

**Evaluation des commentaires et de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport
J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments**

Réponse aux questions de la Commission :

1. La firme peut-elle nous donner une estimation de la durée du traitement ?

Réponse du demandeur:

« Le traitement par Immukine® est un traitement chronique à raison de 3 injections par semaine (cfr. SPC). La durée de ce traitement est principalement liée à la capacité de Immukine® à réduire la fréquence des infections graves chez les patients atteints d'ostéopétrose maligne sévère et de prolonger ainsi la vie des patients. Cette durée varie de quelques semaines à plus de 10 ans sur base des données issues des études cliniques et du rapport du registre (xxxxxxxxxxxx, voir point 2). »

Commentaire :

Ce registre ne donne pas de nouvelles informations concernant l'efficacité et la sécurité du produit parce que :

Le nombre de patients est très limité (6 patients antérieurement traités pendant 5-10 années, avec un suivi de 3 ans). En Belgique la firme estime une prévalence de 4 patients.

Le registre a été initié suite a une demande de la FDA avec les objectifs suivants :

1) Establish a registry for all patients with severe, malignant osteopetrosis who are treated with Interferon gamma-1b. Patient accrual began July 2002 and was completed January 30, 2004. The final study report in the form of descriptive summaries will be submitted by December 31, 2006.

2) Assess the effect of Interferon gamma-1b on normal childhood vaccinations. Patient accrual began July 2002 and was completed January 30, 2004. The final study report in the form of descriptive summaries will be submitted by December 31, 2006.

La conclusion du registre était :

OVERALL CONCLUSIONS & RECOMMENDATIONS:

This study was intended to address the PMCs (numbers 1 and 2). Patient enrollment was limited and, consequently the data collected were also limited. The results of this study, while generally supportive of the drug's safety and efficacy for this indication, do not provide substantive evidence upon which to base any clinically significant claims of safety or efficacy.

InterMune, Inc. seeks concurrence from the Agency that this final study report addresses the requirements of the revised, 2004 postmarketing commitments associated with approval of Actimmune® (Interferon gamma-1b) for delaying progression of severe, malignant osteopetrosis.

Date of the Report: 18 December 2006

2. La firme se base sur deux études dont le rapport final date de 1999, la firme a-t-elle réalisé des registres et/ou d'autres études pour mieux évaluer l'efficacité et la sécurité de l'IMMUKINE dans la pathologie ostéopétrose maligne sévère. Si non, pourquoi ? Si oui, la CRM peut-elle en disposer ?

Réponse :

« Lors de l'approbation de l'indication ostéopétrose maligne sévère aux Etats-Unis (10 février 2000), la FDA a demandé à la firme InterMune, responsable du développement clinique de Immukine®, d'établir un registre de tous les patients souffrant de cette maladie et traités par Immukine®. Ce registre devait comporter des données relatives à l'efficacité (effet sur la progression de la maladie) et à la sécurité à long terme du produit (incidence des infections, mesure de l'effet de Immukine® sur la réponse des enfants au vaccin contre l'hépatite B et mesure de la formation d'anticorps anti-interferon gamma-1b). Les patients devaient être suivis tous les 6 mois durant une période de 3 ans. Ce registre, dont vous trouverez le rapport (xxxxxxx) en annexe (sur CD-rom), a été établi entre le 30 juillet 2002 et le 15 septembre 2005. Outre ce registre, aucune autre étude n'a été réalisée dans cette indication vu la rareté de la pathologie et la courte espérance de vie des patients qui en sont atteints. »

Commentaire :

Voir réaction question 1

Conclusion de registre- 6 patients - période de 3 ans

OVERALL CONCLUSIONS & RECOMMENDATIONS:

This study was intended to address the PMCs (numbers 1 and 2). Patient enrollment was limited and, consequently the data collected were also limited. The results of this study, while generally supportive of the drug's safety and efficacy for this indication, do not provide substantive evidence upon which to base any clinically significant claims of safety or efficacy.

InterMune, Inc. seeks concurrence from the Agency that this final study report addresses the requirements of the revised, 2004 postmarketing commitments associated with approval of Actimmune® (Interferon gamma-1b) for delaying progression of severe, malignant osteopetrosis.

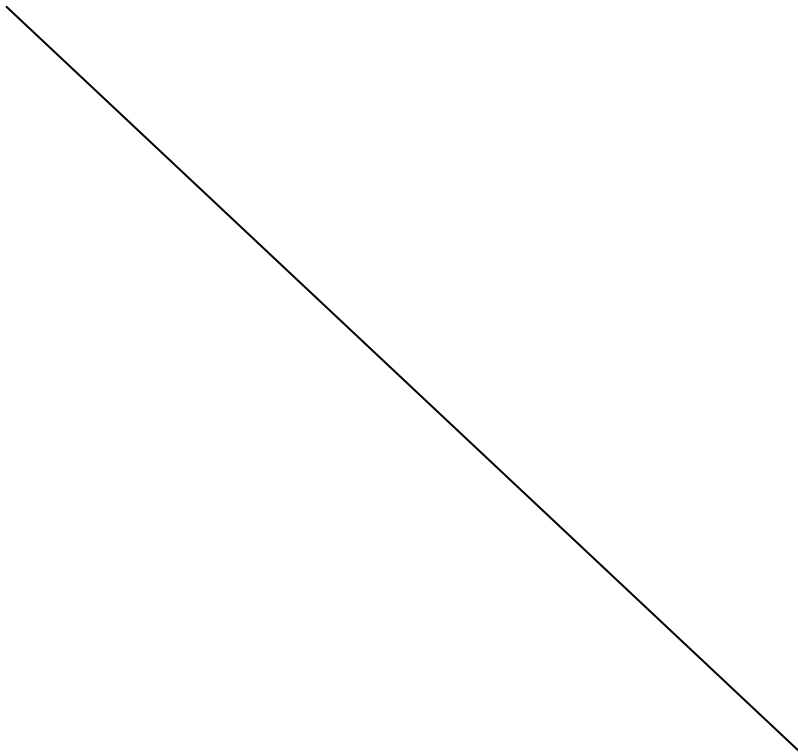
Date of the Report: 18 December 2006

3. Pourquoi dans l'étude I068Is, le recrutement s'est-il arrêté après 16 patients alors que l'objectif initial était de 30 patients ?

Commentaires : La rareté de la maladie n'empêcherait pas un recrutement de 30 patients. La commission dispose pour d'autres maladies orphelines à prévalence semblable une évidence plus solide

4. Une étude (RCT-826 patients) avec Interferon, gamma-1b a été arrêtée (en 2007) dans l'indication « Idiopathic Pulmonary Fibrosis » (18) suite à une augmentation de l'incidence des décès (14,7 sous Interferon, gamma-1b vs 12,7 sous placebo). La firme peut-elle affirmer que les patients atteints d'une ostéopétrose maligne sévère ne courent pas un risque accru en étant traités avec l'Interferon gamma-1b ? (vu le petit nombre de patients dans les études, vu la qualité de ces études, vu le manque de suivi à partir de 1999)

5. Dans quels pays européens l'Immukine est actuellement enregistré ? Quelles sont les conditions de remboursement ?



Le demandeur avait des remarques suivantes sur el rapport J60.

1. *Etude I0969s (p. 8-9)*

« Au paragraphe 4 de la page 8 du rapport, il est mentionné: "*il n'a pas été observé de différence significative, après traitement par interféron gamma-1b, sur le nombre d'infections graves ni sur le nombre d'antibiothérapie IV.*"

Vu le petit nombre de patients inclus dans cette étude, il n'est pas approprié de parler de signification statistique des résultats. Les différences d'efficacité entre les bras de traitement sont analysées en valeur absolue.

Ainsi, comme le mentionne le rapport d'évaluation au §3 de cette page 8, « *Par rapport aux données antérieures à l'administration d'Immukine®, une tendance à la réduction du nombre d'infections graves a été observée dans les résultats des deux analyses.* »

Nous souhaitons également insister sur le fait qu'une même tendance est observée dans la réduction du nombre de jours d'antibiothérapie.

Dès lors, il nous paraît plus approprié de présenter les données par patient. Nous suggérons donc de remplacer les 2^{ème} et 3^{ème} tableaux de la page 8, reprenant les données de l'analyse initiale sur 9 patients et l'analyse globale étendue à 15 patients, par le tableau ci-dessous.

Commentaires :

L'étude incluse est une étude ouverte sans bras comparateur. Le patient était son propre comparateur (comparaison pré administration d'Immukine.

La taille de l'échantillon était de 25 mais l'analyse se fait finalement sur 9 cas (ayant reçu plus de 6 mois de traitement, données pré-administration de 18 mois, diagnostic correct et sans BMT) en excluant 16 cas, y compris 3 patients qui sous traitement se détériorent.

Il n'y a donc pas de conclusion possible quant à la valeur thérapeutique :

- Le nombre de patients inclus était trop limité dans l'étude.
- La sélection des patients analysés ne peut être considérée comme bonne pratique clinique ; les méthodes de vérification du biais de la firme sont non adéquates
- Le rapport de l'étude transmis par la firme et la publication jointe ne permettent pas de distinguer la partie prospective réalisée.
- Le rapport d'étude n'est pas un rapport ICH-conforme ; il contient les interprétations des résultats ICH-conforme ; mais non les résultats mêmes, il n'y a donc pas de vérification possible des affirmations. Les résultats des tests statistiques utilisés ne sont pas corrigés pour « comparaison multiple ». Il n'y a pas de données par patients qui permettent d'évaluer la pertinence clinique des résultats.

2. Etude I068s (p. 9-10)

Remarque du demandeur :

« Nous souhaitons apporter la précision suivante en ce qui concerne le 2^{ème} paragraphe de la page 10 qui mentionne : « *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* ».

Il est logique qu'un patient qui a la chance de recevoir une greffe de moelle osseuse arrête le traitement par Immukine®. Cet arrêt ne peut donc pas être considéré comme un échec thérapeutique. Dès lors, la différence statistique reste significative. «

Commentaire :

Cette remarque provient de l'avis officiel de la haute autorité de santé en France.