

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2005

IMUKIN 100 microgrammes/0,5 ml, solution injectable
1 flacon(s) en verre de 0,5 ml : 557 767-8

IMUKIN 100 microgrammes/0,5 ml, solution injectable
3 flacon(s) en verre de 0,5 ml : 557 768-4

IMUKIN 100 microgrammes/0,5 ml, solution injectable
12 flacon(s) en verre de 0,5 ml : 557 769-0

IMUKIN 100 microgrammes/0,5 ml, solution injectable
6 flacon(s) en verre de 0,5 ml : 558 318-2

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

interferon gamma -1b humain recombinant

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 30 septembre 1992 – Rectificatif : 28 septembre 2004 (EIT)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans la nouvelle indication (réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints d'ostéopétrose maligne sévère)

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

interferon gamma -1b humain recombinant

1.2. Originalité

L'INF- γ 1b induirait la résorption osseuse et améliorerait les réponses des patients aux infections. Le mécanisme d'action de l'INF- γ 1b serait d'augmenter la production de superoxyde dans les ostéoclastes et les phagocytes.

1.3. Indications

Imukin est indiqué dans la réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints de granulomatose septique chronique.

Nouvelle indication :

Imukin est indiqué dans la réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints d'ostéopétrose maligne sévère.

1.4. Posologie

VOIE SOUS CUTANÉE.

La dose préconisée dans la granulomatose chronique ou dans l'ostéopétrose maligne sévère est de :

- 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ si la surface corporelle est supérieure à 0,5 m^2
- 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel lorsque la surface corporelle est inférieure ou égale à 0,5 m^2 .

Le volume de solution correspondant doit être vérifié avant l'injection. Les injections se feront par voie sous-cutanée à raison de 3 injections par semaine de préférence le soir (par exemple les lundi, mercredi et vendredi).

Les injections se feront de préférence dans la région deltoïdienne gauche ou droite ou dans la face antérieure de la cuisse. Imukin peut être administré par un médecin, une infirmière, un membre de la famille ou le patient lui-même après entraînement à la pratique de l'injection sous-cutanée.

Bien que la dose optimale d'Imukin ne soit pas connue, il n'est pas recommandé d'administrer des doses plus élevées. L'efficacité et la tolérance d'Imukin à des doses supérieures ou inférieures à 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ n'ont pas été établies. En cas de survenue d'effets indésirables importants, la posologie doit être modifiée (diminution de 50 %) ou le traitement interrompu jusqu'à disparition de la réaction indésirable.

L'efficacité et la tolérance de l'interféron gamma a été établie chez des enfants de moins de 6 mois atteints d'ostéopétrose maligne sévère, mais pas chez ceux de moins de 6 mois atteints de granulomatose septique chronique.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L03 : IMMUNOSTIMULANTS
L03A : CYTOKINES ET IMMUNOMODULATEURS
L03AB : INTERFERONS
L03AB03 : Interféron gamma

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

greffe de moelle osseuse
corticostéroïdes, calcitriol

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études pivot en ouvert ont été présentées dans le dossier et ont permis l'obtention de l'AMM.

3.1. Efficacité et effets indésirables

Etude I0169s

Cette étude ouverte de phase II a été réalisée chez 29 enfants âgés en moyenne de 5,8 ans avec une ostéopétrose maligne sévère congénitale.

Chaque patient a reçu une dose d'IMUKIN (interféron gamma-1b 100 µg/0,5 ml) 3 fois par semaine par voie sous cutanée pendant un mois :

- 1,5 µg/kg/jour en cas de surface corporelle $\leq 0,5 \text{ m}^2$
- 50 µg/m²/jour en cas de surface corporelle $> 0,5 \text{ m}^2$

En l'absence de toxicité liée au traitement à un mois, celui-ci était poursuivi pendant 5 mois.

Si un bénéfice clinique était observé après 6 mois, le traitement était prolongé pendant une année supplémentaire.

Critères de jugement :

- nombre d'infections graves (infections nécessitant une hospitalisation et/ou une administration d'une antibiothérapie par voie IV).
- nombre de jours d'antibiothérapie par voie IV

L'analyse d'efficacité portait sur la comparaison entre la période des 6 premiers mois de traitement et la période précédant le traitement (6 à 18 mois)

Résultats :

L'analyse a été réalisée sur 15 patients des 29 patients.

14 patients ont été exclus pour les raisons suivantes : diagnostic inexact, greffe de moelle avant inclusion dans l'étude, sorties d'essai avant 6 mois de traitement (pour greffe de moelle, complications respiratoires, progression de la maladie ou à la demande des parents).

Analyse d'efficacité portant sur 9 patients ayant des données historiques pendant les 6 mois précédant le traitement (analyse intermédiaire) :

	Avant traitement par IMUKIN	Pendant le traitement par IMUKIN
Nombre d'infections graves	7/9	4/9
Nombre de jours d'antibiothérapie IV	165,2/9	51/9

Il n'a pas été observé de différence significative, après traitement par IMUKIN, sur le nombre d'infections graves ni sur le nombre de jours d'antibiothérapie IV.

Analyse d'efficacité à 6 mois portant sur 15 patients (6 patients supplémentaires par rapport à l'analyse précédente ayant des données historiques de moins de 6 mois) :

	Avant traitement par IMUKIN	Pendant le traitement par IMUKIN
Nombre d'infections graves	7/9 (0,8)	6/15 (0,4)
Nombre de jours d'antibiothérapie IV	186/9	81,2/15

Il n'a pas été observé de différence significative, après traitement par IMUKIN, sur le nombre d'infections graves ni sur le nombre de jours d'antibiothérapie IV.

La comparaison historique avec un groupe témoin européen sans traitement (N=96) a montré que les patients sous IMUKIN (N=24) avaient un temps de survie (critère secondaire) plus long ($p=0,026$).

Il n'a pas été observé de toxicité inattendue. Le seul effet indésirable lié au traitement a été un syndrome pseudo-grippal, effet indésirable connu avec les interférons.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été de la fièvre, diarrhée, vomissements et douleur au site d'injection.

Etude I0681s

Cette étude de phase III, randomisée, contrôlée, ouverte a été réalisée chez 16 enfants âgés en moyenne de 11 mois avec une ostéopétrose sévère congénitale.

Les patients ont reçu soit :

- 1 dose de 1,5 µg/kg/jour pour voie sous cutanée d'IMUKIN 3 fois /semaine + calcitriol (1 µg/kg/jour) par voie orale ou par injection N=10
- calcitriol seul (1 µg/kg/jour) par voie orale ou par injection N= 5

Si un bénéfice clinique était observé après 6 mois, le traitement était prolongé aussi longtemps qu'un bénéfice était observé.

Un patient a été exclu de l'analyse suite à son décès par infection respiratoire avant le début du traitement.

Critère de jugement principal : délai de survenue de l'échec thérapeutique déterminé par l'un des critères suivants :

- le décès
- une diminution significative de l'hémoglobine et/ou du nombre de plaquettes
- une infection bactérienne grave nécessitant une antibiothérapie par voie IV
- une diminution fonctionnelle de l'audition ou de la vision.

Résultats :

	Raison de l'arrêt	Nombre de jours de traitement au moment de l'analyse	censure
IMUKIN + calcitriol	GMO	28	Oui
IMUKIN + calcitriol	NA	973 (traitement poursuivi)	Oui
IMUKIN + calcitriol	Décès (obstruction des voies aériennes)	165	Non
IMUKIN + calcitriol	GMO	400	Oui
IMUKIN + calcitriol	GMO	66	Oui
IMUKIN + calcitriol	Décès (augmentation de la pression intracrânienne)	15	Non
IMUKIN + calcitriol	NA	348 (traitement poursuivi)	Oui
IMUKIN + calcitriol	NA	280 (traitement poursuivi)	Oui
IMUKIN + calcitriol	NA	189 (traitement poursuivi)	Oui
IMUKIN + calcitriol	NA	166 (traitement poursuivi)	Oui
calcitriol	Echec	65	Non
Calcitriol	Echec	206	Non
Calcitriol	Echec	328	Non
Calcitriol	Décès (état fébrile)	25	Non
calcitriol	Echec	25	Non

Un échec a été observé chez les 5 patients du groupe calcitriol seul après 25, 25, 65, 206 et 328 jours de traitements.

Sur les 10 patients du groupe Imukin+calcitriol :

- 5 patients n'ont pas présenté de critère d'échec au traitement
- 3 patients sont sortis d'essai pour cause de transplantation de moelle osseuse à 28, 66 et 400 jours de traitement
- 2 patients ont présenté un critère d'échec « décès » après 15 et 165 jours de traitement.

Le délai de survenue de l'échec thérapeutique a été plus long sous Imukin + calcitriol que sous calcitriol seul (165,5 jours versus 65 jours, $p = 0,0161$). Cependant, lorsque les données des patients ayant bénéficié d'une transplantation de greffe de moelle osseuse ne sont pas exclues et sont comptabilisées comme échec, cette différence n'est plus significative.

Trois décès ont été rapportés. Aucun n'a été estimé par l'investigateur comme étant lié à l'administration de l'interféron.

3.2. Sécurité

D'après les données internationales :

Les effets indésirables les plus fréquents ont été une altération de l'état général (fièvre, syndrome pseudo-grippal) et des réactions au site d'injection.

D'après les données françaises de pharmacovigilance :

Au cours de la période du 30 septembre 1992 au 31 mai 2004, la population exposée a été estimée à 15 478 patients.

L'incidence globale de survenue des cas d'effets indésirables peut être évaluée à 1,10 cas/1000 patients exposés en France et à 0,97 cas/1000 patients exposés si on tient compte seulement des cas graves.

3.3. Conclusion

Les deux études ouvertes présentées ont été conduites chez des enfants avec une ostéopétrose congénitale sévère.

Dans la première étude non comparative, il n'a pas été observé, après traitement par IMUKIN, de diminution significative du nombre d'infections graves ni du nombre de jours d'antibiothérapie IV.

Dans la deuxième étude comparative, il a été observé un délai de survenue de l'échec thérapeutique plus long sous Imukin+calcitriol que sous calcitriol seul.

Le syndrome pseudo-grippal a été l'effet indésirable le plus fréquent en relation avec le traitement. Les effets indésirables suivants ont été également décrits : fièvre, diarrhée, vomissements et douleur au site d'injection.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ostéopétrose et ses conséquences en termes d'infections est une maladie grave.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des infections graves.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.

L'ostéopétrose maligne sévère (et ses conséquences en termes d'infections) est une situation clinique héréditaire gravissime, mettant en jeu le pronostic vital, mais du fait de sa faible fréquence, elle constitue un fardeau de santé publique faible.

Compte tenu du pronostic actuel associé à la prise en charge habituelle (greffe de moelle) des patients atteints d'ostéopétrose, il existe un besoin thérapeutique non couvert. Du fait de l'insuffisance des données des essais cliniques disponibles, il n'est pas démontré que la spécialité IMUKIN réponde à ce besoin.

Il n'est pas attendu de la spécialité IMUKIN d'impact, en termes populationnel, sur la morbi-mortalité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité IMUKIN.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le cadre de la réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints d'ostéopétrose maligne sévère et en l'absence d'alternative thérapeutique, IMUKIN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) par rapport à la stratégie habituelle de prise en charge des patients atteints d'ostéopétrose, dans l'impossibilité de recevoir une greffe de moelle osseuse ou dans l'attente de celle-ci.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le seul traitement curatif de l'ostéopétrose maligne sévère (maladie orpheline) est la transplantation de moelle osseuse réalisable dans 40 % des cas avec un taux de survie de 47 % à 23 mois (Fisher 1991).

Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique de cette maladie. La stratégie thérapeutique est d'augmenter l'activité des ostéoclastes (réduction d'apport calcique, calcitriol, hormone parathyroïdienne, prednisone) ou de modifier les fonctions immunitaires. L'interféron induirait la résorption osseuse et améliorerait les réponses des patients aux infections en augmentant la production de superoxyde dans les ostéoclastes et les phagocytes.

Dans le cadre de la réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints d'ostéopétrose maligne sévère, le traitement par IMUKIN doit être réservé aux patients étant dans l'impossibilité de recevoir une greffe de moelle osseuse ou en attente de celle-ci.

4.4. Population cible

L'ostéopétrose maligne sévère est une maladie grave héréditaire qui touche les enfants.

Les patients pouvant tirer un bénéfice particulier d'IMUKIN sont les enfants atteints d'ostéopétrose maligne sévère souffrant d'infections récurrentes et étant dans l'impossibilité de recevoir une greffe de moelle osseuse ou étant en attente de celle-ci.

Il existe très peu de données épidémiologiques sur cette pathologie orpheline. L'incidence de l'ostéopétrose maligne sévère est de l'ordre 1/200 000 naissances. D'après les données Ined 2003, le nombre de naissances est d'environ 700 000. Sur ces bases, le nombre de cas incidents serait de 4 patients par an. L'espérance de vie de ces patients est de moins de 10 ans.

La population de patients pouvant tirer un bénéfice d'IMUKIN serait de l'ordre de 40 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription