

PROCEDURE NATIONALE

- **IMUDON, comprimé à sucer**
dossier n° VNL8997

Laboratoires SOLVAY PHARMA

Demande déposée le :	26 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'un nouvel avis d'expert d'immunologie
- 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 justifie que toutes les spécialités à visée immunostimulante aient été traitées ensemble dans la méta-analyse versée en raison du regroupement préalablement fait lors de l'enquête de pharmacovigilance (cf. argumentaire détaillé du laboratoire).

Par ailleurs, le laboratoire se déclare prêt à réaliser une étude clinique dans le **traitement des aphtes buccaux** dont le protocole serait préalablement discuté avec l'AFSSaPS.

Sécurité

Le laboratoire conteste le caractère de nocivité de Imudon, l'imputabilité des effets graves étant douteuse dans la majorité de cas, ne permettant pas de conclure à la responsabilité de la 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 IMUDON.

ANALYSE DES DONNEES

Au total, l'analyse du bénéfice/risque de la spécialité IMUDON, 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 IMUDON et qui soutiendraient les données expérimentales.

→ *Démonstration d'efficacité insuffisante*

Les données d'efficacité dans les parodontopathies sont issues d'études anciennes (Benque 1977 ; Gerber 1979 ; Chairay 1981 ; Daniel 1981 ; Louis 1983 ; Galluppi 1986 ; Dauriat 1998) réalisées sur de faibles effectifs (n<70) et ne correspondent plus aux standards d'évaluation actuels. Il est à noter que l'AMM et la commercialisation datent de 1978. En particulier, dans le traitement des parodontites, aucun des 2 critères actuellement reconnus comme pertinents (profondeur des poches parodontales et perte du niveau d'attache épithélio-conjonctif) n'est pris en compte dans les études. De plus, les posologies et des durées de traitement sont extrêmement variables d'une étude à l'autre. Il est à noter également que IMUDON n'est jamais comparé à un traitement de référence (hygiène buccale, détartrage, surfaçage...). Les résultats obtenus sont entachés par les faiblesses méthodologiques de ces études et pour certains résultats ne sont pas significativement différents de ceux observés avec le bras placebo.

Au total, la robustesse de l'effet observé dans ces études et sa pertinence clinique sont contestables au regard des critères d'efficacité actuels.

Enfin le laboratoire a fourni une étude de marché (15 au 20 novembre 2004) inexploitable pour l'analyse du bénéfice pour les patients en raison :

- de l'absence d'évaluation diagnostique médicale avant le traitement,
- de l'absence de critère d'évaluation per-traitement,
- de l'absence de suivi du traitement.

De plus, la durée de prescription (9 jours) est superposable à la durée de l'évolution naturelle de la plupart des aphtes et des affections communes de la muqueuse buccale, hormis les affections parodontales que sont les gingivites et les parodontites.

Ces biais méthodologiques majeurs n'autorisent aucune conclusion valide concernant l'efficacité clinique du produit.

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 IMUDON et l'ensemble des produits de la même classe pharmacologique, montre un profil de tolérance préoccupant. 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 différents effets indésirables observés avec IMUDON, on observe des effets indésirables graves à type d'œdème de Quincke.

Par ailleurs, bien que ne répondant pas à la définition réglementaire d'effet "grave", il convient de souligner que certains effets sévères (incluant des cas de ré-introduction positive) ont également été signalés tels que vascularite lymphocytaire, purpura, lésion buccale, vertiges. Ces effets sévères viennent s'ajouter aux effets graves évoquées ci-dessus, pour renforcer un tableau préoccupant quant à la sécurité d'emploi de ce produit.

Ces préoccupations sont renforcées par l'analyse globale du profil de sécurité d'emploi de la classe des médicaments à visée immunostimulante à laquelle appartient la spécialité IMUDON. 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 bénéfice-risque de la spécialité IMUDON est défavorable en raison :

- d'une démonstration d'efficacité insuffisante dans le traitement d'appoint des affections limitées à la muqueuse buccale y compris des aphtes ;
- 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 dans le traitement des aphtes buccaux. Aucune proposition de protocole n'a été soumise en ce sens.

Cependant, le GTA considère que les incertitudes sur le bénéfice de l'IMUDON 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 cette spécialité sur le marché dans l'attente des résultats d'une telle étude.

<p>Au total, le GTA considère qu'il n'existe pas d'argument justifiant aujourd'hui le maintien de l'AMM de la spécialité IMUDON.</p>
