



066265

INAMI
Service des Soins de Santé
Unité de Gestion des Spécialités Pharmaceutiques
A l'attention de Mme. V. Van de Velde
Avenue de Tervuren 211
1150 Bruxelles

19 août 2008

Immukine® 100 µg/0,5 ml
Demande de modification des modalités de remboursement

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Governmental Affairs Department
Vos réf.
155-2538.1-66006
Nos réf.
dc002-08

Mesdames,
Messieurs,

Catherine DRUEZ
Tél +32(0)2/773.34.17
Fax +32(0)2/773.33.00
E-Mail druez@
bru.boehringer-ingelheim.com

Nous accusons réception du rapport d'évaluation établi par les experts en concertation avec la Commission de Remboursement des Médicaments relatif à notre demande de modification des modalités de remboursement de la spécialité susmentionnée. Nous vous prions de trouver les réponses aux questions posées dans ce rapport d'évaluation ainsi que nos commentaires relatifs à ce rapport

Vesalius Science Park
Avenue Ariane 16
B - 1200 Bruxelles
Tél +32(0)2/773.33.11
Fax +32(0)2/773.33.00
www.boehringer-ingelheim.be

Nous joignons également sur CD-rom le rapport U07-0165.

En vous souhaitant bonne réception de la présente et dans l'attente d'un avis favorable à notre demande de modification des modalités de remboursement, nous vous prions d'agréer, Mesdames, Messieurs, l'expression de notre considération distinguée.

Catherine Druez, Ph. D.
Governmental Affairs Director

Dimitry Christiaens, Ph. Ind.
Regulatory Affairs Director

TVA BE 0435.953.632
RPM Bruxelles

Reactie R 50-60
Réaction R 50-60

CD + papier.

Demande de modification des modalités de remboursement de l'Immukine®
Remarques et réponses au rapport d'évaluation (jour 60)

A. Réponses aux questions (rapport d'évaluation, page 15)

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

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 l'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 (rapport U07-0165, voir point 2).

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 ?

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 l'Immukine®¹, 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 l'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 (U07-0165) 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.

¹ Aux Etats-Unis, l'interferon gamma-1b est commercialisé par la firme InterMune sous le nom de Actimune®

3. *Pourquoi dans l'étude 10681s, le recrutement s'est arrêté après 16 patients alors que l'objectif initial était de 30 patients ?*

L'étude de phase III 10681s a été initiée en 1995 et prévoyait d'inclure 30 patients. Le recrutement dans l'étude a été arrêté 4 ans plus tard alors que seulement 16 patients avaient été inclus dans l'étude. Ce faible taux de recrutement dans l'étude est lié à la rareté de la maladie et au petit nombre de centres participant à l'étude.

4. *Une étude (RCT-826 patients) avec interféron gamma-1b a été arrêtée (en 2007) dans l'indication « Idiopathic Pulmonary Fibrosis » suite à une augmentation de l'incidence des décès (14,7 sous interféron 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 par l'interféron 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)*

L'étude INSPIRE, à laquelle cette question fait référence, n'a pas été arrêtée suite à une augmentation de l'incidence des décès. Elle a été arrêtée parce qu'une analyse intermédiaire a montré que le critère de jugement principal relatif à l'efficacité de l'Immukine® versus placebo, i.e. la survie globale des patients, n'a pas été atteint. En effet, le but de l'étude INSPIRE, étude randomisée et en double aveugle, était d'évaluer la survie globale de patients souffrant de fibrose pulmonaire idiopathique d'intensité légère à modérée et recevant l'Immukine® ou un placebo. Le communiqué publié par la FDA en mars 2007 spécifiait ce qui suit: « *The study was stopped because an interim analysis showed that patients with IPF who received Actimmune did not benefit* ». L'arrêt prématuré de cette étude n'est donc pas lié à un problème de sécurité et de tolérance de l'Immukine®. En outre, il n'y avait aucune différence significative entre le taux de mortalité globale observé avec l'Immukine® (14,5%) et celui observé avec le placebo (12,7%).

L'Immukine® n'est pas enregistré dans la fibrose pulmonaire idiopathique.

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

Country	Registered	Reimbursed
AUSTRIA	Registered	Yes
CZECH REPUBLIC	Registered	Yes
DENMARK	Registered	/ (*)
FINLAND	Registered	Yes
FRANCE	Registered	Yes
GERMANY	Registered	Yes
GREECE	Registered	Yes
IRELAND	Registered	Yes
ITALY	Registered	Yes
LUXEMBOURG	Registered	Yes
NETHERLANDS	Registered	Yes
NORWAY	Registered	Yes
PORTUGAL	Registered	/ (*)
SPAIN	Registered	Yes
SWEDEN	Registered	Yes
SWITZERLAND	Registered	Yes
UNITED KINGDOM	Registered	Yes

* : Hospital funding

B. Remarques sur le texte du rapport d'évaluation

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.

Analyse d'efficacité primaire

Analyses	Nombre d'infections graves		Nombre de jours d'antibiothérapie I.V.	
	Avant traitement avec l'Immukine®	Pendant traitement avec l'Immukine®	Avant traitement avec l'Immukine®	Pendant traitement avec l'Immukine®
Analyse initiale (n = 9)	7 infections chez 4 patients	4 infections chez 1 patient	Moyenne de 18,4 jours	Moyenne de 5,7 jours
Analyse globale étendue (n = 15)	ND*	6 infections chez 3 patients	Moyenne de 20,6 jours	Moyenne de 5,4 jours

*Aucune donnée pré-traitement relative au nombre d'infections graves n'est disponible pour les patients ajoutés à l'analyse globale étendue.

Les résultats de l'analyse globale étendue montre qu'aucune infection grave n'est survenue chez 12/15 patients inclus durant la période d'observation de 18 mois. Cette réduction du nombre d'infections a été associée à une diminution de jours de traitement antibiotique intraveineux de plus de deux tiers dans les deux analyses

2. Etude I068s (p. 9-10)

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.