

Extrait de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments

Réunion du 8 septembre 2005

REEVALUATION DES IMMUNOSTIMULANTS

Les conclusions du Groupe de Travail Anti-infectieux (GTA) n°189 du 4 juillet 2005, qui a examiné les réponses fournies par les titulaires d'AMM, dans le cadre de la procédure contradictoire initiée le 29 avril 2005, ont été portées à la connaissance des membres de la Commission. En substance, le GTA confirme son avis défavorable au maintien de ces AMMs sur le marché ; les derniers éléments apportés par les titulaires d'AMM ne permettent pas d'inverser l'avis défavorable prononcé à plusieurs reprises. Les membres de la Commission sont totalement en accord avec les conclusions du GTA considérant que la balance bénéfique/risque de ces produits est défavorable.

En résumé, les éléments suivants ont été discutés avant de procéder au vote formel pour chacune des spécialités :

1- Au plan de la sécurité d'emploi

L'analyse des données de pharmacovigilance déjà discutées lors des réunions antérieures, des différents groupes de travail et de la Commission nationale de pharmacovigilance, a été confirmée. Certains effets indésirables, qui avaient fait l'objet d'une contestation par les titulaires d'AMM, quant à leur imputabilité, ont été ré-examinés. La Commission a reçu confirmation de la survenue possible d'effets indésirables rares mais potentiellement graves, avec ré-introduction positive dans certains cas. La ré-analyse de chaque cas n'a pas permis d'exclure la responsabilité du médicament, ce qui est particulièrement préoccupant en considérant notamment le décès survenu chez un nourrisson à la suite d'une hyperthermie et le cas de syndrome de Lyell rapporté chez un jeune enfant.

La fréquence des effets indésirables graves a été re-précisée. Il est bien établi que ces effets sont rares. Toutefois, il est impossible à ce stade de préciser le niveau de sous-notification.

La Commission a donc pris note de cette fréquence. Il a cependant été souligné que parmi l'ensemble des effets rapportés, certains effets, bien que ne répondant pas à la définition d'effets « graves » selon la classification de la Pharmacovigilance, étaient néanmoins sévères (telles que urticaire géante, urticaire avec œdème pharyngé, hyperthermie). Ces effets sévères, dont la sous-notification ne peut être évaluée avec précision, s'ajoutent donc aux effets graves rapportés et renforcent les préoccupations sur la sécurité d'emploi de ces produits.

2- La démonstration de l'efficacité clinique

La démonstration de l'efficacité clinique présente des déficiences majeures au regard des standards actuels d'évaluation alors que des préoccupations pèsent sur la sécurité d'emploi de ces produits.

L'ancienneté des études cliniques qui sous-tendaient les autorisations initiales a été rappelée. De plus, il a été confirmé que même les études cliniques récentes ayant pu être versées pour quelques spécialités ne correspondent pas aux standards actuels d'évaluation et ne permettent donc pas de progresser dans l'évaluation du bénéfice thérapeutique des immunostimulants, quelle que soit la spécialité concernée.

Par ailleurs, la méta-analyse (uniquement centrée sur les études pédiatriques) fournie récemment par les laboratoires regroupant, dans une approche de classe, à l'initiative des titulaires d'AMM eux-mêmes, les études cliniques de différentes spécialités n'est pas recevable dans sa conception pour sous-tendre le bénéfice individuel de chaque spécialité. Comme cela a été souligné par le GTA, elle présente de nombreuses insuffisances au plan méthodologique qui excluent toute possibilité d'interprétation de ses résultats, notamment :

- la méthode d'inclusion des études est critiquable en raison d'une stratégie de recherche jugée insuffisante,
- l'utilisation des données cliniques agrégées, plutôt que l'exploitation des données individuelles (dont les titulaires d'AMM sont pourtant détenteurs et auraient pu être versées au dossier de l'analyse), conduit à des approximations qui augmentent l'incertitude et ne permettent pas de vérifier les résultats et finalement la validité des conclusions ;
- cette méta-analyse a été faite dans l'hypothèse d'un effet de classe. Or, une hétérogénéité de l'effet du traitement est observée et aucune analyse approfondie n'a été faite pour élucider les raisons de cette hétérogénéité. Il faut rappeler à ce titre que des différences existent sur la composition des produits, sur les pathologies traitées, les schémas posologiques et les durées de traitement et sur l'âge des populations traitées dans les différentes études cliniques analysées. L'observation de cette hétérogénéité sans qu'elle s'accompagne d'une analyse étayée des raisons exclut toute possibilité d'interprétation des résultats pour appuyer le bénéfice de chaque produit individuellement ;
- le choix de la méthode d'analyse (en différence de pourcentages) est discutable. L'expression en OR ou RR est plus adaptée dans une méta-analyse d'essais cliniques et aurait dû être fournie pour compléter l'analyse des résultats.

Au vu des critiques méthodologiques majeures de cette méta-analyse, l'effet positif annoncé par les titulaires d'AMM, pour justifier la mise en place de nouvelles études de confirmation, n'est donc pas valide.

Au total, le rapport bénéfice/risque des spécialités à visée immunostimulante est considéré comme défavorable à ce jour.

La Commission d'AMM s'est prononcée, pour chacune des spécialités à visée immunostimulante en ré-évaluation, et à l'unanimité, pour un retrait du marché.

Enfin, la Commission a discuté des conséquences pratiques d'un éventuel retrait du marché de ces médicaments.

Dans ce contexte, elle a souligné l'importance d'un plan de communication adapté, rappelant notamment aux prescripteurs que ces infections respiratoires récidivantes ne représentent, dans leur grande majorité, qu'une succession d'infections virales dont la fréquence est largement influencée par l'âge, la maturation du système immunitaire, l'environnement et parfois le mode de vie (tabagisme passif pour les enfants par exemple). Pour la population pédiatrique, les experts rappellent que ces infections contribuent à structurer et à entraîner le système immunitaire et que dans l'immense majorité des cas, ces infections guérissent spontanément et ne justifient qu'une prise en charge symptomatique. Les experts insistent sur le fait que le caractère « récidivant » de ces infections n'est pas établi, tant que leur fréquence ne dépasse pas un certain seuil (seuil clairement décrit dans l'article de R.Cohen et col. dans les Archives de pédiatrie 2005, pour exemple : 3 épisodes en six mois ou 4 en un an pour les otites ; au moins 7 épisodes en un an ou 10 durant les 2 à 3 dernières années pour les angines...)

Il faut d'ailleurs rappeler à ce titre que, dans les études cliniques présentées par les titulaires, les populations traitées n'avaient pas atteint un taux de récurrences d'épisodes infectieux supérieur au taux considéré comme "normal" dans la population pédiatrique.

Une communication destinée au grand public sera également à prévoir.

Compte tenu de la nécessité de limiter l'initiation des cures, susceptibles d'intervenir au cours du mois de septembre/octobre, en préparation de l'automne ou de l'hiver, il est important de communiquer rapidement aux praticiens sous forme d'une lettre d'information (DDL) avant la fin du mois de septembre. Un rappel des lots pourrait intervenir dans un second temps, lorsque la décision de retrait de l'AMM aura été prononcée.

L'élaboration d'une mise au point sur la prise en charge des infections récidivantes de l'enfant et de l'adulte pourrait être envisagée ultérieurement.