

## PROCEDURE NATIONALE

- IMOCUR Enfant, gélule  
dossier n° NL14525

- IMOCUR poudre orale en sachet  
dossier n° NL20866

### Laboratoires ZAMBON FRANCE

**Demande déposée le :** 19 novembre 2003 / 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 les 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'un nouvel avis d'expert d'immunologie
- d'un avis d'expert de pharmacovigilance
- 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

Une analyse complémentaire de l'expert du laboratoire est versée, qui soutient l'action immunostimulante générale de ces spécialités via la stimulation de l'immunité innée qui est non spécifique.

#### Efficacité

Le laboratoire considère que l'AFSSaPS a reconnu en premier lieu un bénéfice à ses spécialités auquel a été opposé l'absence de soumission des études cliniques dont les résultats étaient négatifs. Cependant, le laboratoire souligne que ces résultats négatifs ont été obtenus dans des essais de prévention primaire, donc dans un contexte hors AMM.

Le laboratoire estime que l'évaluation de l'AFSSaPS n'a pas pris en compte l'analyse spécifique des données d'efficacité et de sécurité des spécialités Imocur (cf. argumentaire détaillé du laboratoire). Le laboratoire regrette qu'aucun commentaire n'ait été fait sur sa demande de modifications des indications thérapeutiques en janvier 2005 (ajout en italique) : prévention des infections récidivantes de la sphère respiratoire haute *chez les enfants ayant présenté 3 épisodes infectieux sur une période de 6 mois.*

Le laboratoire s'étonne que la démonstration d'efficacité en prévention secondaire apportée par plusieurs études randomisées, en double aveugle et versus placebo (Paupe-1991, Jara-Perez-2000, Gutierrez-2001, Schaad-2002) n'ait pas été jugée suffisante par le GTA (cf. avis du GTA N°177).

Le laboratoire revient sur les études cliniques dans la prévention secondaire des infections rhinopharyngées récidivantes, évaluées par le GTA en juin 2004 pour étayer l'efficacité de la spécialité Imocur chez l'enfant.

Le laboratoire propose donc à nouveau la même modification des indications en précisant la population ciblée dans la prévention secondaire.

Par ailleurs, le laboratoire se déclare prêt à initier une nouvelle étude clinique. Cependant, un avis scientifique sera sollicité auprès de l'AFSSaPS sur le design de l'étude.

#### Sécurité

Le laboratoire conteste la conclusion de nocivité de Imocur enfant compte tenu de l'imputabilité douteuse des effets graves observés. Est versée une nouvelle analyse du profil de tolérance de ces spécialités réalisée par l'expert du laboratoire.

**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 IMOCUR.

#### **ANALYSE DES DONNEES**

Au total, l'analyse du bénéfice/risque des spécialités IMOCUR 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 IMOCUR 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***

Il convient de souligner que depuis la première AMM octroyée en 1988, les laboratoires ZAMBON se sont attachés à verser des études récentes (Paupé 1991 ; Collet 1993 ; Jara-Perez 2000 ; Gutierrez 2001 ; Schaad 2002). Cependant il est regrettable que du fait de leurs faiblesses méthodologiques, ces études ne permettent pas d'apporter des éléments convaincants sur le bénéfice de ces spécialités.

En effet, de façon générale ces études présentent toutes des les critères d'inclusion sont mal définis ; la population traitée est de ce fait hétérogène en termes de définition de la récurrence et de type d'infection. Une fréquence de récurrence a été définie de façon unique quel que soit le type d'infection retenu. Or il est admis que le caractère récidivant des infections respiratoires hautes et basses doit répondre à une définition précise, spécifique selon le type d'infection. Les critères d'inclusion ayant été peu sélectifs, ils ont été compatibles avec l'inclusion d'une population d'enfants présentant une fréquence d'infections respiratoires normale dans la tranche d'âge sélectionnée. Ainsi dans l'étude de Schaad, ont été exclus les enfants présentant à l'inclusion,

un épisode d'infection ORL ou respiratoire, ce sont cependant ces patients qui représentent la population cible. Cette sélection de patients à l'inclusion constitue un élément supplémentaire de doute sur la population traitée par IMOCUR et affaiblit d'autant plus les résultats obtenus.

L'absence de cadre nosologique bien défini dans la population incluse ainsi que le caractère peu précis du critère de jugement dans ces études constituent des écueils majeurs pour juger du bénéfice de ces spécialités.

Il est à souligner que dans l'étude de Collet ayant pourtant inclus le plus grand nombre d'enfants (n=423) aucune différence significative n'a été observée par rapport au placebo sur le critère de jugement principal. Dans les autres études, où les résultats sont significativement différents par rapport au placebo sur le critère de jugement principal, la pertinence clinique de la taille de l'effet est contestable.

Les études ont été réalisées en double aveugle, cependant le respect du double aveugle est douteux compte tenu du déséquilibre parfois observé dans les effectifs entre le groupe traité et le groupe placebo (pour exemple dans l'étude de Schaad : 120 dans le groupe IMOCUR et 100 dans le groupe placebo).

Par ailleurs, d'autres critiques peuvent être formulées de façon plus spécifique sur chaque étude, en particulier :

- L'extrapolation des résultats de l'étude de Jara-Perez est discutable. En effet, cette étude a été réalisée dans une population exclusivement constituée de jeunes filles, vivant en orphelinat au Mexique et âgée de 6 à 13 ans
- Dans l'étude de Gutierrez également réalisée au Mexique, seuls 54 enfants sur les 100 sélectionnés ont été inclus, ce qui ne permet pas d'exclure des biais possibles dans la sélection de cet échantillon très limité de patients
- L'étude de Paupe a porté sur un échantillon de patients (n=116) dont la fourchette d'âge était très large (6 mois à 19 ans), avec une analyse *a posteriori* d'un sous-groupe limité d'enfants âgés de moins de 6 ans.

Au total, ces études ne répondent aux exigences des standards d'évaluation actuels.

L'effet observé 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 IMOCUR 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 IMOCUR) 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 IMOCUR 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 IMOCUR et l'ensemble des produits de la même classe pharmacologique, montre un profil de sécurité d'emploi préoccupant pour une spécialité pédiatrique 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 IMOCUR, on observe des effets indésirables graves avec dans certains cas une ré-introduction positive. Parmi les effets graves, on note particulièrement :

- syndrome de Lyell chez un enfant de 5 ans avec 80% de surface cutanée atteinte et 51 jours d'hospitalisation avec séquelles. IMOCUR était le seul traitement reçu par cet enfant. Bien qu'il se soit agit de la troisième cure de l'année et que ce cas ait par conséquent, été jugé douteux par l'expert du laboratoire, il demeure préoccupant dans l'analyse du profil de risque de ces spécialités.
- oedème de Quincke
- purpura vasculaire avec arthralgie
- douleurs abdominales avec hyperthermie.

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 purpura rhumatoïde, asthme, hyperthermie à 40°C et oedèmes du visage.

Ces préoccupations sont renforcées par l'analyse globale du profil de tolérance de la classe des médicaments à visée immunostimulante à laquelle appartiennent les spécialités IMOCUR. En effet, l'ensemble de ces médicaments présente 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 bénéfice-risque des spécialités IMOCUR gélule et poudre orale est défavorable chez l'enfant en raison :

- d'une démonstration d'efficacité insuffisante dans la prévention des infections récidivantes de la sphère respiratoire haute
- d'une possible nocivité dans les conditions normales d'utilisation; certains des effets indésirables rapportés étant graves et/ou sévères. Le profil de sécurité est donc non rassurant.

Le laboratoire a proposé de mettre en place une étude d'efficacité en double aveugle versus placebo dans la prévention des infections respiratoires hautes récidivantes chez le jeune enfant (3 à 8 ans). Dans cette étude présentée comme confirmatoire par le laboratoire, une attention particulière serait portée sur les critères d'inclusion (notamment en terme de définition de l'infection récidivante) et les critères de jugement.

Cependant, le GTA considère que les incertitudes sur le bénéfice des spécialités IMOCUR et les préoccupations sur le 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 en juin 2008). Ceci est d'autant plus critique qu'il s'agit de spécialités à visée préventive et à usage pédiatrique.

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