

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
6 juillet 2016***Date d'examen par la Commission : 22 juin 2016***acétate de glatiramère****COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie**
B/12 seringues pré-remplies (CIP : 34009 550 131 5 0)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	L03AX13 (immunostimulants)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« COPAXONE est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP). COPAXONE n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques. »

SMR	Important.
ASMR	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite dosée à 20 mg/ml.
Place dans la stratégie thérapeutique	COPAXONE 40 mg/ml est un traitement de fond 1^{ère} intention dans la prise en charge des formes rémittentes de sclérose en plaque, au même titre que la présentation à 20 mg/ml déjà disponible.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 09/11/2015 (procédure de reconnaissance mutuelle). AMM de COPAXONE 20 mg/ml : 26/03/2004 (procédure nationale).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription initiale réservée aux spécialistes et services neurologie, renouvellement de la prescription réservé aux spécialistes en neurologie.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L03 Immunostimulants L03A Immunostimulants L03AX Autres immunostimulants L03AX13 acétate de glatiramère

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité COPAXONE 40 mg/ml (3 injections par semaine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités, en complément de la présentation dosée à 20 mg/ml (1 injection/jour).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée chez l'adulte est de 40 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie de COPAXONE 40 mg/ml) administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine, à au moins 48 heures d'intervalle.

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 (neurologue ou médecin expérimenté dans le traitement de la SEP). »

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. C'est une maladie neurologique évolutive et invalidante qui représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France.

Son évolution générale et son pronostic sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles.

Au sein des formes évolutives de SEP, on distingue :

- les formes rémittentes récurrentes (SEP-RR), majoritaires, qui se caractérisent par la présence de poussées sans que ne soit objectivée une progression du handicap entre les poussées ;
- les formes dites secondairement progressives (SEP-SP), secondaires aux formes rémittentes et caractérisées par une progression continue du handicap à laquelle se surajoutent ou non des poussées ;
- les formes dites primaires progressives (SEP-PP), caractérisées par une progression dès le début de la maladie sans phase de rémission à laquelle se surajoutent ou non des poussées.

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les interférons bêta (interférons bêta-1a et 1b), l'acétate de glatiramère 20 mg/ml (COPAXONE) et deux spécialités par voie orale, le tériflunomide (AUBAGIO) et le diméthylfumarate (TECFIDERA). Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication d'AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR³. L'objectif de ces traitements est de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. A l'heure actuelle, il n'est pas démontré que ces produits modifient la progression du handicap à long terme. La SEP-RR reste une maladie invalidante susceptible d'évoluer vers une forme secondairement progressive, il persiste donc un besoin médical pour de nouveaux traitements bien tolérés démontrant une réduction du handicap à long terme.

¹ Vukusic S. et Confavreux C. L'évolution naturelle de la sclérose en plaques. Rev. Prat 2010; 39: 359-62.

² NICE. Multiple sclerosis in adults: management. Octobre 2014.

³ Les formes très actives de SEP-RR correspondent aux groupes de malades suivants :

- les malades ayant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta complet et bien conduit habituellement d'une durée d'au moins un an. Les malades doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un malade dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à avoir des poussées sévères,
- les malades ayant une forme sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie, sont désormais inclus dans les libellés d'AMM comme « formes rémittentes de SEP »⁴.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
COPAXONE 20 mg/ml (acétate de glatiramère) <i>Teva Santé</i>	Oui	« 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. »	02/06/2010 (dernier renouvellement : 22/06/2016)	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui
AVONEX (interféron-β 1a) <i>Biogen</i>	Non	Traitement des patients atteints de SEP de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; Avonex ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées. Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie. Le traitement par Avonex doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.	02/06/2010	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui

⁴European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. Mars 2015.

BETA FERON (interféron-β 1a) <i>Bayer Santé</i>	Non	Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.	Dernier renouvellement : 07/05/2014	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui
EXTAVIA (interféron-β 1b) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de SEP avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. Traitement des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.	Dernier renouvellement : 07/05/2014	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui
REBIF (interféron-β 1a) <i>Merck Serono</i>	Non	1. Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (cf Pharmacodynamie). 2. Traitement des patients atteints de SEP de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes. Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées	1. 20/06/2012 2. 02/06/2010	Important	1. ASMR V dans la stratégie thérapeutique 2. ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui
PLEGRIDY (interféron-β 1a pégylé) <i>Biogen</i>	Non	Chez l'adulte dans le traitement des formes rémittentes récurrentes de SEP.	15/04/2015	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
AUBAGIO (tétriflunomide) <i>Genzyme</i>	Non	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes SEP (SEP-RR).	05/03/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui
TECFIDERA (diméthyl fumarate) <i>Biogen</i>	Non	Traitement des patients adultes atteints de SEP de forme rémittente récurrente	07/05/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents, toutefois COPAXONE 20 mg/ml est le comparateur le plus cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Danemark	Oui (02/02/2015)	Celle de l'AMM
Allemagne		
Pays-Bas	Oui (01/03/2015)	
Suède		
Irlande	Oui (01/04/2015)	
Espagne	Oui (01/05/2015)	
Estonie	Oui (03/06/2015)	
Royaume-Uni	Oui (01/07/2015)	
République Tchèque	Oui (25/07/2015)	
Portugal	Oui (12/08/2015)	
Slovaquie	Oui (01/09/2015)	
Lettonie		
Autriche	Oui (01/10/2015)	
Norvège	Oui (18/10/2015)	
Pologne	Oui (22/10/2015)	
Finlande	Oui (01/12/2015)	
Belgique	Oui (20/12/2015)	
Italie	Oui (02/2016)	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans ce dossier de demande d'inscription, comme complément de gamme, le laboratoire a déposé les résultats :

- de l'étude pivot de phase III, comparative versus placebo (étude GALA), détaillée ci-dessous ;
- d'une méta-analyse comparant de façon indirecte l'efficacité de COPAXONE 40 mg/ml (3 injections/semaine) à celle de la présentation déjà disponible dosée à 20 mg/ml (1 injection/jour) ;
- d'une étude clinique comparant la tolérance de COPAXONE 40 mg/ml (3 injections/semaine) et de la présentation déjà disponible (étude GLACIER), cf. paragraphe 08.2 ;
- de deux études de phase II dont l'objectif était de démontrer la supériorité de COPAXONE 40 mg/ml (1 fois par jour) par rapport à COPAXONE 20 mg/ml (1 fois par jour). Ces études ne seront pas détaillées puisque ayant étudié un schéma d'administration de COPAXONE 40 mg/ml non conforme à l'AMM.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude pivot, comparative versus placebo (GALA)

Référence	Etude GALA ⁵
Type de l'étude	Etude randomisée, double aveugle, comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	Douze mois en double aveugle suivi d'une phase d'extension en ouvert de 36 mois. Le 1 ^{er} patient a été inclus en 2010.
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité l'acétate de glatiramère 40 mg/ml administré 3 fois par semaine versus placebo sur le taux annualisé de poussées.
METHODE	
Critères de sélection	<p><i>Parmi les critères d'inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none">- âge >18 ans et <55 ans ;- diagnostic confirmé de SEP récurrente rémittente selon les critères de McDonald révisés avec :<ul style="list-style-type: none">o au moins une poussée documentée dans les 12 mois précédant l'inclusion ou,o au moins 2 poussées documentées dans les 24 mois précédant l'inclusion ou,o au moins 1 poussée documentée entre 12 et 24 mois avant l'inclusion et au moins 1 lésion T1 rehaussée après injection de gadolinium dans les 12 mois précédant l'inclusion ;- score EDSS ≤5,5 (échelle de sévérité de 0 à 10) ;- absence de poussée et de traitement par corticoïdes dans le mois précédant l'inclusion. <p><i>Parmi les critères de non inclusion :</i></p> <p><u>Antécédent de traitement par :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- corticoïde ≥30jours dans les 6 mois précédant l'inclusion ;- immunomodulateurs ou immunoglobulines IV pendant les 2 mois précédant l'inclusion ;- immunosuppresseur, cytotoxique ou traitement à l'essai pendant les 6 mois précédant l'inclusion ;- natalizumab, autre anticorps monoclonal ou cladribine pendant les 2 ans précédant l'inclusion ;- acétate de glatiramère, greffe de moelle, greffe de cellules souches, irradiation ou de traitement pour une insuffisance veineuse cérébrospinale chronique.
Produits étudiés	Les patients ont été randomisés (2 ; 1) en deux groupes pour recevoir : <ul style="list-style-type: none">- dans le groupe COPAXONE : acétate de glatiramère 40 mg/ml trois fois par semaine (n=943) ;- dans le groupe placebo : équivalent placebo (n=461)
Critère de jugement principal	Nombre total de poussées survenues pendant la phase en double aveugle (12 mois).
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement radiologiques hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. nombre cumulé de nouvelles lésions T2 ou lésion T2 élargies visibles aux mois 6 et 12 ;2. nombre cumulé de lésions T1 rehaussées après injection de gadolinium, visibles aux mois 6 et 12 ;3. évolution du volume cérébral entre l'inclusion et la fin de l'étude.
Critère de jugement exploratoire	Parmi les nombreux critères exploratoires de l'étude, le pourcentage de patients avec une progression du handicap à 3 mois a été analysé. La progression du handicap a été définie comme une augmentation de 1 point du score EDSS chez les patients avec un score EDSS ≤5 à l'inclusion, ou une augmentation de 0,5 chez les patients avec un score EDSS >5 à l'inclusion.
Taille de l'échantillon	Partant de l'hypothèse que le nombre de poussées dans le groupe placebo serait de 0,35 et de 0,245 dans le groupe COPAXONE le recrutement de 900 patients dans le groupe COPAXONE et de 450 dans le groupe placebo était nécessaire pour mettre en évidence cette différence de 30% avec une puissance de 90%.
Méthode d'analyse des résultats	La comparaison du nombre de poussées sur 12 mois entre les deux groupes a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative ajusté sur les caractéristiques des patients à l'inclusion. Les critères secondaires ont été hiérarchisés. Les analyses principales ont été conduites en intention de traiter (ITT).
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Un total de 1 404 patients a été randomisé dans cette étude : 943 dans le groupe COPAXONE et 461 dans le groupe placebo.

⁵ Khan O et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013; 73: 705-13.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques étaient comparables dans les deux groupes : il s'agissait de femmes dans 68% des cas, et les patients étaient âgés de 37,6 ans en moyenne. Le diagnostic de SEP avait été fait 3,8 ans en moyenne avant l'inclusion. Le nombre moyen de poussées constatée durant les 12 mois précédant l'inclusion était de 1,3 (+/- 0,6). Le score moyen EDSS était de 2,7 dans le groupe placebo et de 2,8 dans le groupe COPAXONE.		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Après 12 mois de traitement, le nombre moyen de poussées a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe COPAXONE : 0,505 versus 0,331 RR=0,656 IC 95% = [0,539 ; 0,799]. L'utilisation de COPAXONE 40 mg/ml permettrait donc d'éviter en moyenne une poussée tous les 5,7 ans chez des patients qui font en moyenne 2,9 poussées sur cette même période.		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe placebo N=461	Groupe COPAXONE N=943	Comparaison
Nombre cumulé de lésions T2 nouvelles ou élargies aux mois 6 et 12	5,59 (+/-0,49)	3,65 (+/-0,26)	RR = 0,65 IC95% = [0,55 ; 0,78]
Nombre cumulé de nouvelles lésions T1 rehaussées après injection de gadolinium aux mois 6 et 12	1,64 (+/-0,19)	0,91 (+/-0,09)	RR = 0,55 IC95% = [0,44 ; 0,70]
Evolution du volume cérébral entre l'inclusion et la fin de l'étude, %	-0,65 (+/-0,05)	-0,71 (+/-0,04)	Différence* = 0,06 IC95% = [-0,15 ; 0,03]
<i>* différence moyenne ajustée sur les valeurs d'inclusion.</i>			
Résultats inhérents aux critères exploratoires	Aucune différence en termes de pourcentage de patients avec une progression du handicap à court terme (3 mois) n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement : 3,0% versus 3,5% OR=1,18 IC 95% = [0,66 ; 2,11].		

A la fin de cette étude, tous les patients avaient la possibilité d'être inclus dans la phase d'extension pour recevoir COPAXONE 40 mg/ml (3 injections par semaine) pour une durée de 2 ans supplémentaires. Cette phase d'extension suggère un maintien de l'efficacité de COPAXONE 40 mg/ml, en termes de taux annualisé de poussées, chez les patients restés dans l'étude (n=1 146/1 404, 82 %).

8.1.2 Comparaison indirecte à COPAXONE 20 mg/ml

En l'absence de données comparatives versus la formulation déjà existante de COPAXONE dosée à 20 mg/ml (une injection/jour), le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse dont l'objectif était de comparer indirectement l'efficacité des deux formulations. Aucune hypothèse d'équivalence ou de non-infériorité n'a été formulée.

METHODES :

Une recherche manuelle des études sur la base clinicaltrial.gov et sur les études conduites par TEVA a été effectuée pour sélectionner les études cliniques randomisées, double aveugle, ayant comparé COPAXONE 20 mg/ml au placebo. Quatre études ont ainsi répondu aux critères d'inclusion :

- l'étude BR1⁶ dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité de COPAXONE 20 mg/ml versus placebo chez 50 patients atteints d'une SEP rémittente en termes de pourcentage de patients sans poussées après 2 ans de traitement ;
- l'étude 9001⁷, dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité de COPAXONE 20 mg/ml versus placebo chez 251 patients atteints d'une SEP rémittente en termes de nombre de poussées après 2 ans de traitement (étude pivot de COPAXONE 20 mg/ml) ;

⁶ Bornstein MB et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 1987; 317: 408-14

⁷ Johnson KP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995; 45:1268-76.

- l'étude 9003⁸, dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité de COPAXONE 20 mg/ml versus placebo chez 239 patients atteints d'une SEP rémittente en termes de nombre de lésion T1 rehaussées après 9 mois de traitement ;
- l'étude CONFIRM⁹, dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité du diméthyl fumarate versus placebo chez 1 430 patients atteints d'une SEP rémittente en termes de taux annualisé de poussées après 2 ans de traitement. Cette étude comportait également un groupe traité par COPAXONE 20 mg/ml.

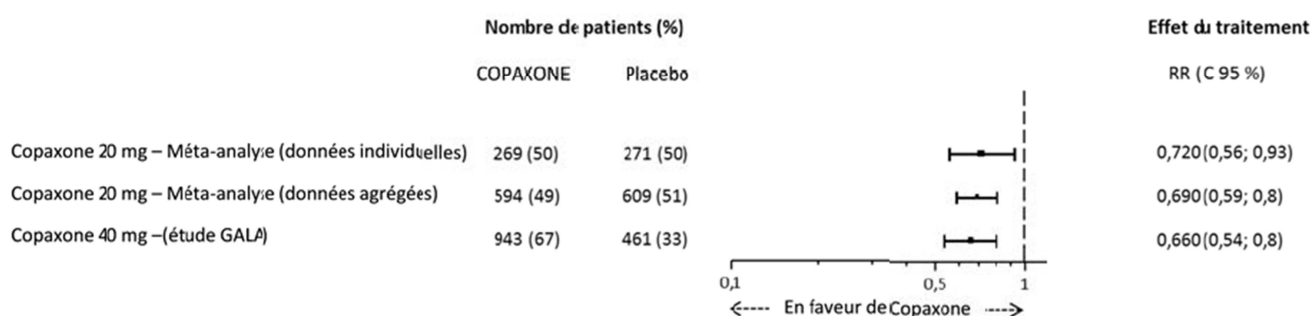
RESULTATS :

La méta-analyse sur le taux annualisé de poussées (critère de jugement principal) de ces études a été effectuée selon deux méthodes :

- en utilisant les données individuelles des études, après exclusion de l'étude CONFIRM (menée par un autre laboratoire). Cette méthode suggère un risque relatif global de COPAXONE 20 mg/ml versus placebo de 0,72 IC 95% = [0,56 ; 0,93] (test d'hétérogénéité : p=0,57).
- en utilisant les données agrégées issues des publications. Cette méthode suggère un risque relatif global de COPAXONE 20 mg/ml versus placebo de 0,70 IC 95% = [0,60 ; 0,81] (test d'hétérogénéité : p=0,13).

Au total, cette méta-analyse suggère, quel que soit la méthode utilisée, l'absence de différence en termes de pourcentage de poussées annualisées entre COPAXONE 20 mg/ml (1 injection par jour) et COPAXONE 40 mg/ml (3 injections par semaine), cf. figure 1 pour détail. Cette méta-analyse ne permet cependant pas de conclure à l'équivalence ou à la non infériorité des deux formulations.

Figure 1 : comparaison indirecte du taux annualisé de poussées à partir des études réalisées avec les deux formulations



Cette méta-analyse suggère également l'absence de différence entre les deux formulations sur un seul critère d'imagerie (nouvelles lésions T2). Ces résultats ne seront pas détaillés.

⁸ Comi G et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol 2001; 49: 290-7.

⁹ Fox RJ et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 367:1087-97.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Etude versus COPAXONE 20 mg/ml (GLACIER)¹⁰

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude clinique randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de comparer la tolérance de COPAXONE 20 mg/ml et de COPAXONE 40 mg/ml, en termes d'événements indésirables liés à l'injection (EILI). Cette étude a été réalisée chez 209 patients d'atteints d'une SEP rémittente prétraitée par COPAXONE 20mg/ml pendant au moins les 6 mois précédant l'inclusion, randomisés en deux groupes : COPAXONE 20 mg/ml (n=101) et COPAXONE 40 mg/ml (n=108).

Au terme d'un traitement d'environ 110 jours dans les deux groupes, le nombre d'EILI annualisé (critère de jugement principal) a été de 70,4 (+/- 12) dans le groupe COPAXONE 20 mg/ml et de 35,3 +/- 7,2 dans le groupe COPAXONE 40 mg/ml : RR =0,5 IC 95% = [0,34 ; 0,74].

En revanche, le nombre de patients ayant présenté au moins un événement indésirable a été plus élevé dans le groupe COPAXONE 40 mg/ml (n=70, 74%) que dans le groupe COPAXONE 20 mg/ml (n=80, 69%).

8.2.1.2 Etude versus placebo (GALA)

Les données de tolérance issues de l'étude pivot GALA sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	Groupe placebo N=461	Groupe COPAXONE 40 mg/ml N=943
Au moins un EI, n (%)	284 (61,6)	680 (72,1)
Au moins un EI grave, n (%)	21 (4,6)	42 (4,5)
Au moins un EI entraînant l'arrêt du traitement, n (%)	6 (1,3)	29 (3,1)

8.2.2 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (>10%) survenant lors d'un traitement par COPAXONE sont les suivants : infections, grippe, anxiété, dépression, céphalées, vasodilatation, dyspnées, nausées, éruptions cutanées, arthralgie, dorsalgie, asthénie, douleur thoracique, réactions au site d'injection, douleur.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité de cette nouvelle présentation de COPAXONE dosée à 40 mg/ml (3 injections par semaine), repose principalement sur une étude comparative versus placebo à court terme (1 an) réalisée chez 1 404 patients atteints d'une sclérose en plaque de type rémittente/récurrente⁵.

Au terme de 12 mois de traitement, le nombre de poussées (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe placebo (0,505) que dans le groupe COPAXONE (0,331) : RR = 0,66 IC 95% = [0,54 ; 0,80]. La supériorité de COPAXONE 40 mg/ml versus placebo a également été démontrée sur des critères d'imagerie (nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies, nombre de nouvelles lésions T1 rehaussées après injection de gadolinium). L'évaluation exploratoire du

¹⁰ Wolinsky JS et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 370-6

pourcentage de patients avec une progression du handicap à 3 mois n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement.

En l'absence de comparaison directe à la formulation de COPAXONE déjà disponible, dosée à 20 mg/ml (1 injection/jour), le laboratoire a déposé les résultats d'une méta-analyse qui suggère l'absence de différence, en termes de taux annualisé de poussées entre les deux présentations de COPAXONE, sans pouvoir conclure à l'équivalence ou à la non infériorité.

D'après le RCP, le profil de tolérance de COPAXONE 40 mg/ml (3 injections/semaine) est comparable à celui de la présentation déjà disponible (20 mg/ml, 1 injection/jour). Dans une étude clinique comparant les deux présentations en termes de tolérance¹⁰, le nombre d'événements indésirables liés à l'injection annualisé (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe traité par COPAXONE 20 mg/ml, nécessitant le plus d'injections : 70,4 versus 35,3 RR = 0,5 IC 95% = [0,34 ; 0,74]. En revanche, dans cette même étude, le nombre de patients ayant présenté au moins un événement indésirable a été plus élevé dans le groupe COPAXONE 40 mg/ml (n=70, 74%) que dans le groupe COPAXONE 20 mg/ml (n=80, 69%).

Compte tenu des données disponibles issues d'une étude clinique montrant notamment une supériorité de COPAXONE 40 mg/ml versus placebo sur le nombre de poussées à court terme sans bénéfice démontré sur l'évolution du handicap, il n'est pas attendu d'impact de cette spécialité sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. En conséquence, COPAXONE 40 mg/ml n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié. Par ailleurs, il n'est pas attendu pour cette spécialité d'impact sur l'organisation des soins.

08.4 Programme d'études

Une étude clinique randomisée, en ouvert, dont l'objectif est de comparer la satisfaction à l'égard du traitement par COPAXONE 20 mg/ml (1 injection/jour) versus COPAXONE 40 mg/ml (3 injections par semaine) appréciée par le score MSQ, est actuellement en cours. Les résultats de cette étude sont attendus pour fin 2017.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur :

- les interférons bêta 1a (AVONEX, REBIF et PLEGRIDY), les interférons bêta-1b (BETAFERON et EXTAVIA) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée (BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, COPAXONE) ou intramusculaire (AVONEX) à des rythmes variés de 1 injection par jour à 1 injection toutes les 2 semaines ;
- deux spécialités par voie orale : le tériflunomide (AUBAGIO) et le diméthyl fumarate (TECFIDERA dont l'inscription au remboursement est en cours).

Place de COPAXONE 40 mg/ml (3 injections par semaines) dans la stratégie thérapeutique :
COPAXONE 40 mg/ml est un traitement de fond 1^{ère} intention dans la prise en charge des formes rémittentes de sclérose en plaque, au même titre que la présentation à 20 mg/ml déjà disponible.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 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. Les formes rémittentes récurrentes (SEP-RR), majoritaires se caractérisent par la présence de poussées sans que ne soit objectivé de progression du handicap entre les poussées.

► COPAXONE 40 mg/ml est un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction du nombre de poussées à long terme et de la progression du handicap notamment), il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour COPAXONE 40 mg/ml dans la prise en charge actuelle des formes rémittentes de sclérose en plaque.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par COPAXONE 40 mg/ml est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite dosée à 20 mg/ml.

010.3 Population cible

La prévalence des personnes en affection de longue durée pour une sclérose en plaques était de 126 / 100 000 au 31 décembre 2012 pour le régime général¹¹. En appliquant cette prévalence à la population générale, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques en France à environ 83 000.

Parmi elles, environ 60 % auraient une SEP de forme rémittente récurrente¹², **soit près de 50 000 malades.**

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹¹ Données statistiques de l'assurance maladie. www.ameli.fr

¹² HAS. Commission de la transparence. Réévaluation des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère. Juillet 2010. www.has-sante.fr