



COMMUNIQUE DE PRESSE

Mercredi 25 mai 2011

PRIX GALIEN 2011

La 42^e édition du Prix Galien récompense les produits suivants :

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®) ROCHE & CHUGAI

FIBRINOGENE HUMAIN (CLOTTAFACIT®) LFB

IXIARO® NOVARTIS VACCINES

Roche et Chugai Gisele CALVACHE T.: +33 (0)1 46 40 53 12 Mél : gisele.calvache@roche.com	LFB Sandrine CHARRIERES T. : + 33 (1) 69 82 72 80 Mél : charrieres@lfb.fr	Novartis Merryl MOURAU T.: +33 (0)1 55 47 67 34 M. : 06 83 31 02 96 Mél : merryl.mourau@novartis.com	Prix Galien Florence MEHL T. : +33 (0)1 47.38.17.19 Mél : mehl.roland@wanadoo.fr
---	--	--	---

Secrétariat général : Prix Galien, 58 boulevard d'Inkermann - F-92200 Neuilly
Tél. 33 (0) 147 38 17 19 - Fax 33 (0) 146 40 17 19 - <http://www.prixgalien.com> - Mél : mehl.roland@wanadoo.fr

↳ Médicaments réservés en thérapeutique hospitalière

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®)

Commercialisé au Japon depuis Avril 2008 dans la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, c'est Roche en collaboration avec le Laboratoire Chugai (Japon) qui a développé les différentes études nécessaires à l'octroi de l'AMM en Europe (obtenue en janvier 2009 avec mise sur le marché français en décembre 2009). Notons qu'il avait préalablement obtenu une autorisation de commercialisation en Suisse, les Etats-Unis et d'autres pays ont depuis, également, donné une autorisation de commercialisation sur leurs territoires respectifs.

RoACTEMRA® représente une nouvelle approche thérapeutique pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. En effet jusqu'à présent les biothérapies utilisées dans cette pathologie étaient :

- Des anti-TNF α et anti-IL-1
- Des anti-cellulaires dirigés contre les lymphocytes B et T(TFC)

Or dans cette maladie inflammatoire auto-immune touchant environ 1% de la population (ce qui représente 300 000 personnes en France), l'IL-6 jouerait un rôle important tant du point de vue immunitaire qu'articulaire.

RoACTEMRA® est donc indiqué en association au méthotrexate (MTX) en cas d'échec d'un ou plusieurs traitements de fond ou anti-TNF mais aussi en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée chez ces patients.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie spécifiquement au récepteur humain de l'interleukine 6 (IL-6*). Il a été démontré qu'en association avec le MTX, le tocilizumab réduit l'activité de la maladie et le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. RoACTEMRA® est également la seule biothérapie à avoir démontré sa supériorité clinique par rapport au MTX en monothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des infections des voies respiratoires supérieures, de l'hypertension et des troubles hépatiques

Le tocilizumab a fait l'objet d'un large programme de développement clinique de phase III au cours de la polyarthrite rhumatoïde impliquant plus de 4000 patients. Les centres investigateurs français ont été largement impliqués dans ce développement, à travers 5 études cliniques de phase III s'adressant soit aux patients en échec de méthotrexate (étude OPTION et LITHE), soit aux patients en échec d'autres traitements de fond conventionnels (essai TOWARD), soit encore aux patients en échec à un traitement par anti TNF α (essai RADIATE) ou enfin en monothérapie (étude AMBITION). Ces différents essais cliniques ont permis de démontrer l'efficacité du tocilizumab sur différents critères cliniques, biologiques et radiologiques.

De plus, des études d'extension ont été menées permettant de confirmer la poursuite de l'effet thérapeutique sous tocilizumab.

En l'absence d'étude comparative directe, il est impossible de tirer des conclusions formelles de l'efficacité vis-à-vis des autres biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde chez les patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement de fond : anti-TNF, rituximab et abatacept.

* L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire majeure qui a un rôle important dans la physiopathologie et l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. Au-delà des manifestations extra-articulaires, l'excès d'IL-6 induit des effets systémiques tels que : réponse de phase aiguë liée à la production hépatique de protéines de la phase aiguë, anémie inflammatoire liée à l'augmentation de synthèse d'hepcidine, augmentation de la production de plaquettes et altération fonctionnelle participant à l'augmentation du risque cardiovasculaire, augmentation de la résorption osseuse augmentant le risque de perte osseuse et d'ostéoporose, stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien interférant avec des troubles de l'humeur, la fatigue et la douleur et altération du métabolisme lipidique.

Cependant, les pourcentages de réponses obtenus sur les marqueurs de l'activité clinique sont assez comparables, c'est d'ailleurs l'avis de la Commission de Transparence qui reconnaît un service médical rendu important mais sans amélioration significative par rapport aux autres biothérapies lorsqu'elles sont utilisables. En revanche, cette commission reconnaît une ASMR importante (niveau II) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un traitement par un ou plusieurs anti-TNF. Il est aussi très important de noter dans ce contexte que cette efficacité concerne aussi l'efficacité structurale c'est-à-dire la prévention ou le ralentissement des dégradations articulaires.

Au total, le tocilizumab est une molécule innovante, neutralisant les effets inflammatoires et systémiques de l'IL-6, cytokine impliquée dans l'inflammation au cours de la polyarthrite rhumatoïde et dans les conséquences ostéo-articulaires et systémiques de cette inflammation. L'efficacité du médicament a été largement démontrée dans un programme de développement clinique bien conduit. Cette efficacité ne modifie, cependant, pas la hiérarchie d'utilisation des traitements de fond au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Le profil de tolérance doit être bien connu des praticiens pour prévenir et anticiper un certain nombre de risques infectieux, hématologiques, hépatiques. Le recul international, avec les registres japonais et allemand, conforte les résultats de tolérance observés dans les études de phase III. Le tocilizumab est ainsi l'objet d'un plan de gestion de risques. Un registre des patients traités en France est en cours : le registre REGATE, sous l'égide de la Société Française de Rhumatologie, qui fournira progressivement plus de renseignements sur le profil de tolérance et le rapport bénéfice/risque de ce médicament.

↳ Médicament destiné aux maladies rares

FIBRINOGENE HUMAIN (CLOTTAFAC[®])

Clottafact[®] est le premier fibrinogène humain à obtenir son AMM en France. Celle-ci fait suite à une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) pour un fibrinogène humain (Clottagen[®]) du même laboratoire LFB. C'est un médicament dérivé du sang obtenu par fractionnement du plasma humain.

Il est indiqué dans :

1. « Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique. En raison de l'absence de donnée dans les saignements majeurs engageant le pronostic vital ou fonctionnel ou en cas de chirurgie, l'utilisation de Clottafact[®] n'est pas recommandée dans ces situations.

2. Hypofibrinogénémie acquise au cours :

- des hémorragies aiguës sévères associées à la diminution secondaire du taux de fibrinogène circulant, par exemple hémorragie aiguë sévère du post-partum (hémorragie de la délivrance) après échec du traitement utérotonique et avant le recours aux traitements invasifs ou bien hémorragies associées à une coagulopathie de dilution par exemple en situation chirurgicale ou en traumatologie.
- d'un syndrome hémorragique associé à la diminution de synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase. »

Clottafact[®] répond aux spécifications actuelles en matière de sécurité virale. Son procédé de fabrication est différent de celui du premier fibrinogène humain permettant d'avoir un meilleur rendement en substance active et une très grande amélioration de la qualité globale du produit.

Plusieurs étapes de sécurité virale (fractionnement classique de Cohn à l'alcool, traitement par solvant détergent, nanofiltration et chauffage pour l'élimination des virus nus < 50 nm notamment VHA et parvovirus B19) en font un produit répondant aux critères actuels de sécurité virale d'utilisation dans les situations de déficits constitutionnels ou acquis.

Médicament injectable en perfusion par voie veineuse, il est soumis à prescription hospitalière. Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles de l'hémostase.

Il permet de remplacer avec beaucoup d'efficacité et de sécurité l'utilisation du plasma frais congelé (PFC) dont la sécurisation n'est sous-tendue que par la sélection des donneurs de sang, les tests de sécurité virale réalisés sur les dons individuels de sang et le chauffage du plasma. En terme d'efficacité, Clotfact® apporte sous forme concentrée la quantité nécessaire et purifiée de fibrinogène humain sans les autres composants du plasma qui peuvent être à risque notamment les facteurs thrombogènes. Rappelons que le PFC n'est pas un médicament.

Clotfact® est un médicament indiqué dans le cadre du déficit congénital en fibrinogène, pathologie congénitale orpheline, la population est estimée à 95 personnes en France (2008).

Il n'y a pas d'autres médicaments pour le traitement de ces patients. L'administration de PFC chez ces patients (traitement non médicamenteux) ne peut pas être une voie de pratique usuelle pour des administrations périodiques et au long cours car il n'a pas l'indication pour les déficits constitutionnels (Cf. Afssaps). Dans cette indication Clotfact® apporte donc un service médical important comme traitement substitutif.

L'utilisation de Clotfact® dans les hémorragies avec déficit acquis est à mettre en regard des situations cliniques qui peuvent engager le pronostic vital.

Dans les hémorragies du post-partum, il existe des recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français qui ne prennent pas en compte l'utilisation du fibrinogène humain. Ces recommandations datent de 2004 et n'ont pas été actualisées depuis la nouvelle situation de disponibilité du Clotfact®.

Ainsi Clotfact® est le seul médicament à base du fibrinogène humain répondant aux exigences de sécurité virale actuelles disponible dans le traitement des déficits congénitaux en fibrinogène et en traitement complémentaire dans certaines hémorragies des déficits acquis en fibrinogène pour lesquelles le pronostic vital est engagé.

↳ Médicament uniquement disponible dans les centres de vaccination internationale

Cette année le jury du Prix Galien a tenu à récompenser un produit n'entrant pas dans les catégories classiques du règlement du Prix Galien. Il s'agit du vaccin Ixiaro® ayant une AMM dans la prévention de l'encéphalite japonaise.

IXIARO®

L'encéphalite japonaise est une maladie virale, due à l'infection par un arbovirus (virus à ARN) transmis par pique de moustique. Le principal vecteur est le moustique *Culex tritaeniorhynchus*, actif surtout la nuit, avec pics d'activité au crépuscule et à l'aube. Les larves de *Culex* persistent dans les eaux stagnantes, rizières, dans les régions rurales agricoles. L'homme est un hôte accidentel. Il n'y a pas de transmission interhumaine. C'est non seulement un fléau pour l'Asie mais également une menace imprévisible pour les voyageurs attirés par l'Asie. La maladie cause d'importantes épidémies dans certaines parties de l'Asie et du Pacifique. On estime qu'au cours des soixante dernières années, 3 millions d'enfants sont morts et plus de 4 millions ont souffert d'invalidité au long cours. Il n'existe pas de traitement. Les épidémies se produisent, principalement, dans les zones rurales agricoles. Le nombre de cas peut varier de 10 000 à 50 000 par année et la létalité est élevée de 10 % à 40 %.* La majorité des pays asiatiques ont d'ailleurs mis en place des programmes de vaccination contre l'encéphalite japonaise chez les enfants.

Un précédent vaccin (Jevax, firme japonaise Biken, relayé par un vaccin sud coréen) souche Nakayama inactivé, cultivé sur cerveau de souriceau, était disponible en ATU nominative. Il pouvait entraîner des réactions de type allergique.

L'immunogénicité et la tolérance d' Ixiaro® chez l'homme ont fait l'objet de 9 études cliniques incluant 4 700 sujets (dont 4 de phase III) avec 2 doses de 6 µg chacune d' Ixiaro® (versus 3 doses de Jevax dans étude comparative). L'efficacité vaccinale est établie et les données de sécurité paraissent favorables.

Les principaux pays concernés (tout ou partie du territoire) sont les suivants : Bangladesh, Cambodge, Chine continentale et l'île de Haïnan, Corée du Sud, Corée du Nord, Hong Kong (SAR), Inde, Japon, Laos, Malaisie, Myanmar, Népal, Russie (Sibérie orientale), Sri Lanka, Taïwan, Thaïlande, Vietnam et plus récemment, extrême nord de l'Australie, Indonésie, Papouasie-Nouvelle Guinée, Pakistan, Philippines, Timor oriental.

On conseille aux expatriés et aux vacanciers de se faire vacciner au moins 5 semaines avant le départ afin d'obtenir une protection optimale. La primovaccination comporte l'administration de deux doses de vaccin. Une dose de rappel doit être administrée dans la deuxième année (entre 12-24 mois) après la primovaccination recommandée, avant une exposition éventuelle au virus de l'encéphalite japonaise.

Ce calendrier vaccinal est important : dans la plupart des cas, l'encéphalite est asymptomatique, mais dès son développement clinique, le risque de décès est élevé et ses séquelles peuvent être très sévères. Tous les moyens de la maîtriser ont jusqu'ici échoué, d'où intérêt majeur de la vaccination.

Le HCSP a recommandé (avis avril 2009) la vaccination par Ixiaro® dans les régions où le virus circule, pour :

- toutes les personnes âgées de 18 ans et plus, expatriées ou devant résider plus de 30 jours,
- tous les voyageurs âgés de 18 ans et plus, avec une activité extérieure importante, plus particulièrement dans les zones de rizières ou de marécages, pendant la période de transmission du virus, notamment pendant la saison des pluies, quelle que soit la durée du séjour. Les activités suivantes sont considérées comme à risques : nuit à la belle étoile sans moustiquaire, camping, travail à l'extérieur, cyclisme, randonnée, en particulier dans des zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.

L'AMM a été accordée en mars 2009 : 2 doses, 0,5 ml, à 28 jours d'intervalle. L'HAS lui a attribué un ASMR niveau II, rappelant qu'il n'est pas attendu un intérêt pour la santé publique, mais un intérêt important pour les populations (et situations) recommandées par le HCSP (population cible estimée de 1 600 personnes).

Le vaccin Ixiaro® représente un progrès incontestable par rapport à l'existant. C'est le premier vaccin ayant une AMM européenne contre cette maladie imprévisible, grave avec mortalité ou risque de séquelles neurologiques ou psychiatriques élevées qu'est l'encéphalite japonaise.

**Pour les voyageurs risque faible (1 pour 5 000 à 20 000 par semaine de séjour), variable selon conditions d'exposition : saison des pluies, irrigation des rizières. Revue CDC voyageurs et expatriés occidentaux, 1978 -1992 : 6 décès, et 5 handicaps / 15 pts suivis, 2 touristes, 22 expatriés (chercheurs humanitaires, militaires). Epidémiologie : localisation première Asie, régions rurales agricoles. Transmission pérenne ou limitée à la saison des pluies selon zones. Trois profils de transmission observés : pérenne (régions tropicales), permanente avec poussées épidémiques (régions subtropicales) ou sporadique saisonnière (régions tempérées). Extension progressive vers Océanie*