

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

IMUKIN 100 µg/0,5 ml, solution injectable

(avril 2005)

1. INTRODUCTION

Le 28 septembre 2004, une extension d'indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été accordée au laboratoire Boehringer-Ingelheim pour la spécialité pharmaceutique Imukin[®] 100 µg/0,5 ml, solution injectable, dans la « réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints d'ostéopétrose maligne sévère ». Il s'agit de l'interféron γ -1b, qui est une cytokine. Imukin[®] est déjà indiqué dans la réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints de granulomatose septique chronique.

L'ostéopétrose maligne sévère est une affection grave héréditaire autosomale récessive de l'enfant (maladie orpheline d'incidence estimée à 1/200 000 naissances), caractérisée par une condensation osseuse comblant la cavité médullaire, déformant les os et les rendant anormalement fragiles. Cette affection est due à un dérèglement de la résorption ostéoclastique physiologique. Les lésions de la moelle peuvent provoquer des infections sévères récurrentes, des hémorragies, une anémie et une compression neurologique avec surdité et cécité. Une évolution fatale est observée dans la première décennie chez la majorité des patients.

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

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 γ -1b induirait la résorption osseuse et améliorerait les réponses des patients aux infections en augmentant la production de superoxyde dans les ostéoclastes et les phagocytes.

2. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, pour un produit commercialisé, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial d'Imukin[®].

3. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication sans modification de la posologie (en termes de dose ou de durée de traitement) ni de la population à traiter (en termes d'âge), aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial d'Imukin[®].

4. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Les seules données pharmacocinétiques disponibles sur Imukin[®] proviennent d'études menées chez 62 adultes volontaires sains.

5. DONNEES CLINIQUES

Le dossier d'enregistrement repose sur deux études cliniques menées en ouvert.

4.1. Recherche de dose

Le choix de la dose est basé sur les essais pré-cliniques et cliniques précédemment réalisés dans le cadre de l'utilisation de l'interféron γ -1b pour le traitement de la granulomatose septique chronique, étant donné la difficulté de réaliser une étude de dose chez une population atteinte d'ostéopétrose (faible nombre de patients). Imukin® s'administre par voie sous-cutanée trois fois par semaine à la dose de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ si la surface corporelle est supérieure à 0,5 m² ou de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel lorsque la surface corporelle est inférieure ou égale à 0,5 m².

4.2. Efficacité

- *Etude non contrôlée*

Une étude en ouvert a évalué l'efficacité et la sécurité de l'interféron γ -1b chez 29 patients âgés en moyenne de 5,8 ans, atteints d'ostéopétrose maligne sévère. Le traitement consistait en une injection trois fois par semaine pendant un mois puis si aucune toxicité sévère n'était observée, celui-ci était prolongé de 5 mois. Si après 6 mois, un bénéfice était observé, le traitement était réévalué chaque année. Le critère primaire d'efficacité était le nombre d'infections graves. Par ailleurs le nombre de jours d'antibiothérapie par voie intraveineuse (IV) faisait également partie de l'analyse primaire. Une infection « grave » était définie comme nécessitant une hospitalisation et/ou l'administration d'une antibiothérapie par voie IV. L'analyse d'efficacité portait sur la comparaison entre la période des six premiers mois de traitement et la période précédant le traitement (6 à 18 mois).

L'analyse du critère primaire d'efficacité a été réalisée sur 15 patients, 14 patients ayant été exclus de cette analyse pour diagnostic inexact, greffe de moelle avant inclusion dans l'étude ou sortie d'essai avant 6 mois de traitement (pour greffe de moelle, complications respiratoires, progression de la maladie ou à la demande des parents). Une première analyse, portant sur neuf patients ayant des données historiques sur les six mois précédant le traitement, puis une deuxième analyse, incluant six patients supplémentaires avec des données historiques de moins de six mois, ont montré une réduction du nombre d'infections graves : 0,8 par patient avant le traitement contre 0,4 pendant le traitement. De même, une diminution du nombre de jours d'antibiothérapie IV a été observée dans les deux analyses, soit 18,4 jours avant le traitement contre 5,7 jours pendant le traitement pour le groupe des neuf patients. Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

- *Etude contrôlée*

Une étude en ouvert, randomisée, a évalué la sécurité et l'efficacité de l'interféron γ -1b en comparant l'association interféron γ -1b + calcitriol (n = 10) au traitement par calcitriol seul (n = 5) chez des patients atteints d'ostéopétrose maligne sévère. Tous les patients, âgés en moyenne de 0,9 ans, ont reçu du calcitriol à la dose de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ par voie orale, dont l'efficacité n'a pas été démontrée dans le traitement de l'ostéopétrose. La durée du traitement de l'étude était de six mois, puis était reconduite chaque année aussi longtemps qu'un bénéfice était observé. Le critère primaire d'efficacité était le délai de survenue de l'un des critères d'échec au traitement suivants :

- le décès,
- une diminution significative et maintenue du nombre de plaquettes et de l'hémoglobinémie définie comme soit une diminution du nombre de plaquettes et/ou de l'hémoglobinémie de 40% par rapport la valeur initiale, soit une diminution du nombre de cellules sanguines de 15% ou plus, pendant deux mois consécutifs,
- une infection bactérienne grave nécessitant une antibiothérapie par voie IV,
- une diminution de l'audition ou de la vision évaluée par un examen clinique et confirmée par BAER (Brainstem Auditory Evoked Response test) pour l'audition (diminution de plus de 50 db de l'acuité auditive) ou par la présence d'une atrophie optique progressive déterminée par un examen ophtalmologique.

Un échec a été observé pour les cinq patients du groupe calcitriol seul après 25, 25, 65, 206 et 328 jours de traitement (moyenne de 129,8 jours).

Sur les 10 patients du groupe interféron γ -1b + calcitriol :

- cinq patients n'ont pas présenté de critère d'échec au traitement ;

- trois patients sont sortis d'essai pour cause de transplantation de moelle osseuse (après 28, 66 et 400 jours de traitement). ;
- deux patients ont présenté un critère d'échec « décès » après 15 et 165 jours de traitement.

Un allongement statistiquement significatif du délai de survenue des critères d'échec au traitement a été observé dans le groupe interféron γ -1b + calcitriol comparé au groupe calcitriol (165,5 jours versus 65 jours respectivement). Cependant, lorsque les données des patients ayant bénéficié d'une transplantation de la moelle osseuse ne sont pas exclues et sont comptabilisées comme échec, la différence n'est plus significative.

- *Analyse des critères secondaires*

Dans ces deux études, les résultats des critères secondaires d'efficacité n'ont pu faire l'objet d'analyse statistique, des valeurs à l'inclusion et de suivi n'étant pas disponibles pour l'ensemble de ces critères secondaires et pour tous les patients. Leur analyse descriptive indique une diminution du volume trabéculaire osseux chez les patients traités par rapport à l'inclusion ; cette différence devient statistiquement significative lorsque les données des deux études sont regroupées.

Par ailleurs, une comparaison historique de la survie des patients de l'étude non contrôlée (n = 24) a été faite par rapport à des patients inclus dans une base de données européennes (European Bone Marrow Transplantation Group database) (n = 94). Celle-ci suggère une augmentation de la survie des patients sous interféron γ -1b. Le test statistique de Wilcoxon/Mann-Whitney était significatif alors que le test du Log-Rank de Peto ne l'était pas.

4.3. Sécurité

Le syndrome grippal est l'effet indésirable le plus fréquent en relation avec le traitement : la fièvre est présente chez 53% des patients de l'étude non contrôlée et 25% des patients de l'étude contrôlée. La survenue de ce syndrome est un effet indésirable connu pour l'ensemble des interférons.

6. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Les limites méthodologiques des deux études sont liées au caractère orphelin et à la gravité de la maladie. Cependant, le rapport bénéfice/risque d'Imukin® dans l'ostéopétrose maligne sévère a été jugé favorable compte tenu :

- d'une réduction du nombre des infections bactériennes graves chez les patients traités ;
- d'un profil de sécurité acceptable ;
- du caractère grave de la pathologie.

L'analyse du bénéfice/risque est principalement basé sur les résultats de l'étude non contrôlée dont le critère primaire était le nombre de jours d'antibiothérapie par voie intraveineuse. La contribution de l'étude contrôlée est en effet limitée, l'efficacité de l'interféron γ -1b en association avec le calcitriol ayant été comparée au calcitriol.

CONCLUSION

Une extension d'indication a été accordée à Imukin® dans « la réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints d'ostéopétrose maligne sévère », sur la base d'un dossier clinique ayant inclus un total de 34 patients chez lesquels Imukin® a semblé apporter un bénéfice clinique, pour cette maladie grave. Cette démonstration était en phase avec le bénéfice clinique observé dans le contexte de la granulomatose septique chronique.

Il convient de rappeler que le traitement de référence des formes malignes de l'ostéopétrose est la greffe de moelle osseuse. Aussi 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.