



Dénomination générique

(commerciale) : Interféron gamma 1b (Actimmune®)

Fabricant : InterMune Pharmaceuticals, Inc.

Indication : Selon les renseignements d'ordonnance américains, l'interféron gamma 1b est indiqué à deux fins : la réduction de la fréquence et de l'intensité des infections graves associées à la granulomatose chronique et le ralentissement de l'évolution de l'ostéopétrose maligne grave¹. Le produit est également à l'étude dans des situations hors indication, notamment dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), le sujet du présent précis.

État actuel : À l'heure actuelle, Actimmune est commercialisé aux États-Unis dans les indications précisées ci-dessus; cependant, des essais cliniques en cours examinent l'efficacité et l'innocuité du produit dans d'autres indications. En janvier 2002, la FDA a accordé à InterMune, fabricant d'Actimmune, l'autorisation hâtive d'utiliser le produit dans le traitement de la FPI². Au Canada, Actimmune est disponible dans le cadre du Programme d'accès spécial de Santé Canada. En janvier 2001, InterMune a présenté une demande d'étude de nouveau médicament dans les indications de la granulomatose chronique et de l'ostéopétrose maligne grave auprès de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada.

Description : L'interféron gamma 1b est un modificateur biologique de la réponse immunitaire produit par une souche d'*E. Coli* issue du génie génétique et dénuée de pathogénicité. Le motif de sa mise à l'essai dans le traitement de la FPI repose sur son activité antifibreuse découlant vraisemblablement de sa capacité à réduire l'activité de médiateurs de la fibrose comme le facteur de croissance transformant bêta 1^{3,4}. Sur le marché américain, Actimmune est disponible en flacon de 0,5 mL à la concentration de 100 µg (2 mUI)¹.

Traitements existants : Les options thérapeutiques envisageables dans la FPI sont assez limitées et d'une efficacité douteuse. L'intervention la plus fréquente fait appel aux corticostéroïdes (prednisone ou l'équivalent), bien que les immunosuppresseurs [p. ex., azathioprine (Imuran - GlaxoSmithKline) et cyclophosphamide (Cytosan - Bristol-Myers Squibb)] soient également utilisés. Aucun de ces traitements médicamenteux n'est curatif, et la plupart des malades meurent des suites de la maladie dans les trois à cinq ans du diagnostic. De nombreux agents ont été étudiés ou sont mis à l'épreuve dans le traitement de cette affection, dont l'interféron gamma 1b, l'anti-facteur de nécrose tumorale alpha et la pirféridone^{5,6}.

Coût : Comme l'interféron gamma 1b n'est pas encore commercialisé au Canada, son prix au pays n'est pas connu. D'après la consultation de plusieurs services de pharmacie en ligne établis aux États-Unis, le coût du flacon d'Actimmune (3 mUI/0,5 mL ou 2 mUI/0,5 mL) va de 199,45 \$ à 203,48 \$^{7,8}. En supposant que le prix du flacon est de 200 \$US et que la posologie est de 200 µg en injection sous-cutanée trois fois par semaine, le traitement annuel nécessiterait 312 flacons à un coût d'environ 62 400 \$US.

Médicament émergent

INTERFÉRON GAMMA 1B

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Données probantes :

Ziesche et ses collaborateurs ont publié le compte rendu d'une étude préliminaire examinant l'emploi de l'interféron gamma 1b combiné à la prednisolone à dose faible dans le traitement de la FPI. Les participants adultes (n=18) ont été traités par l'interféron gamma 1b, à raison de 200 µg en injection sous-cutanée trois fois par semaine, couplé à la prednisolone en administration orale à la dose de 7,5 mg par jour ou par la prednisolone seule en administration orale à raison de 7,5 mg par jour (en dose croissante à hauteur de 25 mg à 50 mg, selon les besoins) pendant 12 mois. Au terme de l'étude, la fonction pulmonaire exprimée par la capacité pulmonaire totale moyenne s'est détériorée dans le groupe de la prednisolone seule (de 68 % ± 8 % de la valeur prévue au moment de référence à 62 % ± 6 %), alors qu'elle s'est améliorée dans le groupe traité par l'interféron gamma 1b (de 70 % ± 6 % de la valeur prévue au moment de référence à 79 % ± 12 %), ce qui se traduit par une hausse statistiquement significative de la capacité pulmonaire totale dans le groupe de l'interféron (P<0,001)⁹.

En mai 2002, des données concernant le suivi de longue durée de cette étude ont été présentées à la 98^e Conférence annuelle de l'American Thoracic Society. Parmi les 18 participants admis à l'essai, 16 ont reçu au moins une dose d'Actimmune au terme des 12 mois qu'a duré l'étude. L'estimation de la survie à cinq ans (Kaplan-Meier) est respectivement de 77,8 % et de 16,7 % dans les groupes de l'interféron et de la prednisolone seule (test Mantel-Haenzel p=0,009)¹⁰.

La société pharmaceutique mène présentement un essai clinique de phase III pour préciser davantage l'efficacité et l'innocuité de l'interféron gamma 1b dans le traitement de la FPI. L'essai clinique, multicentrique et à double insu, compte 260 personnes n'ayant pas répondu aux stéroïdes, réparties de façon aléatoire dans le groupe sous placebo et dans le groupe traité par l'interféron gamma 1b à la dose de 200 µg par injection sous-cutanée trois fois par semaine pendant 48 semaines. Le recrutement a commencé en septembre 2000, et les résultats de l'étude devraient être connus à la fin de 2002^{11,12}.

Effets indésirables :

Dans l'étude de Ziesche et ses collègues, les patients traités par l'interféron gamma 1b associé à la prednisolone ont éprouvé de la fièvre et des frissons de gravité variable (n=9), ainsi que de la myalgie et de la douleur osseuse (n=3) pendant les deux ou trois premières semaines de traitement. Parmi les autres effets indésirables rapportés, mentionnons des céphalées brèves apparentées à la migraine et une lymphocytopenie légère. Les effets indésirables signalés dans le groupe témoin comprennent l'hyperglycémie, le gain pondéral, des changements cutanés et un cas de nécrose aseptique du fémur⁹.

Commentaire :

Selon les constatations préliminaires, l'interféron gamma 1b semble prometteur dans le traitement de la FPI. Voilà une bonne nouvelle car les autres interventions pharmacologiques mises en œuvre jusqu'à maintenant n'ont eu que peu d'effet sur la morbidité et la mortalité liées à cette maladie. Si l'usage du produit est autorisé dans le traitement de



la FPI, il s'agira du premier agent officiellement autorisé dans cette indication. Les résultats de l'essai clinique de phase III sont attendus avec impatience : ils confirmeront ou réfuteront les constatations favorables de l'essai de phase II. Le véritable effet sur la morbidité ne sera déterminé qu'à la suite d'un usage de longue durée.

Références :

1. **Actimmune® (Interferon gamma-1b)** [prescribing information]. InterMune Inc.: Brisbane (CA). 2001. Available: <http://www.actimmune.com/wt/act/healthcare> (accessed 2002 Aug 12).
2. FDA grants fast track status to Actimmune (Interferon Gamma-1b) for idiopathic pulmonary fibrosis. **Doctor's Guide** January 7, 2002. Available: <http://www.docguide.com/news/content.nsf/news/8525697700573E1885256B3A005F5F2B?OpenDocument&id=48DDE4A73E09A969852568880078C249&c=Pulmonary%20Other&count=10> (accessed 12 Aug 2002).
3. InterMune files new drug submission for Actimmune® in Canada. **Canada NewsWire** Jan. 3, 2001. Available: <http://www1.newswire.ca/releases/January2001/03/c7062.html> (accessed 2002 Aug 12).
4. Zeische R, Block LH. Interferon gamma-1b: mechanisms of action, preclinical studies, and clinical experience. In: King TE Jr, editor. **New approaches to managing pulmonary fibrosis. Continuing education monograph** series. New York: American Thoracic Society; 2000. p. 35-43.
5. Brown KK. Current management of idiopathic pulmonary fibrosis and predictors of outcome. In: King TE Jr, editor. **New approaches to managing pulmonary fibrosis Continuing education monograph** series. New York: American Thoracic Society; 2000. p.21-6.
6. duBios RM. Potential future approaches to the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. In: King TE Jr, editor. **New approaches to managing pulmonary fibrosis. Continuing education monograph** series. New York: American Thoracic Society; 2000. p. 52-7.
7. Actimmune. In: **Sav-RX prescription quotes** [database online]. Available: <http://admin.savrx.com/external/rx/index.php3?page=ACTIMMUNE> (accessed 2002 Aug 13).
8. Actimmune. In: **AARP health care options** [database online]. Available: <http://www.aarppharmacy.com/ord/drugprice.asp?ACTIMMUNE+2MMIU%2F0%2E5+VIAL+0%2E50ML+MCH> (accessed 2002 Aug 13).
9. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **N Engl J Med** 1999;341(17):1264-9.
10. **InterMune announces long-term follow up data from Phase II study of Actimmune in IPF demonstrates survival benefit** [press release] May 22, 2002. Available: http://investor.intermune.com/ireye/ir_site.zhtml?ticker=ITMN&script=460&layout=-6&item_id=299179 (accessed 2002 Aug 12).
11. **Idiopathic pulmonary fibrosis**. Available: www.intermune.com/trials/html/trials1/html (accessed 2002 Aug 12).
12. **InterMune acquires interferon gamma-1b patent estate from Amgen** [press release]. May 14, 2002. Available: http://investor.intermune.com/ireye/ir_site.zhtml?ticker=ITMN&script=410&layout=-6&item_id=294745 (accessed 2002 Aug 13).

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)