

AVIS DE LA COMMISSION

20 novembre 2002

COPAXONE 20 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
Flacon de 20mg de poudre + ampoule de solvant de 1ml
Boîte de 28

Laboratoire AVENTIS

Acétate de glatiramère

Liste I.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (nationale): 25 janvier 2002

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acétate de glatiramère (forme lévogyre)

L'acétate de glatiramère est l'acétate d'un polypeptide synthétique composé de 4 acides aminés naturels : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine. Les séquences en acides aminés sont non définies et aléatoires.

Du fait de la conception du produit et de son mode de préparation, il existe une variabilité potentielle importante dans sa composition qui pourrait également entraîner une variabilité sur le plan de son efficacité et de sa sécurité d'emploi. Il est donc recommandé d'être particulièrement vigilant sur l'apparition d'éventuels effets indésirables.

1.2. Indication

L'acétate de glatiramère est indiqué pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (c'est-à-dire qui peuvent marcher seuls) atteints de sclérose en plaques évoluant par poussée de type récurrente/rémittente (SEP-RR) caractérisée par au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des deux années précédentes.

Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap.

L'acétate de glatiramère n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.

1.3. Posologie

La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère (un flacon de COPAXONE 20 mg) reconstitués dans 1 ml d'eau pour préparation injectable, administrés par voie sous-cutanée une fois par jour.

L'initiation et le renouvellement du traitement par l'acétate de glatiramère doivent être réalisés sous la surveillance d'un neurologue.

En l'état actuel des connaissances, la durée de traitement ne peut être précisée.

1.4. Pharmacodynamie

Mécanisme d'action: agent immunomodulateur possédant une réactivité croisée avec la protéine basique de la myéline, l'une des protéines majoritaires de la myéline ce qui permet de dévier des réponses auto-immunes spécifiques à la myéline.

L'acétate de glatiramère interviendrait en se fixant sur les Atg CMH de type II des Lymphocytes T, induisant une production de cytokines antiinflammatoires.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
03	:	Immunostimulants
A	:	Cytokines et immunomodulateurs
X	:	Autres Cytokines et immunomodulateurs
13	:	Acétate de glatiramère

2.2. Médicaments de comparaison

Spécialités indiquées dans le traitement de la SEP de type rémittente :

- (IFN β 1-a) REBIF 22 et 44 μ g (SC),
solution injectable pour voie SC. en seringue préremplie
- (IFN β 1-a) AVONEX 30 μ g (6 millions d'UI),
poudre et solvant pour solution injectable (IM)
- (IFN β 1-b) BETAFERON 250 μ g/ml,
poudre et solvant pour solution injectable (SC)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Corticoïdes, immunosuppresseurs.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Etude en double aveugle randomisée multicentrique sur 24 mois comparant COPAXONE (20mg SC / jour) versus PLACEBO sur la fréquence des poussées chez 251 patients ayant une sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente

Critères d'inclusion :

- Patients ayant au moins 2 rechutes au cours des 2 années précédentes.
- Score EDSS compris entre 0 et 5.

3.1.1 Efficacité :

Critères de jugement :

Critère primaire : taux de poussées moyen par patient au cours des 2 ans de traitement

Critères secondaires :

- Poussées : patients sans rechutes ; délai de première rechute

- Handicap : taux de patients présentant une progression du handicap ; progression de plus de 1 point du score EDSS ; fluctuation de l'EDSS moyen

Analyse en intention de traiter à 24 mois :

	PLACEBO (n= 126)	COPAXONE (n= 125)	p
Nombre moyen de poussées par patient au cours de l'étude	1,68	1,19	S
Nombre de patients sans rechutes	34 (27%)	42 (33,6%)	NS
Taux de patients sans progression du handicap	95 (75,4%)	98 (78,4%)	NS

Dans les 2 groupes, 99/125 et 109/126 patients ont été traités pendant 24 mois.
Sorties d'essai: 17/126 dans le groupe PLACEBO et 19/125 dans le groupe COPAXONE.

3.1.2 Tolérance au cours des études

- Réactions locales au site d'injection plus fréquentes dans le groupe COPAXONE par rapport au groupe PLACEBO (82% versus 48%). (réaction avec induration, inflammation, douleur, rougeur).
- Une réaction systémique associant vasodilatation, douleur thoracique, palpitations, anxiété, dyspnée a été observée dans les suites immédiates de l'injection (41% groupe COPAXONE versus 20% groupe PLACEBO). Ces symptômes disparaissent spontanément.

La présence d'anticorps a été observée chez presque tous les patients traités par COPAXONE.

3.2. Etude multicentrique randomisée COPAXONE versus PLACEBO chez 239 patients ayant une SEP-RR traités pendant 9 mois comparant en double aveugle l'évaluation des critères IRM

Inclusion : patients ayant une SEP-RR définie selon les critères de Poser depuis au moins 1 an avec au moins une rechute, ayant un score EDSS compris entre 0 et 5 et ayant à l'IRM une lésion en T1réhaussée par le gadolinium.

A 9 mois, le nombre total des lésions prenant le gadolinium a été réduit de 29% dans le groupe COPAXONE par rapport au groupe PLACEBO .

3.3. Conclusion

Aucune étude prospective comparant COPAXONE aux interférons β n' est présentée.

COPAXONE permet de réduire chez les patients atteints de SEP-RR cliniquement définie la fréquence des poussées d'environ 30%. Ce résultat est comparable à ce qui est observé pour les interférons mais est nettement moins documenté.

Contrairement aux interférons, les données sur l'évolution du handicap sont insuffisantes pour conclure que COPAXONE ralentit la progression du handicap.

La réduction des lésions actives en IRM, issue d'une seule étude, semble inférieure à ce qui est observé pour les interférons. Cette différence est difficile à apprécier compte tenu de mécanismes d'action peut-être différents.

La tolérance est satisfaisante et meilleure que celle des interférons.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La sclérose en plaques est une pathologie se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première ou seconde intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le niveau de Service Médical Rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu d'une bonne tolérance et en dépit de l'absence de preuve sur le ralentissement de la progression du handicap, COPAXONE partage l'ASMR des interférons (niveau I) dans la prise en charge des patients ayant une SEP de type récurrente-rémittente.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique:

Chez les patients ayant une SEP de type Rémittente Récurrente, COPAXONE est particulièrement utile :

- en première intention lorsqu'il existe des contre-indications primaires aux interférons
- en seconde intention lorsque le traitement par interféron ne peut être poursuivi.

Aucune donnée ne permet à l'heure actuelle de préciser l'utilité de la COPAXONE en cas d'échappement au traitement par interféron.

4.4. Population cible

La population cible de COPAXONE est représentée par les patients atteints de SEP-RR évoluant par poussée de type récurrente/rémittente caractérisée par au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des deux années précédentes.

Estimation :

- un nombre de patients souffrant de sclérose en plaques proche de 50 000.
- parmi eux, 60% auraient une forme s'accompagnant de poussées (dont 2/3 une forme rémittente de SEP)
- parmi eux, 40% à 50% auraient deux poussées ou plus au cours des deux dernières années.

Sur ces bases, la population cible de COPAXONE serait de l'ordre de 8 à 10 000 patients par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Avis favorable à l'inscription de la spécialité COPAXONE 20mg solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.2 Conditionnement : adapté à 1 mois de traitement.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%

4.5.4 Médicament d'exception