

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

1<sup>er</sup> octobre 2014

#### CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée<sup>1</sup>

Boîte de 2 seringues pré-remplies de 1 ml avec aiguille rétractable avec tampon alcoolisé  
(CIP : 34009 275 765 8.4)

#### CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée<sup>2</sup>

Boîte de 2 seringues pré-remplies en verre avec tampons alcoolisés de 1 ml  
(CIP : 34009 397 320 0.8)

Laboratoire UCB PHARMA SA

DCI	certolizumab pégol
Code ATC (2012)	L02BG05 (anti-TNF)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) uniquement pour les seringues en verre (CIP : 34009 397 320 0.8) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2) pour les 2 présentations
Indication concernée	« CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le <b>traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte</b> , lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.»

<sup>1</sup> Demande d'inscription uniquement aux Collectivités

<sup>2</sup> Demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités

<b>SMR</b>	<b>Modéré compte tenu du faible niveau de preuve de démonstration de son effet structural dans le traitement du rhumatisme psoriasique.</b>
<b>ASMR</b>	<b>CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>CIMZIA est une alternative aux autres anti-TNF dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure centralisée)	01/10/2009 : AMM dans la polyarthrite rhumatoïde 25/11/2013 : Extension d'indication au rhumatisme psoriasique
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I  Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne.  Médicament d'exception

Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB05 certolizumab pégol
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

---

CIMZIA (certolizumab pégol) est un anti-TNF inscrit sur la liste des spécialités remboursables en ville et pris en charge à l'hôpital depuis août 2010 dans la polyarthrite rhumatoïde.

La présente évaluation a pour objet l'examen d'une demande d'extension de sa prise en charge dans le rhumatisme psoriasique (indication AMM obtenue en novembre 2013).

La demande relative à sa prise en charge dans la spondyloarthrite axiale a été examinée dans un autre avis (avis du 23 juillet 2014).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

Indication faisant l'objet de la demande :

**«CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD<sup>3</sup>) est inadéquate.**

**CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.**

Autres indications non concernées par la demande :

Polyarthrite rhumatoïde

---

<sup>3</sup> Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD), il s'agit dans le cadre de ce libellé d'indication des traitements de fond conventionnels (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, ciclosporine), source EPAR.

CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le méthotrexate, est inadéquate.

CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

#### Spondyloarthrite axiale<sup>4</sup>

CIMZIA est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :

Spondylarthrite ankylosante (SA),

Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA,

Spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS..

## 04 POSOLOGIE

---

« Dose de charge

La dose initiale recommandée de **CIMZIA chez l'adulte est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4**. Pour la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par CIMZIA.

Dose d'entretien

Rhumatisme psoriasique

Après la dose initiale, **la dose d'entretien recommandée de CIMZIA chez l'adulte ayant un rhumatisme psoriasique est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.**

Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par CIMZIA.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue au cours des 12 premières semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge du rhumatisme psoriasique (RP) est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Des recommandations Françaises relatives à la prise en charge du RP ont été élaborées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) et publiées en 2007<sup>5</sup> puis actualisées en 2013<sup>6</sup>.

---

<sup>4</sup> Cette indication fait l'objet d'une évaluation distincte car un dossier distinct a été déposé par le laboratoire

Selon ces recommandations, l'objectif de la prise en charge doit être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité, en tenant compte des différents aspects de la maladie (manifestations axiales, périphériques, extra-articulaires) et des comorbidités.

Les AINS, en l'absence de contre-indications, sont les traitements symptomatiques de première intention. Des injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite, notamment) peuvent être envisagées. La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales mais peut être envisagée, en cas de contrôle non satisfaisant de manifestations articulaires périphériques et en l'absence d'alternative thérapeutique efficace ou envisageable (contre-indication aux anti-TNF, par exemple) ou de situation particulière (poussée associée à une entérocolopathie, par exemple).

Concernant les traitements de fond conventionnels : méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine (hors AMM), ils peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Cependant, il n'y a pas d'indication actuelle pour ces traitements dans les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

Les anti-TNF doivent être proposés aux patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel. Les anti-TNF ayant l'AMM dans le traitement du rhumatisme psoriasique sont l'adalimumab, l'étaNERcept, l'infliximab, le golimumab et désormais le certolizumab pégol. Ils sont actifs sur les formes axiales et périphériques.

En cas d'inefficacité primaire ou secondaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF peut être bénéfique.

Une autre biothérapie non anti-TNF, STELARA (ustékinumab), inhibiteur de l'IL-12 et de l'IL-23, a obtenu une AMM dans cette indication en septembre 2013 en cas de réponse insuffisante à un traitement de fond non biologique et est en cours d'évaluation par la Commission dans cette extension d'indication.

<sup>5</sup> Pham T et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNF $\alpha$  antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007. Joint Bone Spine 2007; 74: 638-46.

<sup>6</sup> Wendling D, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14

# 1 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

## 2 06.1 Médicaments

3 Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres anti-TNF indiqués dans le traitement du RP :

- 4     ▪ administré par voie sous-cutanée : HUMIRA (adalimumab), ENBREL (étanercept), SIMPONI (golimumab)
- 5     ▪ administré par voie intraveineuse : REMICADE (infliximab)

6 Ils sont tous pris en charge et ont un SMR important (cf. tableau 1 ci-après).

7

8 Remarque

9 Une biothérapie non anti-TNF, STELARA (ustékinumab) a obtenu son AMM en septembre 2013 dans l'indication : en monothérapie ou en  
10 association avec le MTX dans le RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond non biologique a été insuffisante. Cette spécialité  
11 est en cours d'évaluation par la Commission dans cette indication.

12

Nom (DCI)	Laboratoire	Indication <sup>7</sup>	Date de l'avis de la CT (motif)	SMR	ASMR
ENBREL (étanercept)	PFIZER	« Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, <b>et ralentit la progression des dommages structuraux</b> articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »	29 octobre 2003 (inscription dans le RP)	important	« ENBREL apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif »
HUMIRA (adalimumab)	ABBVIE	HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA <b>ralentit la progression des dommages structuraux</b> articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.	2 novembre 2005 (inscription dans le RP)	important	« HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate ».
REMICADE	MSD France	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif	26/04/2006	important	« En association au MTX, REMICADE

<sup>7</sup> Cette indication correspond au libellé actuel d'indication de ces spécialités. A noter que les AMM initiales d'ENBREL, HUMIRA, REMICADE et SIMPONI, faute de données suffisantes, ne comportaient pas la mention relative à la démonstration de l'effet structural (en gras). Celle-ci a été ajoutée lorsque des données complémentaires ont été fournies. La 1<sup>ère</sup> évaluation de la Commission de la transparence pour ENBREL, HUMIRA et REMICADE s'est faite avant l'ajout de cette mention. Cependant, l'avis favorable à l'inscription de SIMPONI a été octroyé sur la base du libellé actuel comportant la démonstration de l'effet structural.

(infiximab)		chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : en association avec le MTX ; ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorerait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, <b>et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie</b> chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	(inscription RP)		partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF, chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. »
SIMPONI (golimumab)	MSD France	SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI <b>ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie</b> chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.	01/02/2012 (inscription)	important	« La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'ASMR (V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de RP »

1 **06.2** Autres technologies de santé

2 NA

3

4 **► Conclusion**

5 **Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

6

7

8

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

A la date de rédaction de ce document, la spécialité CIMZIA était prise en charge dans l'extension d'indication dans le RP dans 7 pays de l'UE (Allemagne, Grèce, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède et Danemark). CIMZIA dispose d'une AMM aux USA dans le RP.

Aucune évaluation du NICE relative à CIMZIA dans le traitement du rhumatisme psoriasique n'est disponible.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Une seule étude clinique versus placebo a été fournie par le laboratoire dans cette extension d'indication.

### 08.1 Efficacité

L'efficacité du certolizumab pégol (CZP, CIMZIA) sous-cutané dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) repose sur les résultats d'une étude contrôlée versus placebo de phase III (PsA001). La phase contrôlée de cette étude a été réalisée entre le 2 mars 2010 et le 3 novembre 2011, la phase ouverte doit s'achever en 2015. La comparaison à un autre anti-TNF était possible à cette période.

Le dernier anti-TNF inscrit dans le RP : SIMPONI (avis de février 2012 et AMM du 01/10/2009) avait un dossier similaire : une étude versus placebo.

#### **Etude PsA001 (RAPID-PsA)<sup>8</sup>**

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance et l'efficacité de CZP sur les signes et les symptômes des patients adultes atteints de RP actif et sur l'inhibition de la progression des dommages structuraux.

Deux schémas posologiques d'entretien de CZP ont été évalués : 200 mg toutes les 2 semaines et 400 mg toutes les 4 semaines.

L'étude a comporté 5 périodes :

- une période de sélection de 1 à 5 semaines avant l'inclusion ;
- une période randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 ;
- une période sans groupe placebo en simple aveugle pour le schéma posologique de CZP entre la semaine 24 et 48 ;
- une période ouverte entre S 48 et S 216 et ;
- une période d'évaluation de la tolérance entre S 216 et S 224.

La phase ouverte est en cours, elle doit s'achever en juin 2015.

#### **Critères d'inclusion**

Ont été inclus des patients adultes :

- ayant un RP actif depuis au moins 6 mois selon les critères CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis<sup>9</sup>). Cette classification est rappelée en annexe 1.

---

<sup>8</sup> Mease et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). Ann Rheum Dis 2014;73:48-55

<sup>9</sup> Taylor W, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006; 54 :2665-2673

- ayant une polyarthrite active (définie par un nombre d'articulations douloureuses  $\geq 3$  et d'articulations gonflées  $\geq 3$  et au moins un des deux critères suivants (vitesse de sédimentation érythrocytaire  $\geq 28$  mm/heure ou CRP > limite supérieure de la normale),
- ayant des lésions cutanées de psoriasis actif ou des antécédents de psoriasis documentés ;
- en échec à au moins un traitement de fond (biologique ou non biologique). Le protocole prévoyait d'inclure entre 30 et 70% de patients traités de façon concomitante par un traitement de fond conventionnel et moins de 40% de patients non naïfs d'anti-TNF.

### **Critères de non-inclusion**

N'ont pas été inclus les patients :

- ayant déjà été traités par plus d'un anti-TNF pour RP ou psoriasis ou en échec primaire à un traitement anti-TNF,
- ayant une autre arthrite inflammatoire ou un diagnostic connu de fibromyalgie,
- ayant des infections actives, antécédents d'infections chroniques ou récurrentes, un risque élevé d'infections ou une vaccination récente.

### **Traitements**

Au cours de la phase double aveugle de 24 semaines, les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement suivants :

- placebo ;
- CZP 200 mg toutes les 2 semaines, les patients ont reçu un traitement d'induction de CZP 400 mg à S0, 2 et 4 puis un traitement d'entretien par CZP 200 mg toutes les 2 semaines;
- CZP 400 mg toutes les 4 semaines, les patients ont reçu 400 mg en traitement d'induction à S0, 2 et 4, puis 400 mg toutes les 4 semaines;

La randomisation a été stratifiée selon le site investigateur et l'exposition antérieure à un anti-TNF.

Des traitements concomitants étaient autorisés :

- les patients traités à l'inclusion par méthotrexate (dose maximale 25 mg/semaine), léflunomide (dose maximale 20 mg/j), sulfasalazine (dose maximale 3 g/j) étaient autorisés à poursuivre leur traitement sans modification de la dose et du schéma posologique durant les 48 premières semaines de l'étude (sauf en cas d'intolérance) ;
- les AINS (si dose stable 2 semaines avant l'inclusion), des antalgiques (paracétamol, opioïdes), des corticoïdes oraux à une dose  $\leq 10$  mg/j d'équivalent prednisolone étaient autorisés,
- la photothérapie ou des topiques pouvaient être utilisés uniquement après les 48 premières semaines de l'étude.

A la semaine 16, le protocole prévoyait un traitement de secours obligatoire pour les patients du groupe placebo qui n'avaient pas obtenu une réponse minimale de 10% d'amélioration du NAD et NAG à S 14 et 16 par rapport à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés à nouveau à S 16, dans l'un des 2 groupes CZP et ont reçu en induction 400 mg de CZP à S 16, S 18 et S 20 puis un traitement d'entretien par 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines.

A la semaine 24, fin de la phase double-aveugle versus placebo, les patients qui étaient toujours dans le groupe placebo ont été randomisés dans l'un des 2 groupes CZP et ont reçu en induction 400 mg de CZP à S 16, S 18 et S 20 suivi d'un traitement d'entretien par 200 mg de CZP toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines. Les patients initialement randomisés dans l'un des deux groupes CZP ont continué à être traités par ce schéma posologique jusqu'à la semaine 216.

## **Critères principaux d'efficacité**

Deux co-critères principaux ont été définis et étaient les suivants :

- la proportion de patients obtenant une réponse ACR20<sup>10</sup> à la semaine 12,
- la variation par rapport à l'inclusion du score radiologique mTSS<sup>11</sup> à la semaine 24.

Parmi les critères secondaires, on note :

- la proportion de patients ayant une réponse ACR20 à la semaine 24,
- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice fonctionnel HAQ-DI<sup>12</sup> à la semaine 24,
- la proportion de patients avec une réponse PASI75<sup>13</sup> à la semaine 24, dans le sous-groupe de patients atteints d'un psoriasis couvrant > 3% de la surface corporelle à l'inclusion,
- la variation par rapport à l'inclusion du score radiologique mTSS à la semaine 48.

## **Calcul du nombre de sujets nécessaires**

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a pris en compte les 2 co-critères principaux de jugement de l'efficacité. A partir des données publiées pour les autres anti-TNF, un nombre de 130 patients dans chaque groupe de traitement est apparu suffisant pour mettre en évidence :

- une différence de 25% en termes de proportion de patients obtenant une réponse ACR20 à la semaine 12 (taux de réponse de 40% pour les groupes CZP et de 15% pour le groupe placebo) avec une puissance de 99%, pour chacun des groupes de traitement comparés au groupe placebo et,
- une différence de  $1 \pm 2,4$  en termes de variation moyenne par rapport à l'inclusion du mTSS entre le groupe CZP combiné et le groupe placebo.

## **Analyses statistiques**

Une analyse hiérarchique avec ordre prédéfini pour la réalisation des tests pour les critères a été mise en œuvre en raison de la multiplicité des analyses.

L'ordre prédéfini était le suivant :

1. Taux de réponse ACR20 à S 12 pour CZP 200 mg/2 semaines\*
2. Taux de réponse ACR20 à S 12 pour CZP 400 mg/ 4 semaines\*
3. Taux de réponse ACR20 à S 24 pour CZP 200 mg/ 2 semaines
4. Taux de réponse ACR20 à S 24 pour CZP 400 mg/ 4 semaines
5. Variation par rapport à l'inclusion de l'indice fonctionnel HAQ-DI à S 24 sur les données groupées CZP 200 mg/2 semaines et CZP 400 mg/ 4 semaines
6. Variation par rapport à l'inclusion du score mTSS à S 24 sur les données groupées CZP 200 mg/ 2 semaines et CZP 400 mg/ 4 semaines\*
7. Pourcentage de patients avec une réponse PASI75 dans le sous-groupe de patients avec un psoriasis  $\geq 3\%$  de la BSA à l'inclusion à S 24 sur les données groupées CZP 200 mg/ 2 semaines et CZP 400 mg/ 4 semaines

---

<sup>10</sup> ACR (American College of Rheumatology) : ce score permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique. La réponse ACR20 correspond à une amélioration de 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses et à une amélioration de 20 % d'au moins trois des paramètres suivants :

- VS ou CRP (C-Réactive Protéine)
- activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA,
- activité de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA,
- douleur évaluée sur une EVA,
- indice de handicap

<sup>11</sup> Le score radiologique Total de Sharp modifié par Van der Heijde (mTSS) évalue les dommages structuraux causés par la maladie. Il permet de quantifier l'érosion et le pincement articulaire des mains et des pieds pour respectivement 64 et 52 articulations. Il a été modifié dans le cadre de cette étude pour prendre en compte les articulations interphalangiennes distales. Le score maximal possible est de 320 pour l'érosion et 208 pour le pincement articulaire.

<sup>12</sup> L'indice fonctionnel HAQ-DI (Health assessment Questionnaire – Disability Index) permet d'évaluer les restrictions fonctionnelles physiques des patients. Il s'agit d'un auto-questionnaire. Il varie de 0 à 3. La différence minimale cliniquement pertinente pour le RP est de 0,3.

<sup>13</sup> Le PASI (Psoriasis Area Severity Index) est un score composite de l'activité du psoriasis. Il se compose de la mesure de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Une réponse PASI75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial.

8. Variation par rapport à l'inclusion du score mTSS à S 48 sur les données groupées CZP 200 mg/ 2 semaines et CZP 400 mg/ 4 semaines

\* analyses concernant les critères principaux

Dans le cas où le premier test était significatif, la seconde hypothèse pouvait être testée avec le même risque  $\alpha = 0,05$  versus placebo et ainsi de suite sauf en cas de non atteinte de significativité pour un critère de la liste.

Les analyses sur les critères d'efficacité ont été réalisées en ITT, sur l'ensemble des patients randomisés.

### **Résultats :**

#### ➤ Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Un total de 409 patients a été randomisé dont 136 dans le groupe placebo, 138 dans le groupe CZP 200 mg/2 semaines et 135 dans le groupe CZP 400 mg/4 semaines. A la semaine 16, un total de 59 patients du groupe placebo a été randomisé à nouveau dans le groupe CZP 200 mg/2 semaines (30) ou CZP 400mg/4 semaines (29) jusqu'à la fin de l'étude.

La majorité des patients inclus était des femmes (55,3%), d'âge moyen  $47,6 \pm 11,4$  ans. La durée moyenne de la maladie depuis le diagnostic était de  $8,5 \pm 8,18$  ans, 61,6% des patients avaient un psoriasis recouvrant  $\geq 3\%$  de la surface corporelle et 73,3% des patients avaient un psoriasis unguéal. Plus de 60% des patients étaient traités par MTX lors de l'inclusion. L'utilisation antérieure d'un anti-TNF était rapportée pour 19,6% des patients et 97,8% d'entre eux avaient déjà été traités par un traitement de fond conventionnel non biologique.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et médicales des patients dans l'étude PsA001

	Placebo n =136	CZP 200 mg /2 semaines n =138	CZP 400 mg/ 4 semaines n =135
Age (année), moyenne (ET)	47,3 (11,1)	48,2 (12,3)	47,1 (10,8)
Femme, n (%)	79 (58,1)	74 (53,6)	73 (54,1)
Durée de la maladie depuis le diagnostic, (année), moyenne (ET)	7,9 (7,7)	9,6 (8,5)	8,1 (8,3)
NAD, moyenne (ET)	19,9 (14,7)	21,5 (15,3)	19,6 (14,8)
NAG, moyenne (ET)	10,4 (7,6)	11,0 (8,8)	10,5 (7,5)
HAQ-DI, moyenne (ET)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	1,29 (0,6)
CRP en mg/L, médiane (min ; max)	9,00 (0,2 ; 131,0)	7,00 (0,2 ; 238,0)	8,70 (0,1 ; 87,0)
VS en mm/h, médiane (min ; max)	34,0 (6 ; 125)	35,0 (5 ; 125)	33,0 (4 ; 120)
Douleur évaluée par le patient EVA, mm (ET)	60,0 (22,0)	59,7 (20,7)	61,1 (18,5)
Activité globale maladie évaluée par le patient EVA, mm (ET)	57,0 (22,4)	60,2 (21,0)	60,2 (18,4)
Activité globale maladie évaluée par le médecin EVA, mm (ET)	58,7 (18,7)	56,8 (18,2)	58,2 (18,9)
Enthésites, n (%)	91 (66,9)	88 (63,8)	84 (62,2)
Dactylites, n (%)	45 (33,1)	47 (34,1)	47 (34,8)
Indice BASDAI $\geq 4$ (atteinte axiale suspectée), n (%)	114 (83,8)	119 (86,2)	114 (84,4)

mTSS moyenne * (ET)	24,4 (49,7)	18,0 (30,6)	23,2 (46,5)
Psoriasis ≥ 3% surface corporelle, n (%)	86 (63,2)	90 (65,2)	76 (56,3)
PASI, médiane (min, max) #	7,1 (0,3 ; 55,2)	7,0 (0,6 ; 72,0)	8,1 (0,6 ; 51,8)
Psoriasis unguéal, n (%)	103 (75,7)	92 (66,7)	105 (77,8)
Exposition antérieure à un anti-TNFα, n (%)	26 (19,1)	31 (22,5)	23 (17,0)
Utilisation antérieure de ≥ 1 DMARD non biologique, n (%)	134 (98,5)	134 (97,1)	132 (97,8)
Utilisation antérieure d'AINS	83,8%	81,9%	91,1%
Traitement concomitant	61,8%	63,8%	65,2%
Prise de MTX lors de l'inclusion, %			

NAD : nombre d'articulations douloureuses ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; DMARD : Disease-modifying antirheumatic drug ; VS : vitesse de sédimentation érythrocytaire ; HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS : modified Total Sharp Score; ET : Ecart Type, MTX : méthotrexate

# Score PASI pour patients avec BSA≥3%. \* Utilisation du RS avec imputation Source: EPAR

#### ➤ Arrêts de traitement :

Sur les 409 patients randomisés, 40 patients (9,8%) ont arrêté le traitement avant les 24 semaines : 15 (11%) patients dans le groupe placebo, 10 (7,2%) dans le groupe CZP 200 mg /2 semaines et 15 (11,1%) dans le groupe CZP 400 mg /4 semaines.

Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été le retrait du consentement 14/409 (3,4%) et la survenue d'un événement indésirable 13/409 (3,2%).

#### ➤ Résultats sur le co-critère principal – réponse ACR20

L'analyse principale en ITT a mis en évidence une proportion de patients obtenant une réponse ACR20 à la semaine 12 (co-critère principal) plus importante avec CZP 200 mg/2 semaines (58%) et CZP 400 mg/4 semaines (51,9%) qu'avec le placebo (24,3%), p<0,001.

#### ➤ Résultats de l'analyse principale et des analyses complémentaires sur le co-critère principal – réponse radiographique<sup>14</sup>

L'analyse principale prévue au protocole n'a pas mis en évidence de différence entre le CZP et le placebo sur le co-critère principal radiologique. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score radiologique Total de Sharp modifié par Van der Heijde (mTSS) à la semaine 24 pour CZP 200 mg/2 semaines et CZP 400 mg/4 semaines groupés a été de 18,3±6,07 versus 28,9±7,73 avec le placebo, NS.

Dans cette analyse, la méthode d'imputation pré-spécifiée pour les patients ayant moins de 2 scores mTSS disponibles était d'utiliser la valeur minimale observée lors de l'inclusion (si la valeur basale était manquante, 0 a été utilisée dans ce cas) et la valeur maximale observée (si la valeur à S24 était manquante ; 356,5 dans ce cas).

Au total, les données ont été considérées comme manquantes pour 26 patients :

- 21 patients ne disposaient soit d'aucune radiographie soit d'une seule (8 dans le groupe placebo, 4 dans le groupe CZP 200 mg/2 semaines et 9 dans le groupe CZP 400 mg/4 semaines).
- 5 patients avaient deux radiographies séparées de moins de 8 semaines et ont été considérés comme ayant des données radiographiques manquantes (1 patient du groupe placebo, 1 patient du groupe CZP 200 mg/2 semaines, 3 patients du groupe CZP 400 mg/4 semaines).

L'imputation linéaire a conduit à assigner des progressions non plausibles à certains patients ayant des valeurs manquantes. Ainsi, pour un patient ayant eu une amélioration de -1 à la semaine 1,

<sup>14</sup> Van der Heijde et al, Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the rapid-PsA 24-week phase III double-blind randomized placebo-controlled study of certolizumab pegol, Ann Rheum Dis, 2014; 73, 233-237

l'extrapolation linéaire a conduit à considérer que ce patient a eu une amélioration de -24 points au cours des 24 semaines, ce qui n'est pas réaliste. A l'inclusion, la plus faible valeur observée de mTSS a été de 0. A S 24, la valeur maximale a été de 356,5. En conséquence, 4 patients sans mTSS se sont vus assignés une progression de 356,5. De plus, 16 patients avec uniquement des scores mTSS analysables à l'inclusion, se sont vus assignés des progressions de mTSS variant de 287,5 à 356,5 alors que la majorité des patients (pour lesquels les radiographies étaient disponibles) n'ont pas eu de variation de leur mTSS au cours des 24 semaines de l'étude.

L'imputation linéaire a donc induit des conclusions non plausibles et une surestimation de la progression radiographique comme le montrent les résultats (variation de 11,5 avec CZP 200 mg/2 semaines, 25,1 avec CZP 400 mg/4 semaines versus  $28,9 \pm 7,73$  avec le placebo). Ces valeurs n'ont jamais été observées dans les autres études réalisées avec les comparateurs.

Compte tenu de ces éléments, le CHMP a accepté les analyses *post-hoc* mettant en œuvre d'autres méthodes d'imputation réalisées par le laboratoire et présentées ci-après.

Dans ces analyses *post-hoc*, chez les patients ayant moins de 2 scores mTSS disponibles, l'imputation des données manquantes a consisté à utiliser comme score mTSS la valeur médiane d'évolution du mTSS pour l'ensemble de la population de l'étude (0 dans ce cas).

Si au moins 2 examens radiographiques étaient disponibles et séparés par un intervalle de temps minimum de 8 semaines, une extrapolation linéaire ou une interpolation était effectuée pour les autres données manquantes. Cette méthode a donné des résultats plus réalistes et a été utilisée pour l'étude golimumab<sup>15</sup>.

Dans cette analyse *post-hoc* (avec imputation de la variation médiane par rapport à l'inclusion dans l'ensemble de la population de l'étude et un intervalle minimum de 8 semaines spécifié entre 2 radiographies), la progression des dommages structuraux des groupes CZP (analyse groupée) a été inférieure à celle observée dans le groupe placebo (0,06 versus 0,28 soit une différence de -0,22 [-0,38 ; -0,06],  $p=0,007$ ). Elle a été de -0,27 [-0,5 ; -0,1] dans le CZP 200 mg toutes les 2 semaines versus placebo,  $p=0,004$ . A noter toutefois que même dans cette analyse, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre le groupe CZP 400 mg/4 semaines et le placebo (0,11 versus 0,28 soit une différence de -0,17, NS).

Dans une analyse pré-définie réalisée en utilisant la méthode d'imputation *post-hoc*, la proportion de patients répondeurs radiographiques à S24, a été de 83,3% avec CZP 200 mg, 76,3% avec CZP 400 mg versus 34,6% avec le placebo ( $p<0,001$  pour les 2 comparaisons).

#### ➤ Résultats sur certains critères secondaires :

##### Réponse ACR20 à S24

Le pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à la semaine 24 a été supérieur dans les 2 groupes CZP par rapport au placebo : 63,8% avec CZP 200 mg/2 semaines, 56,3% avec CZP 400 mg/4 semaines versus 23,5% avec le placebo,  $p<0,001$ .

##### Réponse PASI75

Cette analyse ne devait être réalisée que si l'analyse précédente portant sur le critère mTSS à S24 était concluante. Or cela n'a pas été le cas sauf dans l'analyse *post-hoc*. L'analyse du critère PASI75 à S24 dans l'analyse prédéfinie a donc été considérée comme non significative.

Une analyse *post-hoc* du PASI75 à S24 a été réalisée suite à l'analyse *post-hoc* sur le critère mTSS à S24 : pour les patients avec un psoriasis couvrant au moins 3% de la surface corporelle à l'inclusion, le pourcentage de patients répondeurs PASI75 à S24 des groupes CZP 200 mg et 400 mg (analyse groupée) a été significativement supérieur (61,4%) à celui observé dans le groupe placebo (15,1%); différence statistiquement significative de 46,3% (IC95% : [35,7 ; 56,9]),  $p<0,001$ .

<sup>15</sup> Kavanaugh A et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2504–2517.

A 48 semaines, le pourcentage de patients répondeurs PASI75 a été de 67% dans le groupe CZP 200 mg/2 semaines et de 62% dans le groupe CZP 400 mg/4 semaines.

#### Indice HAD-DI

A S24, la réduction de l'indice fonctionnel HAQ-DI a été plus importante dans les groupes CZP 200 mg et 400 mg (analyse groupée) -0,5 point que dans le groupe placebo -0,2 point ; différence statistiquement significative de -0,3 point,  $p < 0,001$ .

#### mTSS à S 48

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes CZP 200 mg et 400 mg (analyse groupée) et le groupe placebo, ni aucun de chacun des 2 groupes CZP et le placebo sur ce critère à S48 (avec la méthode d'imputation utilisée pour l'analyse *post-hoc* à S24). La variation moyenne du mTSS par rapport à la valeur initiale a été de :

- $-0,17 \pm 0,14$  entre CZP 200 mg/2 semaines et le placebo ;
- $-0,21 \pm 0,14$  entre CZP 400 mg/4 semaines et le placebo ;
- $-0,19 \pm 0,12$  entre CZP 200 mg et 400 mg (analyse groupée) et le placebo ;

différence non statistiquement significative pour chacune des comparaisons.

Les données du groupe placebo à S48 ont été obtenues par extrapolation à partir des deux observations disponibles entre S12 et S24 car le groupe placebo a été supprimé à S24.

Dans un sous-groupe considéré comme étant à risque élevé de progression radiographique (patients ayant un mTSS > 6 à l'inclusion), l'inhibition de la progression radiographique par rapport au placebo a été statistiquement significative avec CZP 200 mg et 400 mg (analyse groupée) :  $-0,52 \pm 0,26$ ,  $p = 0,048$  mais pas avec CZP 200 mg ( $-0,47 \pm 0,30$ ) ni CZP 400 mg ( $-0,57 \pm 0,30$ ). Ce résultat est exploratoire car ce sous-groupe n'a pas été défini dans le protocole initial de l'étude et l'analyse portant sur la totalité de la population n'a pas été concluante.

#### Analyse en sous-groupes

Une analyse en sous-groupes a été réalisée chez les patients préalablement traités ou non par anti-TNF. Une stratification avait été réalisée lors de la randomisation sur ce critère. Cette analyse a suggéré que le pourcentage de réponse ACR20 chez les patients des groupes CZP 200 mg et 400 mg (analyse groupée) était similaire avec (53,7%) ou sans (55,3%) traitement anti-TNF antérieur.

Deux tiers des patients étaient traités concomitamment par DMARD. Bien que ce traitement n'ait pas été utilisé pour la stratification, une analyse en sous-groupes a été réalisée et a suggéré que le taux de réponse ACR20 était plus élevé chez les patients traités concomitamment par DMARD (bénéfice absolu versus placebo avec CZP 200 mg et 400 mg groupés de 33,5%) que chez ceux non traités (bénéfice absolu versus placebo avec CZP groupé de 28,1%).

Chez les patients traités concomitamment par DMARD, le pourcentage de répondeurs ACR20 a été de 57,8% avec CZP groupé (57,4% avec CZP 200 mg, 58,2% avec CZP 400 mg) versus 29,8% avec placebo,  $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons.

Chez les patients non traités concomitamment par DMARD, il a été de 48,9% avec CZP groupé (59,1% avec CZP 200 mg, 38,6% avec CZP 400 mg versus 15,4 avec placebo, différence significative  $p < 0,001$  pour les comparaisons CZP groupé et CZP 200 mg/2 semaines versus placebo et  $p = 0,011$  pour la comparaison CZP 400 mg versus placebo.

#### Comparaison à un traitement actif

Il n'y a pas de donnée comparant CZP à un traitement actif dans le traitement du RP.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

- Issue de l'étude clinique

Au cours des 24 semaines comparatives versus placebo de l'étude, 62,3% des patients traités par CZP (68,1% avec CZP 200 mg/2 semaines et 71,1% avec CZP 400 mg/4 semaines) et 67,6% des

patients ayant reçu le placebo ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). La fréquence des EI liés au traitement a été de 25,9% avec CZP groupé (28,3% avec CZP 200 mg/2 semaines et 30,4% avec CZP 400 mg/4 semaines) et de 27,2% avec le placebo. La fréquence des EI graves a été de 6,6% avec CZP groupé et de 4,4% avec le placebo. La fréquence des EI ayant entraîné un arrêt du traitement a été de 3% avec CZP groupé et de 1,5% avec le placebo. Deux décès ont été rapportés dans les groupes CZP (1 dans chaque groupe) mais ont été considérés comme non reliés au traitement.

Les EI rapportés le plus fréquemment avec CZP ont été : les infections de l'appareil respiratoire supérieur (7,8% vs 5,1% placebo), l'augmentation des transaminases (ALT : 3,6% vs 1,5% et AST : 3,0% vs 0,7%), les céphalées (3,6% vs 1,5%), et les sinusites (2,7% vs 0,7%). Les EI graves les plus fréquents ont été les infections (1,2% dans les groupes CZP vs 0,7% pour le placebo). Des réactions au site d'injection ont été rapportés chez 1,8% des patients dans le groupe CZP groupé et 0,7% des patients du groupe placebo.

Un cas de tumeur (carcinome *in situ* du col de l'utérus) a été rapporté chez une femme de 31 ans dans le groupe CZP 400 mg toutes les 4 semaines. L'événement n'a pas été considéré comme relié au traitement mais celui-ci a été arrêté.

Quatre patients ont rapporté des EI cardiovasculaires graves (2 dans le groupe CZP 200 mg/ 2 semaines : 1 cas d'infarctus du myocarde aigu et 1 cas d'arrêt cardiaque et 2 dans le groupe CZP 400 mg/ 4 semaines : 1 cas d'angor et 1 cas d'accident vasculaire-cérébral).

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion jusqu'à la semaine 24 a été de 11,7 % dans l'étude de phase III contrôlée versus placebo chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament. Le nombre de patients ayant des anticorps anti-Cimzia au cours de cette étude était insuffisant pour faire une évaluation valide de l'impact de la formation d'anticorps sur l'efficacité.

Un cas de lymphome a été observé lors de l'étude clinique de phase III dans le rhumatisme psoriasique.

Au total, l'étude PsA001 n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance pour CZP.

### Issues des PSUR

L'analyse des nouvelles données de tolérance, disponibles par la pharmacovigilance depuis l'AMM de CIMZIA n'a pas identifié de fait nouveau susceptible de modifier l'évaluation de sa tolérance. Toutefois des modifications ont été apportées au RCP :

Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- La section « Réactivation du virus de l'hépatite B » a été mise à jour, comme pour tous les anti-TNF, afin de recommander de rechercher une infection par le VHB avant d'initier un traitement par CIMZIA chez tous les patients, et pas seulement chez ceux à risque d'infection par le VHB, et d'insister sur l'importance d'une surveillance étroite et d'une prise en charge par un médecin spécialisé des porteurs du VHB, nécessitant un traitement par CIMZIA.
- La section « Vaccination » a été mise à jour suite aux résultats de l'étude clinique menée dans le cadre du PGR, qui a montré que les vaccinations contre le pneumocoque et la grippe ont été efficaces et bien tolérées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par CZP. Ainsi, la recommandation de ne pas administrer de vaccins atténués pendant le traitement par CIMZIA a été supprimée.
- La section « Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs » a été mise à jour avec l'ajout des risques suivants : leucémie et, dans la population pédiatrique, autres tumeurs malignes et notamment lymphomes, cancers cutanés, notamment mélanomes et carcinomes à cellules de Merkel, imposant un examen cutané régulier en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de cancer cutané, lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (forme rare et très agressive de lymphome, survenant généralement chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique,

et recevant un traitement immunosuppresseur par azathioprine et/ou 6-mercaptopurine de façon concomitante).

#### Rubrique 4.6 « Fécondité, grossesse et allaitement » :

- La section « Grossesse » a été mise à jour afin de mentionner les résultats d'études précliniques ainsi que des données cliniques qui indiquent que le CZP passe en faible quantité à travers la barrière placentaire. Par conséquent, les enfants exposés *in utero* au CZP pourraient présenter un risque accru d'infections, et l'administration de vaccins vivants n'est pas recommandée, pendant au minimum 5 mois après la dernière dose administrée à la mère pendant sa grossesse, dans cette population.
- La section « Fécondité » a été actualisée afin de tenir compte des résultats de l'étude clinique menée dans le cadre du PGR, qui a montré qu'aucun effet du traitement par CIMZIA n'avait été observé sur la qualité du sperme de sujets sains, par rapport au placebo.

#### Rubrique 4.8 « Effets indésirables » :

- Le « psoriasis » a été remplacé par « nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) »,
- Les « névrite auditive, névralgie du trijumeau » ont été remplacées par « inflammation des nerfs crâniens »,
- La « fistule gastro-intestinale » a été remplacée par « fistule (toute localisation) »,
- Les « lymphome et leucémie » ont été remplacés par « cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie) »,
- Les effets suivants ont été ajoutés : choc anaphylactique, convulsion, syndrome de Guillain-Barré, nausées, carcinome à cellules de Merkel.
- Les données issues des études cliniques contrôlées et de leur extension en ouvert (nombre de patients, durée de suivi, fréquence de certains effets indésirables) ont été mises à jour.

L'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance confié au CRPV de Nancy. Les conclusions du comité technique de Mai 2012 ont été les suivantes : « Le certolizumab pegol présente un profil de sécurité similaire à celui des autres anti-TNF, avec en particulier :

- un risque infectieux confirmé
- des réactions d'hypersensibilité, majoritairement de type cutané
- des effets cutanés à type de psoriasis. »

## 08.3 Résumé & discussion

Le certolizumab pégol (CZP, CIMZIA) en injection sous-cutanée a été évalué dans le traitement du rhumatisme psoriasique dans une étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle pendant 24 semaines.

Le choix du placebo comme comparateur dans cette étude n'est pas adapté dans la mesure où d'autres anti-TNF étaient déjà disponibles au moment de la réalisation de cette étude.

La phase double aveugle a été suivie d'une phase simple aveugle jusqu'à 48 semaines puis ouverte (suivi jusqu'à 216 semaines). L'évaluation de la tolérance jusqu'à 224 semaines était prévue.

Les patients inclus avaient une forme active de RP malgré un traitement par MTX à l'inclusion pour 65% d'entre eux, 20% d'entre eux avaient déjà été traités par un anti-TNF. Deux schémas posologiques de CZP ont été évalués versus placebo. Les patients ont reçu en induction soit le placebo, soit une dose de charge de CZP 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 suivie d'un traitement d'entretien par placebo toutes les 2 semaines ou CZP soit 200 mg toutes les 2 semaines ou 400

mg toutes les 4 semaines. Les patients pouvaient être traités de manière concomitante par des traitements de fond conventionnels (65,7% des patients l'ont été).

Deux co-critères principaux ont été définis : la réponse ACR20 à la semaine 12 et la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

Une analyse hiérarchique avec ordre prédéfini pour la réalisation des tests pour les critères a été mise en œuvre en raison de la multiplicité des analyses.

La proportion de patients obtenant une réponse ACR20 à la semaine 12 (co-critère principal) a été statistiquement plus importante :

- avec CZP 200 mg/2 semaines (58%) qu'avec le placebo (24,3%), soit une différence absolue de 33,7% ; IC95% [22,8 ; 44,6],  $p < 0,001$ .
- avec CZP 400 mg/4 semaines (51,9%) qu'avec le placebo (24,3%), soit une différence absolue de 27,6% [16,5 ; 38,7],  $p < 0,001$ .

Concernant le deuxième co-critère principal radiologique, l'imputation linéaire a induit des conclusions non plausibles et une surestimation de la progression radiographique (variation du mTSS de 11,5 avec CZP 200 mg/2 semaines, 25,1 avec CZP 400 mg/4 semaines et de  $28,9 \pm 7,73$  avec le placebo).

Des analyses *post-hoc*, chez les patients ayant moins de 2 scores mTSS disponibles, avec imputation de la valeur médiane d'évolution pour l'ensemble de la population de l'étude ont suggéré que la progression des dommages structuraux à S 24 a été statistiquement inférieure avec CZP 200 mg et 400 mg (analyse groupée) par rapport au placebo (0,06 versus 0,28 soit une différence de -0,22 [-0,38 ; -0,06],  $p = 0,007$ ). A noter toutefois que même dans cette analyse, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre le groupe CZP 400 mg/4 semaines et le placebo (0,11 versus 0,28 soit une différence de -0,17, NS).

Dans une analyse pré-définie réalisée en utilisant la méthode d'imputation *post-hoc*, la proportion de patients répondeurs radiographiques à S24, a été de 83,3% avec CZP 200 mg, 76,3% avec CZP 400 mg versus 34,6% avec le placebo ( $p < 0,001$  pour les 2 comparaisons).

Les données à 48 semaines n'ont mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre CZP groupé et le placebo sur le mTSS mais les données du groupe placebo à S 48 ont été obtenues par extrapolation à partir des deux observations disponibles entre S 12 et S 24 car le groupe placebo a été supprimé à S 24.

En conséquence, on peut considérer que le niveau de preuve des données démontrant l'effet structural du CZP est faible. En particulier, le schéma posologique à 400 mg toutes les 4 semaines n'a pas démontré son efficacité versus placebo pour l'inhibition des dommages articulaires quels que soient l'analyse considérée et le temps d'analyse (24 ou 48 semaines).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans le RP, les événements indésirables les plus fréquemment associés au certolizumab pégol ont été les infections. Cependant, les données de tolérance à long terme sont limitées. La phase ouverte de l'étude susceptible de mieux la documenter est en cours.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

On ne dispose pas de comparaison directe de CIMZIA (certolizumab pégol) aux autres biomédicaments disponibles dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique. Lorsqu'un traitement par anti-TNF est envisagé c'est-à-dire dans les formes actives de rhumatisme psoriasique, réfractaires aux traitements de fond conventionnels incluant le méthotrexate, CIMZIA en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines pourrait être une alternative aux autres anti-TNF disponibles.

L'attention est attirée sur le fait que le schéma posologique alternatif proposé en traitement d'entretien uniquement de 400 mg toutes les 4 semaines n'a pas démontré son efficacité versus placebo pour l'inhibition des dommages articulaires.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- ▀ CIMZIA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Son efficacité et sa tolérance n'ont été évaluées que versus placebo. Le niveau de preuve de la démonstration d'effet structural est faible car issue d'une analyse *post-hoc*. Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ CIMZIA est un médicament de deuxième intention, pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de fond, notamment le méthotrexate.

#### ▀ Intérêt de santé publique

Tenant compte du poids faible représenté par les patients répondant de façon inadéquate au traitement de fond antérieur en raison des faibles effectifs touchés malgré la gravité de la maladie, du besoin de santé publique identifié et des données disponibles d'efficacité versus placebo et des données de tolérance, actuellement limitées, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de santé publique pour la spécialité CIMZIA dans le traitement du rhumatisme psoriasique par rapport aux alternatives existantes.

**Compte tenu du faible niveau de preuve de démonstration de son effet structural, la Commission considère que le service médical rendu par CIMZIA est modéré dans l'indication de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**La spécialité CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).**

### 010.3 Population cible

Selon son AMM, la population cible de CIMZIA dans cette extension d'indication est représentée par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements de fond non biologiques.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)<sup>16</sup> réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19%, IC 95 [0,08-0,35]. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2013 (50 979 747), la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 97 000 personnes adultes (estimation comprise entre 41 000 et 178 400 personnes).

L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives ainsi que sur le taux de réponse aux traitements de fond conduit à faire les hypothèses suivantes (avis d'experts) :

- 50 à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation du méthotrexate.
- 15 à 20% des patients auraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur ces bases, 7 000 à 12 000 patients atteints de rhumatisme psoriasique de forme périphérique, sévère et évolutive auraient une réponse inadéquate aux traitements de fond.

### **En conclusion**

La population cible de CIMZIA dans le rhumatisme psoriasique est donc comprise entre 7 000 et 12 000 patients.

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

► La Commission donne **un avis favorable** à l'inscription de CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (boîte de 2 seringues pré-remplies en verre) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (boîte de 2 seringues pré-remplies en verre et boîte de 2 seringues pré-remplies de 1 ml avec aiguille rétractable) dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30%**

### ► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission rappelle que CIMZIA est un médicament d'exception.

### ► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des données finales de l'étude PsA001 dont le rapport final est prévu pour juin 2015.

---

<sup>16</sup> Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

## Annexe 1 - Rappel des critères de classification CASPAR

### 1. Atteinte rhumatologique inflammatoire (périphérique, axiale ou enthésitique)

---

#### 2. Présence explicite de psoriasis à l'examen ou dans les antécédents :

---

lésion psoriasique cutanée ou du scalp diagnostiquée par un médecin à l'examen physique	2
Notion de psoriasis selon le patient ou un médecin	1
Antécédent familial de psoriasis au 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>nd</sup> degré	1

---

#### 3. Atteinte unguéale

---

Dystrophie unguéale psoriasique à l'examen clinique : onycholyse, ongles ponctués ou hyperkératose	1
--	---

---

#### 4. Négativité du facteur rhumatoïde

---

Absence de FR sérique (ELISA ou néphélobimétrie)	1
--	---

---

#### 5. Présence ou antécédent de dactylite

---

Dactylite actuelle diagnostiquée par un médecin	1
Antécédent de dactylite constatée par un médecin	1

---

#### 6. Aspect radiologique de construction osseuse

---

Présence de signes radiographiques de construction osseuse juxta-articulaire (radiographies des mains et des pieds)	1
---	---

---

Pour retenir le diagnostic: Il faut le critère 1 + au moins 3 points (Sensibilité de 91,4%, Spécificité: 98,7%).