



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

acétate de glatiramère

COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable

Seringue pré-remplie, B/28 (CIP : 34009 363 840 1 9)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	L03AX13 (acétate de glatiramère)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Copaxone est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) (voir rubrique 5.1 pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie). Copaxone n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 26 mars 2004 Rectificatifs du 27 mai 2016 : rubriques 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3 (cf. Annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Immunostimulants L03AX Autres immunostimulants L03AX13 acétate de glatiramère

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 27/08/2009 (JO du 13/10/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 2 juin 2010, ainsi que dans son avis d'extension d'indication du 6 avril 2011 la Commission a considéré que le SMR de COPAXONE était important dans l'indication.

Dans le cadre d'un avenant conventionnel signé avec le CEPS le 17 juin 2003, une étude observationnelle de suivi des patients traités par COPAXONE en conditions réelles de prescription a été mise en place en 2005 (inclusion du premier patient le 2 novembre 2005) et s'est terminée le 9 décembre 2013. A la demande de la HAS, une comparaison à une cohorte nationale issue de la base EDMUS fournie par l'OFSEP a été réalisée.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Copaxone est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) (voir rubrique 5.1 pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie).

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Données publiées

Parmi les données d'efficacité soumises, le laboratoire a fourni les résultats de deux études d'efficacité randomisées contrôlées. L'étude de Lublin¹ a comparé une monothérapie par interféron β -1a 30 μ g ou par acétate de glatiramère à l'association de ces deux traitements. L'étude CONFIRM² est une étude de supériorité du diméthyl fumarate versus placebo comportant un bras acétate de glatiramère.

Trois méta-analyses en réseau ont été déposées :

- la méta-analyse de Roskell³ a évalué l'efficacité du fingolimod versus interférons β et acétate de glatiramère dans la SEP-RR.
- la méta-analyse de Filippini⁴ a étudié l'efficacité et la tolérance de traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs de la SEP.
- la méta-analyse de Hadjigeorgiou⁵ a comparé l'efficacité des interférons β , de l'acétate de glatiramère, du natalizumab, de la mitoxantrone, du fingolimod et du tériflunomide dans la SEP-RR.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Etude post-inscription

Le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription⁶ mise en place suite à un avenant du CEPS du 17 juin 2003,

L'étude réalisée en France métropolitaine a débuté en novembre 2005. Les inclusions ont été arrêtées en octobre 2008 au terme d'une période de recrutement de trois ans. Le rapport déposé par le laboratoire présente les caractéristiques des patients inclus dans les deux cohortes et leur suivi à 5 ans.

Méthode

L'Observatoire Copaxone est une étude observationnelle prospective, multicentrique de patients ayant une SEP-RR, débutant un traitement par acétate de glatiramère (Copaxone) en France métropolitaine. Les neurologues exerçant en établissement de santé, public ou privé ont été recrutés parmi tous les spécialistes à partir d'un fichier transmis par le laboratoire Sanofi-Aventis-France.

Les patients de la cohorte Observatoire Français de la Sclérose en Plaques⁷ (OFSEP) sont issus des données EDMUS (*European Database for Multiple Sclerosis*) de 37 services hospitaliers et hospitalo-universitaires.

¹ Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, et al. (2013) Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 73: 327-340.

² Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, et al. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367: 1087-1097.

³ Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA (2012) Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin* 28: 767-780.

⁴ Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, et al. (2013) Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* (6).

⁵ Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, Ziakas P, Bakalos G, et al. (2013) A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther* 38(6) :433-9.

⁶ Rapport TEVA - Mai 2015.

Objectifs de l'étude

Evaluer l'évolution des patients (poussées, handicap), les modalités de prescription, les arrêts de traitement, la tolérance, en conditions réelles de traitement du produit sur une période de 5 ans. La comparaison avec une cohorte nationale de référence devait vérifier la représentativité de cet échantillon de patients.

Principaux critères de sélection des patients de l'Observatoire

- Patient ayant une sclérose en plaques
- Instauration d'un traitement par Copaxone lors de la période d'inclusion

Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal retenu est la variation du taux annualisé moyen de poussées, comparativement à celui observé au cours de l'année précédant la mise sous traitement. EDSS

Déroulement de l'étude

Parmi les 220 neurologues ayant inclus au moins un patient, 117 neurologues étaient issus du secteur ville et 103 du secteur hospitalier (44 dans 33 centres référents SEP).

Trente-sept centres hospitaliers ont participé à la cohorte OFSEP.

Vingt centres référents communs ont participé aux deux cohortes : 1 427 patients ont été inclus dans la cohorte OFSEP, 197 patients dans l'Observatoire Copaxone.

Résultats

Au total, 881 patients ont été inclus entre le 2 novembre 2005 et le 27 octobre 2008. Parmi eux, 852 patients ayant eu au moins une visite de suivi ont été analysés.

Parmi les 2 574 patients ayant une première prise de traitement entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2008 issus de la base EDMUS au 15 janvier 2014, 1 766 patients ont été analysés dans le cadre de la cohorte OFSEP afin d'évaluer la représentativité de l'Observatoire.

Les éventuels doublons entre les deux cohortes ont été conservés pour des raisons techniques et méthodologiques.

Les médianes de suivi des deux cohortes sont similaires : 5 ans pour l'Observatoire et 4,7 ans pour la cohorte OFSEP.

a. Caractéristiques des patients

La moyenne d'âge des patients des deux cohortes est de 39 ans ; l'ancienneté moyenne de la première poussée est de 8 ans.

Le score EDSS moyen est de $2,47 \pm 1,65$ (n=705) dans l'Observatoire et de $2,70 \pm 1,75$ (n=906) dans la cohorte OFSEP. La donnée est manquante pour près de 49% des patients de la cohorte OFSEP.

Parmi les patients inclus, 41,9% des patients de l'Observatoire et 27,4% des patients OFSEP étaient naïfs de traitement de fond avant instauration du traitement par Copaxone. Le dernier traitement de fond avant instauration de Copaxone était un interféron bêta respectivement pour 48,2% et 45,9% des patients, un immunosuppresseur pour 9,5% et 26,7%.

Dans les 24 mois précédant l'inclusion (les données de 18,5% des patients OFSEP sont manquantes) :

- 10,1% des patients de l'Observatoire et 0% des patients OFSEP n'avaient eu aucune poussée,
- 29,3% versus 39,7% avaient eu une poussée,
- 60,6% versus 60,3% des patients avaient eu deux poussées ou plus.

⁷ Réseau de neurologues répartis sur l'ensemble du territoire français et rattachés à 61 centres équipés et utilisateurs d'EDMUS, coordonné à Lyon par le service de Neurologie A de l'Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer (centre coordinateur EDMUS/OFSEP - Pr Sandra Vukusic).

Dans les 12 mois précédant l'inclusion :

- 23,3% des patients de l'Observatoire et 32,1% des patients OFSEP n'avaient eu aucune poussée,
- 42,2% versus 38,6% avaient eu une poussée,
- 34,5% versus 29,2% avaient eu deux poussées ou plus.

La population des patients de la cohorte OFSEP semble correspondre à des formes plus sévères de SEP (score EDSS, nombre de poussées, historique des traitements de fond).

b. Critères d'évaluation

Le temps d'exposition médian a été de 2,42 années pour l'Observatoire et de 1,82 années pour la cohorte OFSEP.

Au cours de l'Observatoire, 459 patients (54%) ont arrêté le traitement au cours des 5 ans de suivi, 44% de ces arrêts sont survenus dans la première année. Dans la cohorte OFSEP, 1093 patients (62%) ont arrêté le traitement,

Au cours du suivi à 5 ans des patients,

- 37,2% des patients de l'Observatoire et 28,9% des patients OFSEP n'ont eu aucune poussée,
- 21,9% versus 22,8% avaient eu une poussée,
- 40,6% versus 48,4% des patients avaient eu deux poussées ou plus.

Le taux annualisé de poussées a été de 0,41 (IC 95% 0,39-0,44) pour l'Observatoire et de 0,52 (IC 95% 0,49-0,55) pour la cohorte OFSEP.

La variation moyenne des scores EDSS a été de 0,37 chez les patients de l'Observatoire (donnée manquante pour 19% des patients) ; 31,9% des patients avait un score EDSS augmenté à 5 ans. Cette donnée était manquante pour 60% des patients de la cohorte OFSEP.

Conclusion

L'analyse comparative des données des patients à l'inclusion a montré que les deux cohortes différaient entre elles notamment en termes de handicap et des traitements de fond antérieurs. Les doublons entre les deux cohortes n'ont pas été identifiés ; les données EDSS manquantes dans la cohorte OFSEP sont nombreuses. L'analyse des différences en termes d'efficacité paraît, de ce fait, difficile. Le recrutement et la prise en charge des patients suivis dans des centres référents, numériquement plus importants dans la cohorte OFSEP rend hasardeuses la comparaison et l'interprétation de ces données.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} décembre 2012 au 30 novembre 2013).

► Les données de tolérance de l'étude post-inscription et des études de suivis des patients inclus dans les études de phase III.^{8,9}

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : Rubriques 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3 (cf. Annexe).

⁸ Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, et al. (2010) Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 16: 342-350.

⁹ Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Muiola L, Leocani L, et al. (2013) Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 19: 1074-1083.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), COPAXONE a fait l'objet de 9 381 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la sclérose en plaques et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 2 juin 2010 et du 6 avril 2011, la place de COPAXONE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions des avis du 2 juin 2010 et du 6 avril 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Ces déficiences peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

► La spécialité COPAXONE est un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► COPAXONE est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COPAXONE reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Annexe

Copaxone 20 mg/ml (AMM nationale) - RCP Octobre 2010	Copaxone 20 mg/ml (Procédure de reconnaissance mutuelle) - RCP 27 mai 2016
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>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 poussées de type récurrente/rémittente caractérisée dans les études cliniques par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des 2 années précédentes. Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap.</p> <p>L'acétate de glatiramère n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.</p> <p>Ce médicament est indiqué chez les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1).</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie de 1 ml) administrés par voie sous-cutanée une fois par jour (voir rubrique 6.6). L'instauration et le renouvellement du traitement par l'acétate de glatiramère doivent être réalisés sous la surveillance d'un neurologue.</p> <p>En l'état actuel des connaissances, la durée de traitement ne peut être précisée.</p> <p>La décision d'un traitement de longue durée sera prise sur la base d'une évaluation clinique personnalisée au cas par cas par le médecin traitant.</p> <p>Utilisation chez l'enfant et l'adolescent:</p> <p>Aucune étude clinique contrôlée, prospective, randomisée ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent.</p> <p>Cependant quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité de COPAXONE chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans traité par 20 mg d'acétate de glatiramère en sous-cutanée tous les jours est comparable à celui observé chez l'adulte.</p> <p>Il n'existe pas assez d'information disponible sur l'utilisation de l'acétate de glatiramère chez l'enfant de moins de 12 ans et par conséquent, l'acétate de glatiramère ne doit pas être utilisé dans cette population.</p> <p>Utilisation chez le sujet âgé:</p> <p>L'acétate de glatiramère n'a pas été étudié chez le sujet âgé.</p> <p>Utilisation chez l'insuffisant rénal:</p> <p>L'acétate de glatiramère n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 4.4)</p> <p>Les patients doivent être formés à la technique d'auto-injection. La première injection doit être réalisée sous la surveillance, pendant au moins 30 minutes, d'un personnel de santé. Un site d'injection différent doit être choisi chaque jour, ce qui réduira les risques d'irritation ou de douleur au site d'injection. Les sites pour auto-injection comprennent l'abdomen, les bras, les hanches et les cuisses.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Copaxone est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) (voir rubrique 5.1 pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie).</p> <p>Copaxone n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie) administrés par voie sous-cutanée une fois par jour.</p> <p><u>L'instauration et le renouvellement du traitement par l'acétate de glatiramère doivent être réalisés sous la surveillance d'un neurologue.</u></p> <p>En l'état actuel des connaissances, la durée de traitement ne peut être précisée.</p> <p>La décision d'un traitement de longue durée sera prise sur la base d'une évaluation clinique personnalisée au cas par cas par le médecin traitant (neurologue).</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Enfants et adolescents : aucune étude clinique contrôlée, prospective, randomisée ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent.</p> <p>Cependant des données publiées limitées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans traité par 20 mg de Copaxone 20 mg/ml par voie sous-cutanée tous les jours est comparable à celui observé chez l'adulte.</p> <p>L'information disponible sur l'utilisation de Copaxone 20 mg/ml chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas suffisante pour recommander son utilisation. Copaxone 20 mg/ml ne doit pas être utilisé dans cette population.</p> <p><u>Patients âgés</u></p> <p>Copaxone 20 mg/ml n'a pas été étudié chez le sujet âgé.</p> <p><u>Patients atteints d'une insuffisance rénale</u></p> <p>Copaxone 20 mg/ml n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 4.4).</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Les patients doivent être formés à la technique d'auto-injection. Ils doivent être surveillés par un professionnel de la santé lors de leur première auto-injection et pendant les 30 minutes qui suivent.</p> <p>Un site d'injection différent doit être choisi chaque jour, ce qui réduira les risques d'irritation ou de douleur au site d'injection. Les sites pour l'auto-injection comprennent l'abdomen, les bras, les hanches et les cuisses.</p>

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'acétate de glatiramère doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Les voies intraveineuse ou intramusculaire ne doivent pas être utilisées.

L'instauration et le suivi du traitement par l'acétate de glatiramère doivent être effectués par un médecin neurologue.

Le médecin traitant doit expliquer au patient que dans les minutes suivant l'injection de l'acétate de glatiramère, une réaction transitoire peut survenir associée à au moins l'un des symptômes suivants: vasodilatation (bouffée vasomotrice), oppression thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément sans autre séquelle. Si un effet indésirable sévère est observé, le patient doit immédiatement arrêter le traitement par l'acétate de glatiramère et contacter son médecin ou un service médical d'urgence. Il conviendra d'instaurer un traitement symptomatique adapté.

Les patients à risque de telles réactions n'ont pu être identifiés. Cependant, la prudence est requise lorsque l'on administre l'acétate de glatiramère à des patients ayant des antécédents de troubles cardiaques. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant le traitement.

Des convulsions et/ou des réactions d'hypersensibilité graves (réactions anaphylactoïdes) ou allergiques (telles que bronchospasme ou urticaire) ont été rarement rapportées.

Dans le cas de réactions graves, un traitement approprié devra être instauré et le traitement par l'acétate de glatiramère devra être suspendu.

Des augmentations de transaminases ont été observées avec ce produit, il conviendra donc d'être vigilant et de contrôler les transaminases au décours du traitement (voir rubrique 4.8).

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont été détectés dans le sérum de patients traités par COPAXONE. Un taux maximal d'anticorps a été observé sous traitement, après 3 à 4 mois en moyenne, puis ce taux a diminué et s'est stabilisé à un niveau légèrement supérieur par rapport à la valeur initiale.

Les études disponibles ne permettent pas de savoir si ces anticorps anti-acétate de glatiramère sont de type neutralisant ou si leur présence pourrait altérer l'efficacité clinique de l'acétate de glatiramère.

Cependant, et contrairement aux interférons bêta, l'efficacité de COPAXONE, dans la SEP de type récurrente/rémittente, n'a pas été démontrée sur la progression du handicap sur 2 ans, ni sur la gravité des poussées.

Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être surveillée tant qu'ils sont traités par l'acétate de glatiramère. Bien que l'existence de dépôt glomérulaire de complexes immuns n'ait pas été démontrée, la possibilité ne peut en être exclue.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Copaxone 20 mg/ml doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Les voies intraveineuse ou intramusculaire ne doivent pas être utilisées.

L'instauration du traitement par Copaxone 20 mg/ml doit être supervisée par un neurologue.

Le médecin doit expliquer au patient que dans les minutes suivant l'injection de Copaxone 20 mg/ml, une réaction peut survenir, associant un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie. La majorité de ces symptômes est généralement transitoire et disparaît spontanément sans séquelle. Si un effet indésirable sévère survient, le patient doit immédiatement arrêter le traitement par Copaxone 20 mg/ml et contacter son médecin ou un service médical d'urgence. Un traitement symptomatique adapté pourra être instauré si nécessaire.

Il n'y a pas de données suggérant qu'une population particulière de patients est plus à risque de présenter de telles réactions. Cependant, la prudence est requise lorsque l'on administre Copaxone 20 mg/ml à des patients ayant des antécédents d'affections cardiaques. Ces patients doivent être suivis régulièrement durant le traitement.

Des convulsions et/ou des réactions anaphylactoïdes ou allergiques ont été rarement rapportées.

Des réactions d'hypersensibilité graves (telles que bronchospasme, anaphylaxie ou urticaire) peuvent rarement se produire. Dans le cas de réactions sévères, un traitement approprié devra être instauré et le traitement par Copaxone 20 mg/ml devra être arrêté.

~~Des augmentations de transaminases ont été observées avec ce produit, il conviendra donc d'être vigilant et de contrôler les transaminases au décours du traitement (voir rubrique 4.8).~~

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont été détectés dans le sérum de patients traités au long cours par Copaxone 20 mg/ml. Les taux maximaux ont été atteints en moyenne après 3 à 4 mois de traitement, puis ces taux ont diminué et se sont stabilisés à un niveau légèrement supérieur à la valeur initiale.

Il n'y a pas de données disponibles suggérant que ces anticorps anti-acétate de glatiramère soient de type neutralisant ou que leur production puisse altérer l'efficacité clinique de Copaxone 20 mg/ml.

~~Cependant, et contrairement aux interférons bêta, l'efficacité de COPAXONE, dans la SEP de type récurrente/rémittente, n'a pas été démontrée sur la progression du handicap sur 2 ans, ni sur la gravité des poussées.~~

Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être surveillée tant qu'ils sont traités par l'acétate de glatiramère. Bien que l'existence de dépôt glomérulaire de complexes immuns n'ait pas été démontrée, cette possibilité ne peut être exclue.

<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Aucune étude d'interactions n'a été menée.</p> <p>Il n'y a pas de données sur une éventuelle interaction avec les interférons bêta. En l'absence de données cliniques, l'association n'est pas recommandée.</p> <p>Une augmentation de l'incidence des réactions aux sites d'injection a été observée chez les patients traités par l'acétate de glatiramère recevant simultanément des corticostéroïdes.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Les interactions entre Copaxone 20 mg/ml et d'autres médicaments n'ont pas été évaluées de façon systématique.</p> <p>Les observations issues des études cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation ne suggèrent pas d'interaction significative entre Copaxone 20 mg/ml et les traitements couramment utilisés chez les patients atteints de sclérose en plaques, y compris lors de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes pendant une durée allant jusqu'à 28 jours.</p> <p>Des études <i>in vitro</i> suggèrent que l'acétate de glatiramère est fortement lié aux protéines plasmatiques, mais - n'est pas déplacé par et ne déplace pas - la phénytoïne ou la carbamazépine. Néanmoins, dans la mesure où Copaxone 20 mg/ml possède théoriquement la capacité d'affecter la distribution des substances se liant aux protéines plasmatiques, l'utilisation concomitante de tels médicaments doit être étroitement surveillée</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Sans objet.</p> <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Dans toutes les études cliniques, des réactions aux sites d'injection ont été fréquemment observées et ont été rapportées par la grande majorité des patients traités par l'acétate de glatiramère. Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients rapportant ces réactions au moins une fois était plus important dans les groupes traités par l'acétate de glatiramère par rapport au groupe placebo (82 % versus 48 %). Les réactions aux sites d'injection les plus fréquemment rapportées sont : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation.</p> <p>Une lipodystrophie localisée au site d'injection a été fréquemment rapportée et les lésions peuvent être irréversibles. Ce risque peut être prévenu en alternant les sites d'injection (voir rubrique 4.2)</p> <p>Des cas de nécrose au site d'injection ont été rarement rapportés.</p> <p>Des réactions immédiates post-injection ont été décrites. Elles comprenaient au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée, palpitation ou tachycardie. Une telle réaction peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection de l'acétate de glatiramère. Au moins un symptôme caractérisant cette réaction immédiate post-injection a été rapporté une fois par au moins 41% des patients recevant l'acétate de glatiramère comparé à 20 % pour les patients du groupe placebo.</p> <p>Tous les effets indésirables, rapportés plus fréquemment chez les patients traités par COPAXONE que chez ceux recevant le placebo, sont présentés dans le tableau suivant. Ces résultats sont issus de 3 études pivots en double aveugle contre placebo, où 269 patients souffrant de sclérose en plaques ont reçu COPAXONE et 271 ont reçu un placebo pendant une durée allant jusqu'à 35 mois.</p> <p>Des effets indésirables rares ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) et très rares ($< 1/10.000$) ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par l'acétate de glatiramère lors d'études cliniques en ouvert ou en pharmacovigilance. Ces effets indésirables comprennent des réactions anaphylactoïdes, des convulsions, des réactions allergiques telles que bronchospasme et urticaire, des modifications de la numération leucocytaire et des taux élevés des enzymes hépatiques.</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.</p> <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Dans toutes les études cliniques, les réactions aux sites d'injection ont été les effets indésirables les plus fréquents et ont été rapportées par une majorité de patients traités par Copaxone 20 mg/ml. Dans les études contrôlées, le pourcentage de patients ayant rapporté ces réactions au moins une fois, était plus important dans les groupes traités par Copaxone 20 mg/ml par rapport au groupe placebo (70 % versus 37 %). Les réactions aux sites d'injection les plus fréquemment rapportées dans les études cliniques et depuis la commercialisation étaient : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation, hypersensibilité et de rares cas de lipoatrophie et de nécrose cutanée.</p> <p>Des réactions immédiates post-injection ont été décrites. Elles comprenaient au moins un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitation ou tachycardie. Une telle réaction peut survenir dans les minutes qui suivent l'injection de Copaxone 20 mg/ml. Au moins un symptôme caractérisant cette réaction immédiate post-injection a été rapporté au moins une fois par 31 % des patients recevant Copaxone 20 mg/ml comparé à 13 % dans le groupe placebo.</p> <p><i>Tous les effets indésirables, rapportés plus fréquemment chez les patients traités par Copaxone 20 mg/ml que chez ceux recevant le placebo, sont présentés dans le tableau ci-après. Ces résultats sont issus de 4 essais pivots en double aveugle contre placebo, au cours desquels 512 patients ont reçu Copaxone 20 mg/ml et 509 ont reçu un placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois. Trois essais portant sur la SEP (sclérose en plaques) de type récurrente/rémittente (SEP- RR) ont inclus un total de 269 patients traités par Copaxone 20 mg/ml et 271 patients ayant reçu le placebo, pendant une durée allant jusqu'à 35 mois. Le quatrième essai, réalisé chez des patients qui avaient présenté un premier évènement clinique et qui étaient considérés comme présentant un risque élevé de développer une SEP cliniquement définie, incluait 243 patients traités par Copaxone 20 mg/ml et 238 patients ayant reçu le placebo pendant une durée allant jusqu'à 36 mois.</i></p>

Systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Classes de systèmes d'organes (CSO)	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
<i>Infections et infestations</i>		Herpès, candidose vaginale		Infections et infestations	Infection, grippe	Bronchite, gastro-entérite, infection à Herpès Simplex, otite moyenne, rhinite, abcès dentaire, candidose vaginale*	Abcès, cellulite, furoncle, zona, pyélonéphrite
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</i>		Néoplasme cutané bénin		Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Tumeur cutanée bénigne, tumeur	Cancer cutané.
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		Lymphadénopathie		Affections hématologiques et du système lymphatique		Lymphadénopathie*	Leucocytose, leucopénie, splénomégalie, thrombocytopénie, anomalies morphologiques des lymphocytes
<i>Affections du système immunitaire</i>				Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Gain de poids		Affections endocriniennes			Goitre, hyperthyroïdie
<i>Affections psychiatriques</i>	<i>Anxiété</i>	<i>Nervosité</i>		Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, prise de poids*	Intolérance à l'alcool, goutte, hyperlipidémie, hypernatrémie, diminution de la ferritine sérique
<i>Affections du système nerveux</i>		Syncope, tremblements		Affections psychiatriques	Anxiété*, dépression	Nervosité	Rêves anormaux, état confusionnel, état euphorique, hallucination, hostilité, manie, trouble de la personnalité, tentative de suicide
<i>Affections oculaires</i>		Troubles visuels		Affections du système nerveux	Céphalées	Dysgueusie, hypertension, migraine, trouble de l'élocution, syncope, tremblements*	Syndrome du canal carpien, trouble cognitif, convulsions, dysgraphie, dyslexie, dystonie, trouble moteur, myoclonie, névrite, blocage neuromusculaire, nystagmus, paralysie,

							paralysie du nerf sciatique, stupeur, déficit du champ visuel
<i>Affections cardiaques</i>	Palpitations	Tachycardie			Affections oculaires	Diplopie, affection oculaire*	Cataracte, lésion de la cornée, sécheresse oculaire, hémorragie oculaire, ptosis, mydriase, atrophie optique
<i>Affections vasculaires</i>	Vasodilatation				Affections de l'oreille et du labyrinthe	Affection de l'oreille	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Dyspnée				Affections cardiaques	Palpitations*, tachycardie*	Extrasystoles, bradycardie sinusale, tachycardie paroxystique
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées	Vomissements			Affections vasculaires	Vasodilatation*	Varice
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Rash, sueurs				Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée*	Toux, rhinite saisonnière
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Douleur thoracique, réaction site injection, douleur	Frissons, œdème visage, œdème			Affections gastro-intestinales	Nausées*	Affection ano-rectale, constipation, caries dentaires, dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale, vomissements*
					Affections hépatobiliaires		Anomalies de la fonction hépatique
					Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée*	Ecchymose, hyperhidrose, prurit, affection cutanée*, urticaire
					Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, dorsalgie*	Cervicalgie
					Affections du rein et des voies urinaires		Miction impérieuse, pollakiurie, rétention urinaire
							Hématurie, néphrolithiase, affection du tractus urinaire, anomalie des urines

	Affections liées à la grossesse, au puerpérium et à la période péri-natale			Avortement
	Affections des organes de reproduction et du sein			Engorgement mammaire, dysfonctionnement érectile, prolapsus pelvien, priapisme, affections prostatiques, frottis vaginal anormal, affections testiculaires, hémorragie vaginale, affection vulvo-vaginale
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, douleur thoracique*, réaction s au site d'injection*\$, douleur*	Frissons*, œdème de la face *, atrophie au site d'injection ♣, réaction locale*, œdème périphérique, œdème, fièvre	Kyste, sensation de « gueule de bois », hypothermie, réaction immédiate post-injection, inflammation, nécrose au site d'injection, affection des muqueuses
	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Syndrome post-vaccinal

* Incidence supérieure de plus de 2 % (>2/100) dans le groupe traité par Copaxone par rapport au groupe placebo. La différence d'incidence des effets indésirables sans le symbole * est inférieure ou égale à 2 % entre le groupe traité par Copaxone et le groupe placebo.

§ Le terme « réactions au site d'injection » (différents types) reprend tous les effets indésirables survenant au site d'injection, à l'exception de l'atrophie au site d'injection et de la nécrose au site d'injection, qui sont présentées séparément dans le tableau.

♣ Comprend des termes qui correspondent à une lipoatrophie localisée aux sites d'injection.

Dans le quatrième essai mentionné ci-dessus, une phase de traitement en ouvert a suivi la phase contrôlée (voir la rubrique 5.1). Aucune modification du profil de sécurité connu de Copaxone 20 mg/ml n'a été observée pendant la période d'extension en ouvert allant jusqu'à 5 ans.

Les réactions suivantes ont été rapportées chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par Copaxone 20 mg/ml dans des études cliniques non contrôlées et depuis la commercialisation : réaction d'hypersensibilité (incluant de rares cas d'anaphylaxie, > 1/10000, < 1/1000).

[...]

<p>4.9. Surdosage</p> <p>Quelques cas de surdosage avec l'acétate de glatiramère (jusqu'à 80 mg) ont été rapportés. Les effets indésirables éventuellement observés sont déjà mentionnés dans la rubrique 4.8.</p> <p>Il n'existe pas de données cliniques pour des doses supérieures à 80 mg d'acétate de glatiramère.</p> <p>En cas de surdosage, le patient doit être suivi et un traitement symptomatique doit être instauré.</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>Quelques cas de surdosage avec Copaxone (jusqu'à 300 mg d'acétate de glatiramère) ont été rapportés. Ces cas n'ont été associés à aucun effet indésirable autre que ceux mentionnés dans la rubrique 4.8.</p> <p>Il n'existe pas de données cliniques pour des doses supérieures à 80 mg d'acétate de glatiramère.</p> <p>En cas de surdosage, le patient doit être suivi et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Groupe pharmacothérapeutique: AUTRES CYTOKINES ET IMMUNOMODULATEURS,</p> <p>Code ATC: L03AX13.</p> <p>L'acétate de glatiramère est un agent immunomodulateur. Chez l'animal, il a été montré que cette molécule était efficace dans la guérison, la prévention et la réduction de l'intensité des formes aiguës et rémittentes d'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le primate (singe Rhésus et babouin). Le suivi de l'IRM cérébrale a montré la réduction de la formation de nouvelles lésions (à la fois en séquences pondérées T1 ou T2) deux mois après le début du traitement.</p> <p>Un total de 269 patients ont été traités par l'acétate de glatiramère dans trois études cliniques contrôlées. La première était une étude d'une durée de deux ans sur 50 patients (l'acétate de glatiramère 20 mg n = 25, placebo n = 25) ayant reçu un diagnostic de SEP récurrente/rémittente selon les critères standard de l'époque avec au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des deux années précédentes. La deuxième étude a appliqué les mêmes critères d'inclusion et comprenait 251 patients traités pendant au moins 2 ans (l'acétate de glatiramère 20 mg n = 125, placebo n = 126).</p> <p>La troisième, une étude de 9 mois comprenant 239 patients (acétate de glatiramère 20 mg n = 119, placebo n = 120) avait les mêmes critères d'inclusion que la première et la seconde étude avec le critère supplémentaire suivant : les patients devaient avoir au moins une lésion rehaussée au gadolinium sur l'IRM de screening.</p> <p>L'acétate de glatiramère a un effet statistiquement significatif sur la diminution du nombre de poussées après deux ans de traitement contre placebo (diminution d'environ 30 % du nombre moyen de poussées <i>versus</i> placebo soit une différence de 0,5 poussées sur deux ans). Cet effet est confirmé par une diminution d'environ 30 % des principaux paramètres de suivi des lésions en IRM.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs. Immunostimulants</p> <p>Code ATC : L03AX13</p> <p>Le(s) mécanisme(s) d'action de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de SEP n'est (ne sont) pas entièrement élucidé(s). On suppose cependant, que l'acétate de glatiramère exercerait un effet modulateur sur les processus immunologiques, que l'on considère aujourd'hui comme étant responsables de la pathogenèse de la SEP. Cette hypothèse repose sur les résultats d'études menées pour explorer la pathogenèse de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Cette affection qui peut être provoquée chez plusieurs espèces animales par immunisation contre des substances dérivées du système nerveux central contenant de la myéline, est souvent utilisée comme modèle animal expérimental de la SEP. Les études chez l'animal et chez les patients atteints de SEP suggèrent que l'administration d'acétate de glatiramère induit et active des lymphocytes T suppresseurs spécifiques en périphérie.</p> <p>▪ SEP-RR :</p> <p>Un total de 269 patients ont été traités par Copaxone 20 mg/ml dans trois études cliniques contrôlées. La première était une étude d'une durée de deux ans chez 50 patients (acétate de glatiramère n = 25, placebo n = 25) avec un diagnostic de SEP de type récurrente/rémittente, établi selon les critères standards de l'époque et qui avaient donc eu au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques (aggravations) au cours des deux années précédentes. Dans la seconde étude, les critères d'inclusion étaient identiques et 251 patients ont été inclus et traités pendant une durée allant jusqu'à 35 mois (acétate de glatiramère 20 mg n = 125, placebo n = 126). La troisième étude d'une durée de 9 mois, a porté sur 239 patients (acétate de glatiramère 20 mg n = 119, placebo n = 120) et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des deux premières études avec un critère additionnel : les patients devaient avoir au moins une lésion rehaussée par le gadolinium sur l'IRM de screening.</p> <p>Dans les études cliniques chez les patients atteints de SEP traités par Copaxone 20 mg/ml il y a eu une réduction importante du nombre de poussées par rapport au placebo.</p> <p>Dans l'étude contrôlée la plus large, le taux de poussées a été réduit de 32 %, de 1,98 sous placebo à 1,34 sous acétate de glatiramère.</p> <p>Les données d'exposition sont disponibles jusqu'à douze ans chez 103 patients traités par Copaxone 20 mg/ml.</p>

Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap chez les patients atteints de sclérose en plaques évoluant par poussée.

Il n'a pas été démontré qu'un traitement par l'acétate de glatiramère ait un effet bénéfique sur la durée ou la gravité des poussées.

Actuellement, il n'y a pas de données démontrant l'intérêt de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme d'emblée, ou secondairement progressive.

Événement unique démyélinisant évocateur d'une sclérose en plaques:

Un essai clinique contrôlé sous placebo incluant 481 patients (COPAXONE n=243, placebo n=238) ayant présenté un événement clinique isolé bien défini avec une manifestation neurologique monofocale et des résultats d'IRM hautement évocateurs d'une sclérose en plaques (au moins deux lésions cérébrales au-dessus de 6 mm de diamètre sur l'IRM en T2). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue.

Lors de la phase contrôlée contre placebo sur une période de 3 ans, COPAXONE a permis de retarder, de façon statistiquement significative et cliniquement confirmée, l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie (SEPCD) en accord avec les critères de Poser; ceci correspond à une réduction du risque de 45 % (hasard ratio = 0,55, intervalle de confiance à 95 %: 0,40-0,77, p < 0,0005). Une sclérose en plaques cliniquement définie est survenue chez 43 % des patients traités par placebo contre 25 % des patients traités par COPAXONE.

Un effet favorable de COPAXONE contre placebo a aussi été démontré sur 2 paramètres secondaires en IRM: le nombre de nouvelles lésions T2 et le volume des lésions T2.

Une analyse post-hoc a été faite sur des patients avec différentes caractéristiques de base permettant d'identifier une population à haut risque de développer une seconde poussée de SEP. Chez les sujets présentant à l'IRM au moins une lésion en T1 prenant le gadolinium et 9 lésions ou plus en T2, 50 % du groupe placebo *versus* 28 % du groupe COPAXONE ont converti en une SEP cliniquement définie au bout de 2,4 ans. Chez les sujets présentant 9 lésions ou plus en T2, 45 % du groupe placebo *versus* 26 % du groupe COPAXONE ont converti en une SEP cliniquement définie au bout de 2,4 ans. Cependant, l'impact d'un traitement précoce avec COPAXONE sur l'évolution à long terme de la maladie n'est pas connu même dans ces sous-groupes à haut risque car l'étude a été conçue principalement pour évaluer la durée d'apparition d'un second événement démyélinisant.

Dans tous les cas, le traitement ne devrait être envisagé que pour les patients classés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie (critères de McDonald révisés en 2005).

a) Les patients monosymptomatiques sont considérés à haut risque sur les critères IRM suivants:

Critères de dissémination dans l'espace

Mise en évidence d'au moins trois des critères suivants:

- Au moins une lésion Gd+ en T1 ou 9 lésions hyperintenses en T2 (en l'absence de lésion Gd+)
- Au moins une lésion infratentorielle
- Au moins une lésion juxta-corticale
- Au moins 3 lésions périventriculaires

Copaxone 20 mg/ml a également montré des effets bénéfiques *versus* placebo sur des paramètres d'IRM pertinents dans la SEP de type récurrente/rémittente.

Il n'a cependant pas été démontré d'effet bénéfique de Copaxone 20 mg/ml sur la progression du handicap chez les patients atteints de SEP de type récurrente/rémittente.

Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de Copaxone 20 mg/ml sur la durée ou la gravité des poussées.

Actuellement, il n'existe pas de données démontrant l'intérêt de Copaxone 20 mg/ml chez les patients atteints de sclérose en plaques de formes primaire progressive ou secondairement progressive.

- Événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques :

Un essai clinique contrôlé *versus* placebo a été réalisé chez 481 patients (Copaxone 20 mg/ml n = 243, placebo n = 238) ayant présenté un événement clinique bien défini, isolé avec une manifestation neurologique monofocale et des résultats d'IRM hautement évocateurs d'une sclérose en plaques (au moins deux lésions cérébrales au-dessus de 6 mm de diamètre sur l'IRM en T2). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue. La phase contrôlée *versus* placebo a été suivie par une phase de traitement en ouvert. Les patients ayant présenté des symptômes de SEP ou ayant été asymptomatiques pendant trois ans, quel que soit l'événement survenu en premier, ont reçu le traitement médicamenteux actif dans la phase d'extension en ouvert pendant une période supplémentaire de deux ans, sans excéder une durée totale maximale de traitement de 5 ans. Sur les 243 patients initialement randomisés dans le groupe Copaxone 20 mg/ml, 198 ont poursuivi le traitement par Copaxone 20 mg/ml dans la phase en ouvert. Sur les 238 patients initialement randomisés dans le groupe placebo, 211 ont ensuite été traités par Copaxone 20 mg/ml dans la phase en ouvert.

Lors de la phase contrôlée *versus* placebo sur une période de 3 ans, Copaxone 20 mg/ml a permis de retarder, de façon statistiquement significative et cliniquement confirmée, l'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement définie (SEPCD) en accord avec les critères de Poser, ceci correspondant à une réduction du risque de 45 % (hasard ratio = 0,55, IC à 95 %, 0,40-0,77, p=0,0005). Le taux de patients ayant évolué vers une SEP cliniquement définie était de 43 % dans le groupe placebo *versus* 25 % dans le groupe acétate de glatiramère. L'effet bénéfique de Copaxone 20 mg/ml *versus* placebo a aussi été démontré sur deux critères secondaires à l'IRM : le nombre de nouvelles lésions T2 et le volume des lésions T2.

Une analyse *post-hoc* a été faite chez des patients ayant des caractéristiques différentes à l'inclusion pour identifier une population présentant un risque élevé de développer une seconde poussée de SEP. Chez les sujets présentant à l'IRM au moins une lésion en T1 prenant le gadolinium et 9 lésions ou plus en T2, 50 % des patients du groupe placebo *versus* 28 % dans le groupe Copaxone ont évolué vers une SEP cliniquement définie au bout de 2,4 ans. Chez les sujets présentant 9 lésions ou plus en T2 à l'inclusion, le taux de conversion en une SEP cliniquement définie était de 45 % dans le groupe placebo *versus* 26 % dans le groupe Copaxone 20 mg/ml au bout de 2,4 ans. Cependant, l'impact d'un traitement précoce avec Copaxone 20 mg/ml sur l'évolution à long terme de la maladie n'est pas connu même dans ces sous-groupes présentant un risque élevé, car l'étude était conçue principalement pour évaluer le délai d'apparition d'un second événement clinique. Dans tous les cas, le traitement ne devrait être envisagé que pour les patients classés à haut risque.

Note: Une lésion médullaire peut être considérée comme équivalente à une lésion infratentorielle. Une lésion médullaire rehaussée par le Gd peut être considérée comme une lésion encéphalique rehaussée par le Gd. La lésion médullaire peut aussi être utilisée pour atteindre le nombre nécessaire de lésions T2 encéphaliques.

Critères de dissémination dans le temps

Deux manières de déterminer la dissémination dans le temps:

1. Détection d'une lésion Gd au moins 3 mois après le début de l'évènement clinique initial, si la lésion ne correspond pas à l'évènement initial.
2. Détection d'une lésion nouvelle en T2 apparue à tout moment après une IRM de référence réalisée au moins 30 jours après l'évènement clinique initial.

b) Chez les patients polysymptomatiques (au moins deux localisations cliniques), seuls les critères de dissémination dans le temps sont requis.

L'effet démontré dans la phase contrôlée versus placebo s'est maintenu dans la période de suivi à long terme, allant jusqu'à 5 ans. Le temps de progression entre le premier évènement clinique et la SEP cliniquement définie a été plus long dans le groupe où le traitement par Copaxone 20 mg/ml a été instauré tôt par rapport au groupe ayant reçu le traitement plus tardivement, reflétant une réduction du risque de 41 % avec le traitement précoce versus le traitement retardé (hasard ratio = 0,59, IC à 95 %, 0,44-0,80, $p=0,0005$). La proportion de sujets ayant progressé dans le groupe de traitement retardé était plus élevée (49,6 %) que dans le groupe de traitement précoce (32,9 %).

Un effet constant, en faveur d'un traitement précoce plutôt que d'un traitement retardé, a été montré sur le nombre annualisé de lésions sur l'ensemble de la période d'étude à la fois pour les nouvelles lésions T1 rehaussées par le Gd (réduction de 54 % ; $p<0,0001$), les nouvelles lésions T2 (réduction de 42 % ; $p<0,0001$), et les nouvelles lésions T1 hypo-intenses (réduction de 52 % ; $p<0,0001$). Un effet en faveur du traitement précoce a également été observé sur les réductions du nombre total de nouvelles lésions T1 rehaussées par le Gd (réduction de 46 % ; $p<0,001$), le volume de lésions T1 rehaussées par le Gd (différence moyenne de -0,06 ml ; $p<0,001$), ainsi que le nombre total de nouvelles lésions T1 hypo-intenses (réduction de 46 % ; $p<0,001$) mesurées sur la totalité de la période de l'étude.

Aucune différence appréciable entre les cohortes de traitement précoce et de traitement retardé n'a été observée au niveau du volume des lésions T1 hypo-intenses ou de l'atrophie cérébrale pendant 5 ans. Cependant, l'analyse de l'atrophie cérébrale au moyen de la dernière valeur observée (ajustée en fonction de l'exposition au traitement) a montré une réduction en faveur du traitement précoce par AG (la différence moyenne de pourcentage de changement du volume cérébral était de 0,28 % ; $p=0,0209$).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude de pharmacocinétique chez les patients traités par 20 mg d'acétate de glatiramère n'a été réalisée.

Les taux sériques de l'acétate de glatiramère ou de ses métabolites chez le volontaire sain après administration d'une prise quotidienne de 60 mg d'acétate de glatiramère par voie sous-cutanée sont faibles ou non détectables.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de sécurité, de toxicité par doses répétées, de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité ou de carcinogénicité. Mais, par manque de données pharmacocinétiques chez l'homme, la correspondance entre l'exposition chez l'homme et chez l'animal ne peut être établie.

Des dépôts de complexes immuns dans les glomérules rénaux ont été rapportés chez un petit nombre de rats et de singes traités pendant au moins 6 mois. Dans une étude d'une durée de 2 ans chez le rat, il n'a pas été observé de dépôt de complexes immuns dans les glomérules rénaux.

Une réaction anaphylactique a été rapportée après administration à des animaux sensibilisés (cobaye et souris). La pertinence de la transposition de ces résultats chez l'homme est inconnue.

Une réaction locale inflammatoire aux sites d'injection après administration répétée a été observée fréquemment chez l'animal, après injection sous-cutanée.

Le pouvoir neutralisant des anticorps anti-copaxone présents chez les animaux traités n'a pas été évalué.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients.

Les données *in vitro* et les données limitées provenant de volontaires sains indiquent qu'après l'administration sous-cutanée d'acétate de glatiramère, la substance active est facilement absorbée, et qu'une grande partie de la dose est rapidement dégradée en fragments plus petits, dès le tissu sous-cutané.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études de sécurité, de toxicité en administration répétée, de toxicité sur la reproduction, de génotoxicité ou de carcinogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme autre que ceux inclus dans les autres rubriques du RCP. En raison de l'absence de données pharmacocinétiques chez l'Homme, la correspondance entre l'exposition chez l'Homme et celle chez l'animal ne peut être établie.

Un dépôt de complexe immun dans les glomérules rénaux a été rapporté chez un petit nombre de rats et de singes traités pendant au moins 6 mois. Dans une étude d'une durée de 2 ans chez le rat, il n'a pas été observé de dépôt de complexes immuns dans les glomérules rénaux.

Une réaction anaphylactique a été rapportée après administration à des animaux sensibilisés (cobaye et souris). La pertinence de ces résultats pour l'Homme est inconnue.

Une toxicité au site d'injection après administration répétée a été observée fréquemment chez l'animal.

~~Le pouvoir neutralisant des anticorps anti-copaxone présents chez les animaux traités n'a pas été évalué.~~