques de ces études (en particulier population hétérogène, critère de jugement mal défini).

Les résultats des seules études récentes (MR10 / 1994, J022XST401/1998), sur les critères de jugement retenus, ne sont pas significativement différents de ceux observés avec le placebo.

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 RIBOMUNYL 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 18 études concernent les spécialités RIBOMUNYL) 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 RIBOMUNYL 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 RIBOMUNYL et l'ensemble des produits de la même classe pharmacologique, montre un profil de tolérance préoccupant pour une spécialité à visée préventive. 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 les spécialités RIBOMUNYL, on observe des effets indésirables graves avec, dans certains cas, une ré-introduction positive. Parmi les effets graves, on note particulièrement :

- le décès d'un nourrisson de 16 mois, 1 heure après avoir présenté une hyperthermie à 40°C apparue 30 minutes après la 3^{ème} prise lors de la 2^{ème} cure. A noter : un contexte de reflux gastro-oesophagien et la survenue d'une hyperthermie à 40°C le 3^{ème} jour de la 1^{ère} cure le mois précédent (ré-introduction positive). Compte tenu de la ré-introduction positive et bien que cet enfant présentait un RGO, on ne peut exclure un lien de causalité avec RIBOMUNYL.
- purpuras vasculaires,
- syndrome de Raynaud avec nécrose pulpaire,
- syndrome de Stevens Johnson,
- érythème polymorphe,
- urticaire géante,
- crise d'asthme après administration de la forme comprimé chez une enfant de 4 ans. A noter : état de mal asthmatique lors de l'administration antérieure de la forme injectable,
- convulsion hyperthermique,
- purpura thrombopénique.

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 hyperthermies, malaise, urticaires et oedèmes.

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 RIBOMUNYL. 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 RIBOMUNYL comprimé et granules est défavorable chez l'enfant en raison :

- d'une démonstration d'efficacité insuffisante dans la prévention des surinfections récidivantes de la sphère ORL
- d'une possible nocivité dans les conditions normales d'utilisation; certains des effets indésirables rapportés étant graves et/ou sévères.

Le laboratoire se déclare prêt à initier une étude d'efficacité présentée comme confirmatoire et dans laquelle une attention particulière serait portée sur les critères d'inclusion (notamment en terme de définition de l'infection récidivante) et les critères de jugement. Aucune proposition de protocole n'a été soumise.

Cependant, le GTA considère que les incertitudes sur le bénéfice des spécialités RIBOMUNYL 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 Ceci est d'autant plus critique qu'il s'agit de spécialités à visée préventive et à usage pédiatrique.

Au total, il n'existe pas d'argument justifiant aujourd'hui le maintien des AMMs des spécialités RIBOMUNYL comprimé et granulés pour suspension buvable en sachet.