

COPAXONE 20 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION (AOUT 2004)

INTRODUCTION

Les 25 Janvier 2002 et 26 mars 2004, des Autorisations de Mise sur le Marché ont été respectivement octroyées au laboratoire Teva Pharma pour les spécialités pharmaceutiques Copaxone[®] 20 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable, et Copaxone[®] 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie. Il s'agit d'un agent immunomodulateur dont le principe actif, l'acétate de glatiramère, est un mélange complexe de polypeptides de synthèse.

Copaxone[®] est indiquée « pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (c'est-à-dire qui peuvent marcher seuls) atteints de sclérose en plaques (SEP) évoluant par poussée de type récurrente/rémittente caractérisée par au moins deux poussées récurrentes avec atteinte 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 ». Copaxone[®], qui a le statut de médicament d'exception, doit être prescrit et renouvelé par un spécialiste en neurologie.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Le principe actif de ces spécialités, l'acétate de glatiramère, est un mélange complexe de polypeptides de synthèse de séquence et de taille aléatoires. Le poids moléculaire moyen des polypeptides obtenus se situe entre 5 000 et 9 000 Da.

La reproductibilité et la stabilité du produit n'ont pu être appréciées conformément aux standards habituels. En effet, la substance responsable de l'activité n'est pas clairement définie, mais la méthode de préparation du produit, sa validation et les contrôles sont bien décrits.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de toxicité (dose unique, dose répétée), de génotoxicité, de carcinogénicité et de reproduction. Cependant toutes ces études sont à interpréter avec réserve car en l'absence de méthode de dosage satisfaisante, il n'a pas été possible d'évaluer l'exposition systémique des animaux testés. Il n'y a en effet pas eu de toxicocinétique réalisée en raison de l'impossibilité de mise au point d'une technique de dosage fiable avec ce produit.

Des anticorps anti-acétate de glatiramère ont été identifiés chez tous les animaux quelle que soit la dose administrée, mais aucune information sur le pouvoir neutralisant des anticorps n'est disponible. Aucun organe cible n'a été mis en évidence.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Le profil pharmacodynamique de l'acétate de glatiramère a été étudié à partir du modèle d'encéphalomyélite aiguë allergique expérimentale, reconnu comme se rapprochant le plus de la SEP.

Il semble que l'acétate de glatiramère ne présente pas d'activité immunosuppressive.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Recherche de dose

La dose de 20 mg par jour par voie sous-cutanée a été sélectionnée de manière empirique à partir des premières études cliniques non contrôlées rassemblant 46 patients atteints de différentes formes de SEP et chez lesquelles des doses allant de 2 mg par semaine par voie intra-musculaire à 30 mg par jour par voie sous-cutanée ont été utilisées.

4.2 Efficacité

Etudes pivot

L'efficacité du produit a été évaluée à partir de deux études pivot :

- Une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo a été réalisée durant 24 mois chez 251 patients atteints de SEP de forme récurrente/rémittente. Le critère principal de jugement était le nombre moyen de poussées par patient : on a observé 1,19 poussées par patient sur 2 ans dans le groupe traité contre 1,68 dans le groupe placebo, soit une diminution de 29% du nombre moyen de poussées chez les patients traités par l'acétate de glatiramère ($p = 0,007$).
- Une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo a été réalisée durant 9 mois chez 239 patients atteints de SEP de forme récurrente/rémittente. Le critère principal de jugement était le nombre total moyen de lésions inflammatoires visualisées par IRM1 : il était de 26,0 dans le groupe traité contre 36,8 dans le groupe placebo, soit une diminution de 29% du nombre total moyen de lésions chez les patients traités par l'acétate de glatiramère ($p = 0,003$).

La durée de ces études ne permet pas de valider une efficacité à long terme. D'autre part, l'évaluation du handicap n'a pas été définie comme critère principal. La deuxième étude a envisagée la progression du handicap comme critère secondaire, mais la méthode d'évaluation choisie (mesure de la variation moyenne du score de l'EDSS2 dans chaque groupe), même si elle montrait une différence de 0,26 statistiquement significative, ne peut être considérée comme cliniquement pertinente. En effet, la mesure de la variation moyenne par groupe du score de l'EDSS n'est pas méthodologiquement valide : la méthode d'évaluation reconnue de la progression du handicap est une augmentation confirmée de l'EDSS de 1 point, lors de deux évaluations successives séparées d'au moins trois mois. Or, en appliquant cette méthode de mesure, aucune différence significative n'est mise en évidence entre le groupe traité et le groupe placebo.

Etude supportive

Une étude monocentrique, incluant un faible nombre de patients ($n = 50$) et présentant des biais méthodologiques, a été considérée comme « supportive ».

¹ Imagerie par Résonance Magnétique.

² EDSS/DSS : Expanded Disability Status Scale, échelle de mesure du handicap.

4.3 Tolérance

Les données de tolérance sont issues des études cliniques (269 patients dans les études pivot et environ 3 700 dans les études ouvertes) et de la pharmacovigilance, l'acétate de glatiramère étant commercialisé depuis 1997 aux Etats-Unis, en Israël, au Canada et en Europe (72 000 patients traités).

Au niveau local, une réaction au site d'injection avec érythème, douleur, prurit, inflammation, apparaît fréquemment mais ces effets sont le plus souvent légers à modérés.

Au niveau systémique, une réaction immédiate post-injection est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté : chez 41% des patients traités (généralement un seul épisode au cours du traitement) contre 20% des patients recevant le placebo. Il s'agit d'un syndrome transitoire associant un ou plusieurs des symptômes suivants : vasodilatation, oppression thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie. Les investigations réalisées n'ont pas mis en évidence une éventuelle toxicité cardio-vasculaire du produit et 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 préexistants.

Des effets indésirables rares comme des convulsions, des réactions allergiques et des réactions anaphylactoïdes graves ont été rapportées.

Il a été jugé important que, de façon générale, la première injection soit réalisée sous la surveillance, pendant au moins 30 minutes, d'un personnel de santé.

Il n'existe aucune corrélation entre le taux d'anticorps (présents chez tous les patients au cours des études) et la survenue des effets indésirables ou l'efficacité clinique de l'acétate de glatiramère. Aucun dépôt glomérulaire de complexes immuns n'a été observé, cependant cette possibilité ne peut être complètement exclue au cours d'un traitement à long terme. Chez les patients insuffisants rénaux, la fonction rénale doit être surveillée pendant toute la durée du traitement.

Les taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables était de 5,2% dans les études pivot et de 7% dans les études ouvertes.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme positif sur la base :

- d'une efficacité démontrée :
 - diminution de la fréquence des poussées de sclérose en plaques récurrente/rémittente de l'ordre de 30% (une étude sur 2 ans),
 - diminution à l'IRM des lésions inflammatoires de l'ordre de 30% (une étude sur 9 mois) ;
- d'un profil de sécurité acceptable.

Cependant, il est à noter que 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 de son efficacité et de sa sécurité d'emploi. Il est donc recommandé d'être particulièrement vigilant sur l'apparition d'éventuels effets indésirables.

Chez les patients traités par l'acétate de glatiramère, la fréquence des poussées est proche de celle observée avec les interférons bêta*. Cependant il n'a pas été démontré que l'acétate de glatiramère avait un effet bénéfique sur la durée ou la sévérité des poussées, ni sur le handicap. En l'absence d'étude comparative directe de méthodologie adaptée, l'efficacité de l'acétate de glatiramère n'a pas été située par rapport à celle des interférons bêta.

CONCLUSION

En raison de la démonstration d'une certaine efficacité dans une pathologie où les choix thérapeutiques sont limités, il a été considéré qu'il était possible d'accepter les limites du dossier pharmaceutique sous réserve de délivrer une information transparente.

L'indication pour la réduction de « la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (c'est-à-dire qui peuvent marcher seul) atteints de sclérose en plaques évoluant par poussée de type récurrente/rémittente caractérisée par au moins deux poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des deux années précédentes », a donc été accordée.

La prise en charge thérapeutique de la SEP récurrente/rémittente fait appel à des traitements par les interférons bêta et à des traitements à visée symptomatique laissant une place importante à la rééducation. Il est rappelé qu'en l'absence d'étude comparative directe de méthodologie adaptée, l'efficacité de l'acétate de glatiramère n'a pas été située par rapport à celle des interférons bêta. Par ailleurs, et contrairement aux interférons bêta, l'efficacité de l'acétate de glatiramère, 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. En l'absence d'essais cliniques, étudiant l'efficacité de l'acétate de glatiramère en relais chez des patients en échec de traitement par l'interféron, il n'est pas possible de préciser le profil d'efficacité et de sécurité de l'acétate de glatiramère lorsqu'il est associé à l'interféron bêta ou utilisé seul, après arrêt du traitement par interféron.

* Les interférons bêta représentent une autre classe pharmacologique utilisée dans le traitement de la SEP (cf : site web de l'agence européenne du médicament, l'EMA : www.emea.eu.int)