



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 avril 2011

COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable, seringue pré-remplie, B/28
CIP : 363 840-1

SANOFI-AVENTIS FRANCE

Acétate de glatiramère

Code ATC : L03AX13

Liste I

Médicament d'exception

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM et rectificatifs (procédure nationale) : 26 mars 2004, 18 octobre 2010 (EI)

Motif de la demande : Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie"

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Acétate de glatiramère

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 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.

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

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.

1.3. Propriétés pharmacodynamiques

Événement unique démyélinisant évocateur d'une sclérose en plaques:

[...]

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 2005¹).

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

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 :

- 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.
- 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.

1 Polman CH et al. Diagnostic Criteria for multiple Sclerosis : 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005;58:840-6.

1.4. Posologie

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.

L'instauration 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.

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.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent:

Aucune étude clinique contrôlée, prospective, randomisée ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent.

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.

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.

Utilisation chez le sujet âgé:

L'acétate de glatiramère n'a pas été étudié chez le sujet âgé.

Utilisation chez l'insuffisant rénal:

L'acétate de glatiramère n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal.

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.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (OMS, 2011)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L03	Immunostimulants
L03A	Immunostimulants
L03AX	Autres immunostimulants
L03AX13	Glatiramère acétate

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Interférons β -1b - BETAFERON, EXTAVIA (Extension d'indication : 01/06/2006)

Interférons β -1a - AVONEX (Extension d'indication : 07/05/2002)

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier déposé comporte les résultats de l'étude PreCISe comparative *versus* placebo réalisée chez des patients ayant présenté un premier événement démyélinisant évocateur d'une sclérose en plaques.

3.1.1 Étude PreCISe - acétate de glatiramère versus placebo

L'étude PreCISe¹ de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'acétate de glatiramère 20 mg sc par jour à celles du placebo chez des patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, monofocal datant de moins de 90 jours et des lésions cérébrales (au moins 2 lésions cérébrales de diamètre \geq 6 mm à l'IRM en T2) compatibles avec une SEP.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité était le délai d'apparition d'une sclérose en plaque cliniquement définie (SEPCD) selon les critères de Poser² à 3 ans. Un amendement au protocole prévoyait une analyse intermédiaire à 80% d'exposition.

Parmi les critères secondaires, le pourcentage de patients ayant développé une SEPCD a été évalué.

481 patients, d'âge moyen 31 ans, ont été randomisés : acétate de glatiramère (n=243), placebo (n=238). 44% des patients avaient au moins une lésion Gd+ en T1 et 84% avaient au moins 9 lésions en T2. Les corticoïdes avaient été utilisés pour une première poussée chez 64% des patients.

La durée d'exposition moyenne au traitement était d'environ 20 mois à la date de l'analyse intermédiaire des données ; le pourcentage de patients ayant complété la période contrôlée de 3 ans était de 13% dans le groupe placebo et de 16% dans le groupe acétate de glatiramère.

L'estimation Kaplan-Meier du délai d'apparition d'une SEPCD a été prolongée de 386 jours en moyenne sous COPAXONE (722 jours) par rapport au placebo (336 jours) chez 25% des patients (HR = 0,55, IC 95% [0,40 ; 0,77]). La réduction du risque relatif de survenue d'une SEPCD a été de 45%.

Le pourcentage de patients ayant développé une SEPCD a été de 42,9% dans le groupe placebo et de 24,7% dans le groupe acétate de glatiramère.

Une analyse post-hoc en sous-groupes des patients à haut risque de développer une SEPCD (patient ayant à l'IRM au moins une lésion réhaussée par le Gadolinium en T1 et au moins 9 lésions en T2) a été réalisée. Le pourcentage de patients ayant développé une SEPCD a été de 28% dans le groupe acétate de glatiramère (n=92) et de 50% dans le groupe placebo (n=101) à 2,4 ans.

62 patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle : 16% des patients (39/243) sous acétate de glatiramère, 9,7% des patients (23/238) sous placebo. Les motifs d'arrêt les plus fréquents ont été : sous acétate de glatiramère (décision du patient 15, événement indésirable 14) sous placebo (décision du patient 12, événement indésirable 4).

Données de tolérance

L'exposition au traitement n'a pas dépassé 2 ans chez 54% des patients du groupe COPAXONE et chez 63% des patients du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection (56% des patients du groupe acétate de glatiramère versus 24% du groupe placebo) et des réactions immédiates post-injection (19% versus 5% des patients).

Parmi les autres événements indésirables rapportés on peut citer : céphalées (19,8% vs 17,7%), infections (12,8% vs 10,1%), vasodilatation périphérique (11,5% vs 2,9%), dyspnée (7,4% vs 1,3%), douleurs dorsales (10,3 vs 7,1%), douleurs thoraciques (6,6% vs 1,7%), nausées (6,6% vs 4,2%),

1 Comi G et col. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;374:1503-11.

2 Poser et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocol. Ann Neurol 1983;13:227-31.

vomissement (5,8% vs 2,1%), lymphadénopathie (5,3 vs 0,4%), syndrome pseudo-grippal (4,1% vs 0,8%), prurit (3,7% vs 1,3%) et érythème (3,7% vs 1,3%). Au moins un événement sévère a été rapporté chez 5,0% des patients du groupe COPAXONE et 8,2% du groupe placebo.

3.2. Tolérance - Données de post-commercialisation US

Les effets indésirables les plus fréquents de l'acétate de glatiramère sont des réactions au site d'injection. Des réactions post-injection immédiates sont fréquentes, le plus souvent transitoires. Des effets indésirables plus sévères, lipodystrophie et lymphoadénopathie, peuvent être observés.

La première autorisation de mise sur le marché de Copaxone date de 1996 (Israël et USA). Les données des trois études pivots réalisées dans la SEP-RR ont été recueillies chez 269 patients sous Copaxone et 271 patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquent a été une réaction au site d'injection (82,5% versus 48% sous placebo). Des réactions post-injection immédiates ont été rapportées chez 41% des patients (versus 20% sous placebo).

Copaxone est actuellement enregistré dans 32 pays. Les données de tolérance acquises au cours des essais cliniques et le rapport de synthèse des données de pharmacovigilance de Copaxone couvrant la période du 1er décembre 2001 au 30 novembre 2007 confirment le profil de sécurité connu du produit. Aucune modification du résumé des caractéristiques du produit n'a été requise. Aucune nouvelle recommandation de surveillance particulière clinique ou biologique n'a été préconisée.

Au 31 août 2009, plus de 162 000 patients ont été exposés, représentant plus de 929 400 patient-années.

3.3. Conclusion

Une étude (PreCISE) randomisée, double-aveugle a comparé l'efficacité de l'acétate de glatiramère 20 mg sc par jour à celle du placebo chez des patients ayant eu un premier événement démyélinisant monofocal datant de moins de 90 jours et des lésions cérébrales compatibles avec une SEP. Les données sont celles d'une analyse intermédiaire alors que la durée d'exposition moyenne au traitement était d'environ 20 mois et le pourcentage de patients ayant complété la période contrôlée de 3 ans était de 13% dans le groupe placebo et de 16% dans le groupe acétate de glatiramère.

Le délai de survenue d'une sclérose en plaque cliniquement définie (SEPCD) a été prolongée en moyenne de 386 jours avec COPAXONE (722 jours) par rapport au placebo (336 jours) : HR = 0,55, IC 95% [0,40 ; 0,77]. Ce délai n'a pu être calculé que chez 25% des patients de chacun des groupes traités puisque moins de 50% des patients avaient développé une SEPCD au moment de l'analyse. La réduction du risque relatif de survenue d'une SEPCD a été de 45% chez ces patients.

Le pourcentage de patients ayant développé une SEPCD a été de 42,9% dans le groupe placebo et de 24,7% dans le groupe acétate de glatiramère. Dans le sous-groupe des patients à haut risque de développer une SEPCD (au moins une lésion réhaussée par le Gadolinium en T1 et au moins 9 lésions en T2 à l'IRM), ces pourcentages ont été de 50% versus 28% à 2,4 ans.

Les événements indésirables plus fréquemment rapportés avec l'acétate de glatiramère ont été : réactions au site d'injection (56% avec acétate de glatiramère versus 24% avec placebo), réactions immédiates post-injection (19% versus 5% des patients, incluant vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée, palpitation ou tachycardie), vomissement (5,8% vs 2,1%), lymphadénopathie (5,3 vs 0,4%), syndrome pseudo-grippal (4,1% vs 0,8%).

L'acétate de glatiramère n'a pas été comparé à l'interféron β dans cette indication.

L'impact du traitement précoce par COPAXONE sur la progression du handicap et l'évolution à long terme de la maladie est inconnu.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

COPAXONE est un traitement à visée préventive des poussées de SEP.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité à court terme dans l'extension d'indication est modeste. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à déterminer.

L'interféron β est aussi 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.

Intérêt de santé publique

La SEP constitue un fardeau modéré en termes de santé publique. Celui des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant est faible en raison de leur nombre plus restreint.

L'amélioration de la prise en charge de la SEP constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004).

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport au traitement disponible.

Au vu des données disponibles, la taille de l'impact de la spécialité COPAXONE sur la morbidité (délai d'apparition d'une SEPCD) est faible. Les effets à long terme du traitement par COPAXONE ne sont pas connus. Au total, il n'est pas attendu d'impact populationnel de cette spécialité en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport au traitement disponible.

La spécialité COPAXONE ne devrait donc pas être en mesure d'apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

COPAXONE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

On distingue trois principaux types évolutifs de sclérose en plaques: récurrent-rémittent (SEP-RR), secondairement progressif et progressif d'emblée.

Le début de la maladie se fait sous la forme d'une poussée et d'une rémission dans 85% des cas environ (formes à début rémittent) et sur un mode progressif d'emblée avec ou sans poussées surajoutées, mais sans phase récurrente-rémittente dans les autres cas (15%). Dans les formes à début rémittent, la deuxième poussée survient dans les deux premières années chez 50% des patients. La médiane de délai de survenue de la progression secondaire après un début rémittent est estimée entre 15 et 19 ans selon les séries

La forme dite "agressive" désigne la sclérose en plaques qui conduit rapidement à un handicap. Elle peut être caractérisée par une fréquence élevée de poussées (au moins 2 poussées avec séquelles) ou une progression de 2 points d'EDSS, dans les 12 mois précédents.

Le traitement par interféron est le traitement de fond de première intention dans la SEP-RR. L'acétate de glatiramère est aussi indiqué chez ces patients. Ces médicaments n'ont pas démontré qu'ils avaient

un effet bénéfique sur la progression du handicap à long terme. Leurs profils de tolérance sont différents.

L'interféron β -1b et l'interféron β -1a IM sont indiqués chez les patients ayant un premier événement démyélinisant et considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques (SEP) cliniquement définie. L'acétate de glatiramère est une alternative thérapeutique à ces traitements dans cette indication.

Aucun de ces médicaments n'a l'autorisation de mise sur le marché dans les formes primitivement progressives.

4.4. Population cible¹

La population cible de COPAXONE dans cette indication est représentée par les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

L'incidence de la sclérose en plaque est estimée à 2000 nouveaux cas par an² dont 80 à 85% présentent une forme rémittente de la maladie. A partir de ces données, une estimation maximale de la population susceptible de recevoir COPAXONE dans cette indication est de 1 700 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription 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'extension d'indication à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

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.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

1 Livre blanc de la Sclérose en plaques - Comité de Pilotage des Etats Généraux de la Sclérose en plaques - Avril 2006

2 "Sclérose en plaque", DGS/GTND0, 13/03/2003.