

PROCEDURE NATIONALE

- RIBOMUNYL, solution pour inhalation, flacon pressurisé avec valve doseuse
dossier n° VNL10491

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°184 du 14 février 2005 (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 solution pour inhalation.

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 solution pour inhalation, notamment les critiques concernant l'insuffisance d'éléments elucidant 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 que le laboratoire a signalé l'arrêt de commercialisation de cette spécialité depuis le mois de février 2001.

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

- d'une démonstration d'efficacité insuffisante dans le traitement prophylactique des infections récidivantes de la sphère ORL chez l'enfant, en l'absence de données actualisées.
- d'une possible nocivité dans les conditions normales d'utilisation; certains des effets indésirables rapportés étant graves et/ou sévères.

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

ANNEXE**Relevé d'avis du GTA N°184 du 14 février 2005****PROCEDURE NATIONALE**

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

- **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

Enfant : (comprimé/sachet/inhalation)

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

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+pbo	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

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 récurrentes 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 du nombre d'otites récurrentes. Cependant, il est surprenant que n'ait pas été versée l'étude européenne conduite dans les otites récurrentes 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 évaluable 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).

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.

Réponse du laboratoire (jan. 2005)

Pharmacologie

Un rapport commun aux spécialités Biostim, Imocur, Imudon, IRS 19 et Ribomunyl est versé sur le mode d'action de ces immunostimulants bactériens. Une analyse du mécanisme immunologique est présentée selon le plan suivant :

- stimulation des réponses immunitaires in vivo
- effets sur les cellules phagocytaires
- activation polyclonale des lymphocytes B et T
- stimulation des cellules NK
- récepteurs Toll.

Clinique

Un rapport spécifique aux données d'efficacité de Ribomunyl est versée reprenant les études préalablement citées chez l'enfant. Un essai récent est dit ajouté : il s'agit en fait de l'étude chez l'enfant déjà versée (J022XST401, 1998, cf. dernière ligne du tableau ci-dessus) pour laquelle le nombre de récurrences/patient à 6 mois n'est pas statistiquement significatif comparé au groupe placebo (p=0.52).

De plus, une méta-analyse commune aux spécialités Biostim Enfant, Ribomunyl granulés, IRS 19 et Imocur enfant a été réalisée à partir des données issues de 37 études cliniques menées chez l'enfant dans l'indication "infections respiratoires récurrentes des voies aériennes supérieures (otites, angines, rhinosinusites, pharyngites...)".

Les critères d'évaluation pour cette méta-analyse ont été le nombre d'infections et le pourcentage de patients sans infection sur la période considérée.

	Biostim Enfant N=9	Ribomunyl granulés N=18	Imocur enfant N=9	IRS 19 N=1	Total N=37
Nb d'études exclues dans l'analyse principale et des analyses de sensibilité	0	4	2	0	6
Nb d'études incluses dans l'analyse principale	8	8	5	0	21
Nb d'études incluses des analyses de sensibilité 1	9	14	7	1	31
Nb d'études incluses des analyses de sensibilité 2	8	8	1	0	17

Tolérance

Aucune donnée n'est versée, une actualisation ayant déjà été fournie lors du dépôt des réponses pour la forme injectable.

AVIS DU GTA N°183 DU 17 JANVIER 2005 : **SURSIS A STATUER** dans l'attente de l'avis d'expert portant sur la méta-analyse.

AVIS DU GTA N°184 DU 14 FEVRIER 2005 : **AVIS DEFAVORABLE** au maintien de l'AMM en raison d'une balance bénéfice-risque négative.

ANALYSE DES DONNEESPHARMACOLOGIE

Le rapport d'expert produit par le laboratoire reprend les données expérimentales déjà existantes et ajoute des données sur les récepteurs Toll, dans le but de montrer que les spécialités étudiées stimulent d'avantage l'immunité non spécifique (innée) que l'immunité spécifique.

Cependant, la réalité de ces résultats expérimentaux ne permet toujours pas de légitimer les indications thérapeutiques, l'action pharmacologique présentée ici n'étant pas spécifique des pathologies ciblées.

META-ANALYSE

Cette analyse a été réalisée par le département de biométrie du laboratoire Aventis.

Dans l'analyse principale de la méta-analyse, 21 études en double aveugle, versus placebo ont été sélectionnées pour mettre en évidence pour 4 spécialités (Biostim Enfant, Ribomunyl granulés, IRS 19 et Imocur enfant), un effet préventif chez l'enfant présentant des infections récidivantes des voies aériennes supérieures.

L'hypothèse émise dans cette analyse est que si ces 4 médicaments ont une réelle efficacité dans cette indication chez l'enfant alors cette même efficacité doit essentiellement être liée à un effet de classe, ce qui explique, selon les laboratoires, le regroupement des études réalisées avec 4 médicaments différents. La démarche est cependant surprenante, les AMMs étant délivrés par produit et non pour la classe et mentionnant pour chacun des schémas thérapeutiques différents les uns des autres.

Les objectifs de l'analyse sont mal définis :

- la population ciblée n'est pas précisée en terme de tranche d'âge, de schéma thérapeutique, de co-médications...
- l'effet attendu n'est pas indiqué : qu'est-ce qu'un effet préventif, à partir de quelle période sans infection, le succès de la prévention est-il acquis ? Ceci est justifié par une absence de recommandation officielle portant sur la définition des infections bactériennes récidivantes.

Des situations médicales bien distinctes ont été mélangées dans cette analyse ciblant à la fois toutes les pathologies incluses dans le libellé des indications thérapeutiques "infections respiratoires récidivantes". Il est mentionné dans l'analyse que les définitions des infections récidivantes sont floues, cependant il existe des définitions internationalement admises pour un bon nombre de pathologies.

Définition du caractère récidivant des différentes infections respiratoires hautes et basses

Otites	3 épisodes en 6 mois ou 4 épisodes en 1 an
Angines	7 épisodes ou plus en 1 an ou 10 épisodes dans les 2 à 3 dernières années
Rhinopharyngites (après 3 ans)	6 épisodes fébriles
Sinusites (après 3 ans)	3 épisodes en 6 mois ou 4 épisodes en 1 an
Pneumonies	2 épisodes en 1 an ou 3 épisodes dans n'importe quel délai (radio normale entre les épisodes)
Manifestations respiratoires basses obstructives (toux, gêne respiratoire et sibillance) chez un nourrisson	3 épisodes dans les 2 premières années de vie font parler <i>a priori</i> d'asthme du nourrisson

R. Cohen *et al.*, Arch Pediatr. 2005 Feb;12(2):183-190

Le cadre nosologique n'est ici pas défini. Il aurait été préférable que la méta-analyse porte sur une seule spécialité et sur une seule pathologie avec un schéma thérapeutique défini, pour mettre en évidence une éventuelle efficacité du traitement prophylactique chez l'enfant.

La partie matériel et méthodes de ce rapport consacrée à l'analyse statistique est bien renseignée prévoyant notamment une analyse de sensibilité, une analyse de l'homogénéité des études sélectionnées et une analyse du biais de publication.

Cependant, la méthodologie de la stratégie de recherche des données est insuffisamment décrite et la procédure de sélection des articles, qui ne fait appel ni à la définition de mots-clés, ni à la recherche dans des bases de données classiques (Medline, Embase, Central, Pascal, Biosis...), surprend. Aucune mention n'est retrouvée de la personne en charge de l'extraction des données ni de la grille de lecture utilisée ou de l'attitude choisie face à des incertitudes. De plus, il est à noter que les articles sélectionnés ont été fournis par les laboratoires ayant commandé cette méta-analyse.

Le critère de jugement principal retenu est le pourcentage de patients sans aucune infection sur la période de 0-6 mois, période pour laquelle des données sont le plus souvent disponibles. Cependant, ce critère a été défini *a posteriori* au vu des études et non *a priori* à partir d'hypothèses cliniques. Ce n'était pas toujours le critère principal retenu dans les études publiées.

Dans l'analyse principale, 21 études ont été prises en compte dont 3 positives sur les 37 études sélectionnées. Deux modèles ont été choisis : modèle à effets fixes et modèle à effets aléatoires pour chacune des 3 analyses versées (analyses principale, de sensibilité 1 et de sensibilité 2).

L'analyse de sensibilité 1 incluait 31 études, prenant en compte les études de l'analyse principale ainsi que les études pour lesquelles le critère de jugement principal était disponible pour les périodes de 0-3 mois ou 3-6 mois – études qui avaient été éliminées de l'analyse principale. L'analyse de sensibilité 2 était limitée aux 17 études de l'analyse principale pour lesquelles le nombre d'infections survenues était disponible.

Résultats

	IMMUNOSTIMULANTS % d'enfants sans infection (données poolées)	PLACEBO % d'enfants sans infection (données poolées)	Différence
Analyse principale (21 études)	256/1281 20.0%	180/1264 14.3%	5.7%
Analyse de sensibilité 1 (31 études)	456/1689 27.0%	291/1648 17.7%	9.3%
Analyse de sensibilité 2 (17 études)	191/993 19.2%	150/986 15.2%	4.0%

Parmi les 2 modèles présentés, il apparaît que le modèle le plus adapté est celui le modèle à effets aléatoires, le biais de publication semblant écarté. Dans ce modèle, l'analyse principale montre une différence de 8,6% (IC95% : 3,1%-14,1%, p=0,0022). Ce résultat est modeste, ce d'autant que l'autre analyse portant sur les données sans extrapolation des résultats, montre une bénéfice de 7%, p=0.02.

Il est à noter que l'analyse de sensibilité associe des temps d'évaluation plus courts que l'analyse 2 pouvant ainsi aboutir à un effet plus important, les temps de mesure étant différents.

Les tests d'homogénéité indiquent que l'effet ainsi observé n'est pas homogène entre les études, plus particulièrement dans l'analyse principale (p=0.0202) et dans l'analyse de sensibilité 1 (p=0.0115).

De plus, le tableau de résultats apparaît incomplet, il n'y a pas d'indication du nombre d'enfants inclus dans les études ; leur âge moyen, le sex-ratio, la période d'étude, la localisation communautaire ou non de l'infection (PMI, hospitalière...) sont imprécisément rapportés. Chaque étude, publiée ou non, aurait dû être apportée pour analyse.

Conclusion

Les insuffisances de méthodologie de cette méta-analyse prévalent sur la robustesse de l'analyse statistique. En effet, des incertitudes demeurent sur :

- la méthode d'inclusion des études, la stratégie de recherche ayant été insuffisante ;
- 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, de la compliance.

Il est à noter que l'effet observé reste modeste et de pertinence clinique contestable alors que le critère de jugement est peu précis et les définitions des populations incluses floues. En aucun cas, l'effet observé ne permet de valider le bénéfice de chaque produit à partir d'un supposé "effet de classe", d'ailleurs non démontré.

TOLERANCE

Analyse des effets indésirables versés par le laboratoire

Entre septembre 1998 et le 31 août 2004, 14 observations dont 4 graves ont été rapportées au laboratoire Pierre Fabre avec la forme granulé de RIBOMUNYL.

Les 4 cas graves sont :

- syndrome de Stevens-Johnson chez une femme de 77 ans après 15 jours de traitement,
- un phénomène de Raynaud avec nécrose pulpaire chez une enfant de 5/6 ans traitée pendant 1 mois. RIBOMUNYL est le seul médicament administré, le bilan clinique est normal et une étiologie auto-immune a été éliminée.
- une hyperthermie à 40°C associée des convulsions chez un nourrisson de 21 mois dans l'après-midi suivant la prise de RIBOMUNYL,
- une hyperthermie à 40°C chez un homme de 53 ans, traité pendant 3 semaines par RIBOMUNYL.

Les cas non graves rapportent : 4 observations de rash parfois associés à un prurit (enfants), 1 observation de diarrhées (adulte), 2 observations d'angine ou rhinite, 1 observation de fièvre/rhinite/toux, 1 observation de symptômes pseudo-grippaux, 1 observation d'augmentation de la vitesse de sédimentation.

Par ailleurs, malgré le fait que la forme comprimé ne soit plus commercialisée depuis septembre 1998, 3 notifications dont 2 graves ont été rapportées *a posteriori* :

- un érythème multiforme chez une femme de 47 ans, traitée par RIBOMUNYL, Zocor et ibuprofène,
- une rhabdomyolyse associée à une fièvre, amygdalite, ulcération buccale et œdème des membres inférieurs chez un homme de 30 ans,
- une crise d'asthme chez un patient de 68 ans après un traitement de 15 jours.

Interrogation de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Le rapport du CRPV de Saint Etienne reprend toutes les observations notifiées pour toutes les spécialités immunostimulantes à tous les CRPV depuis la fin de l'enquête, c'est à dire de septembre 1998 à fin 2004, sur l'ensemble des effets indésirables avec chaque produit séparément.

L'analyse des effets indésirables retrouve de façon claire les mêmes effets notifiés en août 2003, en particulier les effets cutanés, généraux, ORL et respiratoires.

Ribomunyl seul médicament suspect

N°observation	Gravité	Age/sexe	Effet indésirable	Imputabilité R(+) = réintroduction positive
TS9800475	N	M/2	vascularite purpura rhumatoïde	C2S1
PV9900991	N	F/1	fièvre à 40°C convulsions	CS1
BX0000306	O	M/68	érythème fièvre asthme	C1S1
SE0000424	O	M/48	fièvre à 40° maladie périodique	C3S1
TO000441	N	F/83	myalgies	C1S1
LY0200376	N	M/15	urticair	C2S1
TS0200165	O	F/5	syndrome de Raynaud nécrose pulpaire	C1S1

Certains effets indésirables observés sont graves, notamment un nombre important de vascularites. Pour ces spécialités, même s'il s'agit de cas isolés, il est à noter la présence d'effets indésirables nouveaux et graves :

- 1 cas de pemphigoïde bulleuse avec réintroduction positive
- 1 cas de syndrome de Raynaud avec nécrose pulpaire
- 1 cas de syndrome de Lyell.

Trois cas de thrombopénies d'évolution favorable ont également été observés mais d'imputabilité douteuse du fait d'un traitement par corticothérapie. Cet effet indésirable avait déjà été noté dans la première enquête (n=7) et n'avait pas été retenu du fait d'imputabilités douteuses.

Les données déposées par les laboratoires ne remettent pas en cause les conclusions antérieurement émises.

Peu d'effets indésirables ont été rapportés depuis la clôture de l'enquête en 1998. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions cutanées et/ou allergiques, des réactions digestives et des manifestations respiratoires.

Néanmoins, comme le révélait l'enquête officielle de pharmacovigilance, certains des effets indésirables rapportés sont graves et/ou sévères et peuvent présenter une ou plusieurs réintroduction(s) positive(s). La chronologie de survenue des effets et l'éventuelle présence d'une réintroduction positive sont en faveur du rôle de ces spécialités, dont l'effet de stimulation immunitaire n'est pas contestable.

Par ailleurs, compte-tenu de l'ancienneté et du statut en vente libre de ces spécialités, la sous-notification est très probable.

CONCLUSION

En raison des insuffisances de la méthodologie de la méta-analyse qui ne met en évidence qu'un effet modeste et contestable des 4 spécialités étudiées chez l'enfant dans le traitement préventif des infections récidivantes des voies aériennes supérieures et en raison du profil de sécurité non rassurant, il apparaît que la balance bénéfice-risque de ces produits n'est pas favorable.

Par conséquent, il n'existe pas d'argument justifiant aujourd'hui le maintien des AMMs de ces spécialités.