

PROCEDURE NATIONALE

- **RIBOMUNYL, lyophilisat et solution pour usage parentéral**
dossier n° VNL10492

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 |

Les différentes étapes de la réévaluation de la balance bénéfice/risque sont rappelées dans les relevés d'avis du GTA N°177 du 07 juin 2004 (cf. annexe).

Dans le cadre de la procédure contradictoire, le laboratoire a versé en mars 2005, un document intitulé "Les immunostimulants d'origine bactérienne dans la prévention des infections respiratoires récidivantes : définition de la pathologie et critères d'évaluation" a été versé de manière commune par les laboratoires titulaires des AMMs des spécialités immunostimulantes.

Ce document présente les conclusions d'un groupe d'experts réunis par **tous** les laboratoires titulaires des AMMs des spécialités immunostimulantes.

Cependant en juin 2005, le laboratoire a informé l'AFSSaPS de son intention de cesser la commercialisation de cette spécialité. Lors de l'entretien à l'AFSSaPS, le laboratoire a accepté la perspective du retrait pour cette spécialité.

AVIS DU GTA N°189 DU 4 JUILLET 2005 : le GTA considère qu'il n'existe pas d'argument justifiant aujourd'hui le maintien de l'AMM de la spécialité RIBOMUNYL lyophilisat et solution pour usage parentéral.

ANALYSE DES DONNEES

Le laboratoire n'a versé aucune donnée clinique 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 de cette spécialité. Seul un document intitulé "Les immunostimulants d'origine bactérienne dans la prévention des infections respiratoires récidivantes : définition de la pathologie et critères d'évaluation" a été versé de conjointement par les laboratoires titulaires des AMMs des spécialités immunostimulantes. Ce document présente les conclusions d'un groupe d'experts sur la réalisation d'études cliniques futures chez l'enfant et ne permet donc en rien de conforter à ce jour l'analyse du bénéfice/risque de cette spécialité.

Il est à noter que, en l'absence d'éléments de réponse versés par le laboratoire, les critiques émises au plan du bénéfice et du risque pour les spécialités RIBOMUNYL comprimé et granulés pour suspension buvable en sachet, s'appliquent pour la spécialité RIBOMUNYL lyophilisat et solution pour usage parentéral, notamment les critiques concernant l'insuffisance d'éléments élucidant le mécanisme de l'effet thérapeutique (les substances actives contenues dans ces spécialités étant de même nature : mélanges d'antigènes bactériens) et les préoccupations sur le profil de sécurité d'emploi, un effet de classe ne pouvant pas être exclu en terme d'analyse du risque.

Il est rappelé qu'en juin 2005, le laboratoire a informé l'AFSSaPS de son intention de cesser la commercialisation de cette spécialité.

Aussi, l'avis défavorable émis précédemment par le GTA et la Commission d'AMM est maintenu au vu de :

- la nocivité du produit dans les conditions normales d'utilisation :
 - * survenue d'effets indésirables potentiellement graves, notamment accidents d'hypersensibilité et accidents cutanés,
 - * risque particulier lié à la voie d'administration, lorsqu'une voie injectable est préconisée.
- l'insuffisante démonstration d'efficacité :
 - * insuffisance d'éléments élucidant le mécanisme de leur effet thérapeutique,
 - * absence d'étude d'efficacité clinique de méthodologie rigoureuse, aux résultats incontestables étayant l'intérêt thérapeutique du médicament.

Au total, il n'existe pas d'argument justifiant aujourd'hui le maintien de l'AMM de la spécialité RIBOMUNYL lyophilisat et solution pour usage parentéral.

ANNEXE**Relevé d'avis du GTA N°177 du 07 juin 2004****PROCEDURE NATIONALE**

- **RIBOMUNYL, suspension pour inhalation**
dossier n° VNL10491

- **RIBOMUNYL, lyophilisat et solution pour usage parentéral**
dossier n° VNL10492

- **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

Principe actif : Extraits bactériens

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

Classe ATC : AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME RESPIRATOIRE
R07AX

Une enquête officielle de Pharmacovigilance menée par le CRPV de Saint-Étienne a montré que des effets indésirables non mentionnés dans les RCPs ont été observés (effets généraux, cutanés, digestifs, ORL et respiratoires). Des modifications du RCP portant sur les rubriques 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables ont été validées (annexe II, GT PTC2 N°28) et les rectificatifs notifiés en août 2003, avec une demande de synthèse référencée à partir des données disponibles d'efficacité et de sécurité de chaque produit, accompagné éventuellement d'une proposition de RCP actualisé.

Ces documents sont aujourd'hui versés par les laboratoires et la pharmacovigilance demande au GTA de réévaluer les indications de ces spécialités.

Indications actuelles

Adulte : (injectable)

Proposé dans le traitement prophylactique des infections récidivantes bronchiques et de la sphère ORL.

Enfant : (comprimé/sachet/inhalation/injectable)

Proposé dans le traitement prophylactique des infections récidivantes et de la sphère ORL.

Posologie

1 comprimé ou 1 sachet/j le matin à jeun

le 1er mois : 4 j/sem pendant 3 sem

les 5 mois suivants : 4 j/mois

ou au moins 4 injections de 1 dose par voie sous-cutanée profonde en respectant un intervalle minimum de 1 semaine entre 2 injections.

Les propriétés immunostimulantes du produit ont été étudiées *in vitro* sur cellules humaines : effet sur les cellules mononucléées du sang, sur les cellules dendritiques, sur la production de cytokines par des monocytes. La capacité du produit à agir sur la balance cytokines Th1/Th2 a été étudiée ainsi que la translocation du produit à travers la barrière épithéliale intestinale *in vitro*.

Le laboratoire conclut à l'induction ou la restimulation de réponses immunitaires par Ribomunyl.

Chez l'enfant, une revue des essais cliniques réalisés en double aveugle, versus placebo est fournie chez des patients ayant des infections ORL récidivantes ou otites récidivantes et/ou broncho-pulmonaires. La plupart des études n'ont pas été publiées.

| Auteur | N Ttt+pb0 | Résultats |
|--|--------------|--|
| MR10 – 1994 sachet | 158+162 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 1.13±1.2 vs 1.32±1.4, p=0.31 Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : non documenté |
| MR11 – 1983 Comprimé 3/prise (Lacomme, 1985) | 67+69 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 4.04±4.2 vs 5.38±3.7, p<0.01 Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : 25.5±8.4 vs 35.0±27.9, p<0.02 |
| MR12 - 1986 Comprimé 3/prise | 55+56 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 3.24±2.1 vs 4.90±4.3, NS Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : 18.20±22.8 vs 30.23±12.5, p<0.027 |
| MR13 – 1989 Comprimé 3/prise | 78+77 | Nombre de récurrences/patient à 3 mois : 0.73±0.1 vs 1.54±0.2, p=0.0016 Nombre de jours d'infection/patient à 3 mois : 11.80±1.6 vs 17.05±1.8, p=0.036 |
| MR14 – 1989 Comprimé 3/prise | 86+86 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 1.7±0.2 vs 2.5±0.2, p=0.009 Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : 14.3±13 vs 20.8±17, p=0.018 |
| MR15 – 1989 Comprimé 3/prise (Vautel, 1993) | 32+32 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 3.39±0.4 vs 5.56±0.4, p=0.0009 Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : non documenté |
| MR17* - 1988 Comprimé 1/prise | 15+15 | Nombre de récurrences/patient à 3 mois : 1.20±0.86 vs 3.73±2.05, p<0.001 Nombre de jours d'infection/patient à 3 mois : 6.17±3.81 vs 18.00±7.37, p<0.01 |
| MR21 – 1988 Comprimé 1/prise | 60+54 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 0.54±0.6 vs 0.95±0.5, p<0.05 Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : 0.97±1.1 vs 1.57±1.1, p<0.01 |
| MR22 – 1990 Comprimé 1/prise | 20+20 | Nombre de récurrences/patient à 3 mois : 3.00±1.0 vs 6.20±1.4, p<0.001 Nombre de jours d'infection/patient : comparaison mois par mois montrant une durée plus courte dans le groupe traité, p<0.01 |
| MR24 – 1990 Sachet | 16+17 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 0.36±0.5 vs 0.92±0.8, p<0.05 Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : 0.64±0.8 vs 1.54±1.2, p<0.05 |
| MR25 – 1990 Sachet | 13+12 | Nombre de récurrences/patient à 3 mois : 1.31±0.2 vs 3.25±0.6, p<0.01 Nombre de jours d'infection/patient à 3 mois : 7.15±1.9 vs 11.08±1.4, NS |
| MR26* - 1990 Sachet | 8+8 | Nombre de récurrences/patient à 3 mois : 1.20±0.2 vs 3.25±0.5, p<0.01 Nombre de jours d'infection/patient à 3 mois : 4.00±0.6 vs 7.67±0.8, p<0.01 |
| J022XST401 – 1998 sachet | 192+195 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 3.2±1.7 vs 3.1±1.7, p=0.52 Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : 6.4±4.0 vs 5.9±4.1 |

*pour ces études, des adultes ont été également inclus (MR17 : 8/groupe, MR26 : 7/groupe)

Chez l'adulte, dans la prévention des infections ORL récidivantes, une seule étude a été conduite (MR9) versus placebo (n=356). Une différence significative est montrée sur le nombre de récurrences par patient sur une période de 6 mois.

Dans les infections récidivantes des voies respiratoires supérieures, 6 études sont versées : 2 études ont été menées dans la prévention des surinfections bronchiques chez les patients avec bronchite obstructive chronique. Quatre autres études incluent des patients avec infections ORL récidivantes et des patients avec des bronchites aiguës ou purulentes. Ces 6 études avec 544 patients montrent que dans le groupe Ribomunyl, le nombre de récurrences est moindre, comparé au groupe placebo.

| Auteur | N Ttt+pbo | Résultats |
|------------------------|--------------|--|
| MR23 – 1990 sachet | 19+19 | Nombre de récurrences/patient à 3 mois : 0.26±0.1 vs 1.16±0.3, p<0.05 Nombre de jours d'infection/patient à 3 mois : 2.11±0.9 vs 10.16±2.7, p<0.01 |
| MR27 – 1990 sachet | 20+16 | Nombre de récurrences/patient à 3 mois : 0.5 vs 1.65, p<0.011 Nombre de jours d'infection/patient à 3 mois : 1.25 vs 4.50, NS |
| MR16 – 1987 sachet | 58+54 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 0.82±0.2 vs 1.55±0.2, p=0.01 Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : 11.38±1.2 vs 20.03±2.4, p=0.01 |
| MR18 – 1988 sachet | 14+16 | Nombre de récurrences/patient à 6 mois : 0.5±0.1 vs 1.1±0.2, p<0.05 Nombre de jours d'infection/patient à 6 mois : 1.7±0.2 vs 3.2±0.5, p<0.05 |
| MR19* – 1988 sachet | 70+67 | Score moyen des fréquences à 6 mois : 0.20±0.5 vs 0.78±0.9, p<0.01 Score moyen de durée à 6 mois : 0.22±0.6 vs 1.00±0.9, p<0.02 |
| MR20* – 1988 sachet | 87+90 | Score moyen des fréquences à 6 mois : 0.23±0.5 vs 0.39±0.7, p<0.05 Score moyen de durée à 6 mois : 0.30±0.6 vs 0.39±0.7, p<0.05 |

*évaluation par score, mois par mois sur 6 mois

Pour la forme injectable de Ribomunyl, les résumés de 5 études cliniques sont fournies dont 3 en double aveugle versus placebo (les 3 premières études décrites).

| Auteur | N Ttt+pbo | Résultats |
|--|--------------|---|
| Charachon - 1980 | 56+46 | % de patients avec amélioration marquée : 78% vs 58%, NS % de patients avec au moins un épisode infectieux : 50% vs 69.6%, p<0.05 |
| Fumex - 1980 | 75+98 | % de patients indemnes d'épisodes infectieux : 57% vs 37%, p<0.05 % de patients avec amélioration de la condition générale : 74% vs 49%, p<0.01 |
| Blaive - 1982 | 136+137 | Nombre moyen d'infections bronchiques : - bronchiteux : 2.7±1.6 vs 4.6±2.1, p<0.01 - -asthmatiques : 5.2 ±2.2 vs 5.6±2.1, NS - emphysémateux : 1.2±0.9 vs 2.9±1.2, p<0.01 Durée moyenne des infections : - bronchiteux : 12.1±6.8 vs 23.6±8.2, p<0.01 - -asthmatiques : 10.05 ±5.9 vs 11.1±6.4, NS - emphysémateux : 5.8±4.2 vs 7.2±5.2, NS |
| Bergmann - 1988 Étude comparative ouverte | 104+102 | Nombre moyen d'infections : - 1 ^{ère} à 5 ^{ème} sem : 0.4 vs 1.0, p=0.001 - 6 ^{ème} à 8 ^{ème} sem : 0.3 vs 0.8, p=0.001 - 9 ^{ème} à 26 ^{ème} sem : 0.6 vs 1.6, p=0.001 Durée moyenne d'incapacité par épisode infectieux : - 1 ^{ère} à 5 ^{ème} sem : 0.14 vs 0.49, p=0.001 - 6 ^{ème} à 8 ^{ème} sem : 0.10 vs 0.35, p=0.05 - 9 ^{ème} à 26 ^{ème} sem : 0.07 vs 0.41, p=0.001 |
| Michel – 1976 Etude non comparative ouverte (AMM) | 45 | Nombre de patients sans épisodes infectieux : 60% pdt l'étude vs 0% pdt l'année précédente dans la période de référence Augmentation significative du taux d'IgA d'IgM |

En ce qui concerne la spécialité Ribomunyl, suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec valve doseuse, l'AMM a été validée en 1991 avec l'indication "Prévention des épisodes de surinfections récidivantes de la sphère ORL chez l'enfant."

Aucune donnée n'a été versée. Il est à noter que cette spécialité est en arrêt de commercialisation depuis 2001.

AVIS DU GTA N°177 DU 07 JUIN 2004 : SURSIS À STATUER dans l'attente de l'avis général de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché pour statuer dossier par dossier.

ANALYSE DES DONNEES

Les données pharmaco-immunologiques portant sur la stimulation des cellules dendritiques humaines, la translocation du produit à travers la barrière épithéliale intestinale *in vitro*, l'action modulatrice sur la balance Th1/Th2 avec production d'Ac salivaires spécifiques, n'apportent pas de nouveaux éléments dans la démonstration du mécanisme d'action.

Clinique

Dans les 19 études présentées chez l'enfant et l'adulte, avec les formes orales, une réduction de la prescription d'antibiotiques de 38% est observée ainsi qu'une très légère diminution des otites récidivantes. Cependant, il est surprenant que n'ait pas été versée l'étude européenne conduite dans les otites récidivantes de l'enfant qui n'a mis en évidence aucune différence entre le groupe traité et le groupe placebo. Les études versées pour la forme injectable qui est la seule à avoir l'indication chez l'adulte, sont anciennes (1980-1982).

Tolérance

Pour les formes orales, le laboratoire a fourni une analyse de 19 études cliniques effectuées en Europe. Un total de 2117 patients a été inclus dans les essais dont 2110 évaluables pour la sécurité d'emploi : 1210 enfants (607 traités par Ribomunyl et 603 par placebo) et 900 adultes (454 traités par Ribomunyl et 446 par placebo). Aucun cas grave n'a été rapporté dans le groupe traité. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles respiratoires (4) : rhinite (3) et toux (1).

Sur la période couvrant 1985 à janvier 1998, 132 effets indésirables, dont une trentaine considérés comme graves, ont été rapportés au laboratoire pour une exposition moyenne de 1 million de patients par an. La plupart de ces cas sont français. 40 % d'entre eux impliquent des réactions allergiques (cutanées, œdème de Quincke, œdème, bronchospasme/asthme/dyspnée, purpura), 14.6 % des symptômes d'infection ORL et 11.4 % des troubles digestifs (vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, oesophagite, parotidite).

Pour la forme injectable, le laboratoire fournit un rapport d'expert portant sur 5 études cliniques. Le résumé fournit des données de pharmacovigilance de 1993 à 1999 révèle que 70 notifications ont été rapportées pour une exposition annuelle variant entre 119581 et 167932 prescriptions.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, il faut noter les 18 réactions au point d'injection (inflammations, érythèmes, oedèmes, douleur, tuméfaction, réaction allergique et réactions diverses) et les 17 réactions générales (réactions fébriles, malaises, oedèmes/œdème angioneurotique, douleur thoracique, syndrome grippal, sudation). Douze observations rapportent des effets indésirables graves : spasme oropharyngien, hémiplégie, glaucome, fièvre, œdème, réaction allergique au point d'injection, fièvre/œdème angioneurotique/syndrome grippal et convulsions.

Dans la base nationale de pharmacovigilance, 23 observations ont été colligées depuis août 1998 (date de clôture de la période couverte par l'enquête de pharmacovigilance) dont 5 concernant des enfants âgés de 21 mois à 15 ans. Il s'agit de 10 cas graves et 13 non graves. Les effets les plus fréquents sont des réactions cutanées et/ou allergiques (érythème, érythème polymorphe/syndrome de Stevens-Johnson, prurit, éruption, urticaire), des réactions générales (œdème, fièvre, malaise, frissons) et quelques réactions au point d'injection.

Il est précisé pour 22/23 cas que 9 cas concernent une forme orale de RIBOMUNYL® et 13 cas, la forme injectable.

L'intérêt du maintien de la forme injectable au vu des effets indésirables observés, est à rediscuter en Commission d'AMM.