

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités

RIBOMUNYL, comprimé

Boîte de 4

(Code CIP : 335 748-7)

RIBOMUNYL, granulés pour solution buvable en sachet

Boîte de 4

(Code CIP : 331 703-9)

RIBOMUNYL, solution pour inhalation

Flacon

(Code CIP : 320 539-8)

Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale 35% et collectivités

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu par les spécialités

1. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

1.1. Principes actifs

Fractions ribosomales :

- Klebsiella pneumoniae
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes groupe A .
- Haemophilus influenzae

Fractions membranaires :

- Klebsiella pneumoniae

1.2. Indications remboursables

RIBOMUNYL, granulés pour solution buvable en sachet et comprimé

Prévention des épisodes de surinfections récidivantes de la sphère ORL chez l'enfant.

RIBOMUNYL, solution pour inhalation

Adulte :

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

Enfant de plus de 3 ans :

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

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1.1 Efficacité

Ribomunyl, solution pour inhalation

Aucune étude clinique n'a été fournie pour cette présentation.
Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis février 2001.

RIBOMUNYL comprimé, granulés pour suspension buvable en sachet

Le laboratoire a déposé les résumés tabulés de 12 études chez l'enfant. Parmi celles-ci, 10 ont été exclusivement réalisées exclusivement chez l'enfant, et 2 ont été réalisées chez l'enfant et chez l'adulte.

Deux de ces études ont fait l'objet de publications.^{1,2}

La Commission ne peut prendre en compte les études MR14, MR17, MR 21 , MR24 et MR26, dont les critères d'inclusion ne correspondent pas à ceux du RCP: les spécialités RIBOMUNYL, comprimé, RIBOMUNYL granulés pour suspension buvable en sachet, ne sont indiquées ni chez l'adulte, ni dans les infections récidivantes bronchiques.

Sept études ont donc été prises en compte : MR10, MR11, MR12, MR13, MR15, MR22, MR 25.

Méthodologie : Etudes contrôlées, randomisées en double aveugle contre placebo et et majoritairement multicentriques.

Objectif principal : Evaluer l'efficacité de RIBOMUNYL dans la prévention des épisodes récurrents d'infections ORL récidivantes (MR11, MR12, MR 15, MR 22 et MR 25) ou dans la prévention d'otites moyennes aiguës (MR 10 et MR13).

Caractéristiques des patients :

MR10 : enfants de 6 mois à 6 ans ayant eu un antécédent d'otite aiguë moyenne récidivante : au moins 3 épisodes au cours des 6 derniers mois, 4 épisodes au cours de la dernière année ou deux épisodes si l'enfant est âgé de moins d'un an.

MR11 : enfants de 2 à 15 ans souffrant d'infection ORL (otite, sinusite, rhinopharyngite, rhinosinusite ou pharyngite) ayant eu un antécédent d'au moins 4 épisodes d'infections pendant l'année précédant l'inclusion dans l'étude.

MR12 : enfants de moins de 5 ans souffrant d'infection ORL ayant eu un antécédent d'au moins 3 épisodes d'infections pendant l'année précédant l'inclusion dans l'étude.

MR13 : enfants de 1 à 6 ans avec une otite séreuse moyenne ayant un antécédent d'au moins 3 épisodes d'infection de l'oreille moyenne dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude.

MR15: enfants de moins de 5 ans avec un antécédent d'au moins 5 infections ORL dans l'année précédente ou d'au moins 3 infections ORL pendant les 6 mois précédents.

1 Lacomme Y. Effect of RIBOMUNYL tablets on prevention of recurrent episodes of secondary ear infection in children. Immunologie médicale, 11, septembre 1985.

2 Vautel JM. Prevention of recurrent ear, nose and throat infections in young children with RIBOMUNYL : double blind, placebo-controlled study. Current. Ther. Res. 1993;53 : 722-9..

MR 22 : enfants âgés de 2 à 10 ans présentant une otite, sinusite, rhinopharyngite, rhinosinusite, pharyngolaryngite ou trachéobronchite ayant eu un antécédent d'au moins 3 épisodes d'infections au cours de l'hiver précédent.

MR25 : enfants présentant des affections récurrentes du tractus respiratoire ou de l'oreille moyenne : au moins 3 épisodes l'hiver précédent.

Traitement et rythme d'administration:

RIBOMUNYL à la posologie de :

3 comprimés par jour en une seule administration de RIBOMUNYL « simple dose » (études MR11, MR12, MR13, MR15)
ou 1 comprimé ou sachet par jour de RIBOMUNYL « triple dose » (études MR22, MR10, MR25) ;
4 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines ;
puis 4 jours consécutifs par mois pendant 2 mois (études MR13, MR22, MR 25), ou pendant 5 mois (études MR 10, MR11, MR12, MR15).

Durée des études :

3 mois (études MR13, MR22, MR 25)
6 mois (études MR10, MR11, MR12, MR15)

Critères d'évaluation :

Deux critères ont été régulièrement utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement : le nombre et la durée des épisodes infectieux.

Dans deux études (MR11 et MR10), ces critères ont constitué le critère principal d'évaluation .

Dans l'étude MR13, ces critères ont été des critères secondaires, le critère principal ayant été l'évaluation qualitative du traitement (par le patient ? par le médecin ?).

Pour la majorité des études, les critères d'évaluation ont été multiples et la répartition entre critères principaux et critères secondaires n'est pas précisée (MR12, MR15, MR22, MR 25).

Les critères secondaires d'évaluation ont généralement été :

- le nombre et la durée des traitement antibiotiques
- le nombre de jours d'absence à l'école
- la tolérance clinique et biologique

Résultats :

	Traitement Ribomunyl		Placebo		
	n ₁ /n ₂		n ₁ /n ₂		
MR10 – 1994 1 sachet / prise - résultats à 6 mois					
Nombre d'épisodes infectieux/ patient	158/	1.13±1.20	161/	1.32±1.38	NS
Durée de l'épisode infectieux / patient (j)	158	Non documenté	162	Non documenté	
MR11 – 1983 3 comprimés / prise – résultats à 6 mois					
Nombre d'épisodes infectieux/ patient	47/67	4.04±4.2	40/69	5.38±3.7	p=0.01
Durée des épisodes infectieux / patient (j)		25.5±8.4		35.0±27.9	p=0.02
MR12 – 1986 3 comprimés / prise – résultats à 6 mois					
Nombre d'épisodes infectieux/ patient	45/55	3.24±2.1	42/56	4.90±4.3	NS
Durée des épisodes infectieux / patient (j)		18.20±22.8		30.23±12.5	p<0.05
MR13 – 1989 3 comprimés / prise – résultats à 3 mois					
Nombre d'épisodes infectieux/ patient	75/78	0.73±0.1	69/77	1.54±0.2	p<0.01
Durée des épisodes infectieux / patient (j)		11.80±1.6		17.05±1.8	p<0.05
MR15 – 1989 3 comprimés / prise – résultats à 6 mois					
Nombre d'épisodes infectieux/ patient	31/32	3.39±0.4	30/32	5.56±0.4	p<0.01
Durée des épisodes infectieux / patient (j)		Non documenté		Non documenté	
MR22 – 1990 1 comprimé / prise – résultats à 3 mois					
Nombre d'épisodes infectieux/ patient	20/20	3.0±1.0	20/20	6.2±1.4	p<0.01
Durée des épisodes infectieux / patient (j)		Non documenté		Non documenté	
MR 25 – 1990 1 sachet / prise - résultats à 3 mois					
Nombre d'épisodes infectieux/ patient	13/13	1.31±0.2	12/12	3.25±0.6	p<0.01
Durée de l'épisode infectieux / patient (j)		7.15±1.9		11.08±1.4	NS

NS : non significatif

n₁ : nombre de patients pris en compte pour l'analyse statistique

n₂ : nombre de patients inclus

Commentaires :

Les études MR 10 et MR 25 ont été réalisées avec la forme sachet, seule forme encore commercialisée.

La présentation en comprimé n'est plus commercialisée depuis septembre 1998.

L'analyse des critères secondaires « nombre et durée de prescription des antibiotiques » montre une différence significative en faveur des patients traités par RIBOMUNYL dans certaines études (MR11, MR13, MR15, MR10).

Cinq de ces études ont fait l'objet d'une publication.

Les critères d'inclusion ont été principalement fondés sur l'incidence des récurrences infectieuses présentées par les enfants l'année précédent l'étude. Cette incidence était basée uniquement sur le dossier médical de l'enfant. Un biais d'inclusion ne peut donc être exclu.

Dans certaines études, l'âge d'inclusion des enfants a été très étendu (de 2 à 15 ans).

Or l'incidence des récurrences infectieuses diminue avec l'âge. L'hétérogénéité de la population incluse rend délicate l'interprétation des résultats.

Dans certaines études, la distribution des âges n'est pas fournie, les critères d'évaluation ont été multiples et aucun critère principal n'a été défini. Les traitements associés qui ont été autorisés au cours de ces études ne sont pas connus.

L'analyse des résultats a été réalisée en per protocole.

Compte tenu de ces faiblesses méthodologiques et des limites d'interprétation, l'efficacité de ces spécialités ne peut être appréciée et leur éventuelle quantité d'effet ne peut être estimée.

2.1.2 Effets indésirables (RCP actuel)

Les effets indésirables de RIBOMUNYL (rectificatif d'AMM du 25 août 2003) sont, rarement, une fièvre élevée ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), isolée, inexpliquée et de survenue précoce (cf. rubrique Mises en garde et précautions d'emploi), rarement des réactions d'hypersensibilité (urticairre, angio-oedèmes) et des réactions cutanées à type d'érythème, eczéma, purpura vasculaire, érythèmes noueux, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, rhinopharyngites, sinusites, laryngites, bronchites, crises d'asthme et toux isolées.

De rares cas d'hypersialorrhée passagère en début de traitement ont été observés.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

- Episodes de surinfections récidivantes de la sphère ORL

Chez l'enfant, les surinfections récidivantes de la sphère ORL sont fréquentes. Les complications graves sont rares.

Ces affections n'engagent pas le pronostic vital et n'entraînent pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

- Sinusites

Les affections concernées par cette spécialité peuvent évoluer vers des complications suppuratives loco-régionales.

Elles n'engagent pas le pronostic vital du patient et n'entraînent pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

- Rhinopharyngite
- Laryngite
- Otite moyenne aiguë

Les affections concernées par ces spécialités n'engagent pas le pronostic vital, n'entraînent pas de dégradation marquée de la qualité de vie, ni de complications graves.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

Les faiblesses méthodologiques et les limites d'interprétation des études fournies ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de ces spécialités. L'efficacité de ces spécialités est mal établie.

Compte tenu de l'absence de données, le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités est mal établi.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ayant démontré clairement une efficacité dans la prévention des surinfections récidivantes de la sphère ORL.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de ces spécialités dans les indications précitées.

En l'absence d'efficacité clairement établie et de recommandation concernant ces spécialités, elles n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de l'absence habituelle de caractère majeur de gravité de ces affections, d'une efficacité mal établie de ces spécialités, d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandation de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans leurs indications respectives.