

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****22 juin 2016***Date d'examen par la Commission : 2 décembre 2015*

L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 2 décembre 2015 a fait l'objet d'une modification dans le cadre de l'harmonisation de ses recommandations relatives à la primo-injection des médicaments biologiques¹.

certolizumab pégol**CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée**

Boîte de 2 seringues pré-remplies en verre avec tampons alcoolisés de 1 ml
(CIP : 34009 397 320 0 8)

Laboratoire UCB PHARMA SA

Code ATC (2015)	L04AB05 (anti-TNF)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <u>Polyarthrite rhumatoïde</u> 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 (DMARDs), 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.</p> <p><u>Spondyloarthrite axiale</u></p>

¹ Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

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 de l'adulte 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), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

Rhumatisme psoriasique

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 (DMARDs) 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>01/10/2009 : AMM dans la polyarthrite rhumatoïde (procédure centralisée) 18/10/2013 : Extension d'indication à la spondyloarthrite axiale (procédure centralisée) 25/11/2013 : Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique (procédure centralisée) 16/05/2014 : Renouvellement de l'AMM.</p> <p>Procédure en cours : demande d'extension d'indication au traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne. Médicament d'exception</p>
Classement ATC	<p>2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB05 certolizumab pégol</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la spécialité CIMZIA inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/09/2010 par arrêté publié au JO du 31/08/2010.

CIMZIA (certolizumab pégol) est un anti-TNF inscrit sur la liste des spécialités aux assurés sociaux depuis septembre 2010 dans la polyarthrite rhumatoïde avec un SMR important et une ASMR V. CIMZIA a obtenu une extension d'indication dans la spondyloarthrite axiale (avis du 9 juillet 2014), pour laquelle la Commission a attribué un SMR important et une ASMR V ; et une extension d'indication dans le traitement du rhumatisme psoriasique (avis du 1er octobre 2014) pour laquelle la Commission a attribué un SMR modéré et une ASMR V. Cette indication a fait l'objet d'une réévaluation du SMR à la demande du laboratoire (avis du 18 novembre 2015) et le SMR a été jugé important au regard des éléments nouveaux.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« *Polyarthrite rhumatoïde*

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 (DMARDs), 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

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 de l'adulte 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), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

Rhumatisme psoriasique

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 (DMARDs) 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. »

03.2 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

Polyarthrite rhumatoïde

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une polyarthrite rhumatoïde 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.

Spondyloarthrite axiale

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une spondyloarthrite axiale est de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines.

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.

Pour les indications mentionnées ci-dessus, 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.

Oubli d'une dose

Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent puis, de s'injecter les doses suivantes aux dates initialement prévues. » [...]

« Mode d'administration

Le contenu total (1 ml) de la seringue préremplie doit être injecté, par voie sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection adaptés sont la cuisse ou l'abdomen.

Après une formation adaptée à la technique d'injection et avec un suivi médical adéquat, les patients peuvent s'auto-injecter Cimzia avec la seringue préremplie, si leur médecin le juge approprié.»

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Etude demandée par la commission de la Transparence

Dans son avis du 10 mars 2010, la commission de la Transparence a souhaité la mise en place d'une étude de suivi des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par CIMZIA en France. Cette étude avait pour objectifs :

- de décrire les modalités de prescription (posologie, association avec le méthotrexate et autres co-prescriptions, ...) et les patients traités (données sociodémographiques, histoire et sévérité de la maladie, handicap et invalidité, antécédents, comorbidités, ...),
- d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (notamment la progression de la maladie et du handicap, la qualité de vie des patients, le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'événements indésirables à long terme, ...),
- de décrire la stratégie thérapeutique (les échecs aux traitements antérieurs dont le MTX ou d'autres anti-TNF α avec les motifs d'arrêts, le recours à d'autres médicaments biologiques,...) et l'utilisation de soins et services de santé ».

Le laboratoire a mis en place l'étude observationnelle, multicentrique (ECLAIR) d'une durée de 3 ans dont l'objectif principal était de suivre le devenir des patients traités par le certolizumab pégol, évalué par les critères de réponse EULAR à 12 mois. Les patients inclus avaient une PR active, modérée à sévère et n'ayant jamais été prétraités par CZP. Ils ont été inclus entre décembre 2011 à décembre 2013.

Seuls des résultats intermédiaires sont disponibles, il s'agit des données des patients à l'inclusion notamment la description des caractéristiques démographiques des patients, leurs comorbidités, la sévérité de leur PR, les traitements antérieurs pour la PR et les traitements concomitants au CZP.

Pour cette étude, 3 677 médecins ont été contactés à partir d'une liste de rhumatologues hospitaliers et médecins internistes hospitaliers en France, fournie par CEGEDIM. Parmi ces médecins, 365 (9,9%) ont accepté de participer à l'étude et 176 (4,8%) ont été actifs et ont recruté 791 patients.

➤ Patients inclus

Pour cette analyse intermédiaire, 790 patients ont été considérés (un patient a été exclu car son consentement éclairé n'a pas été daté). Parmi ces 790 patients, 778 ont eu une prescription de CZP à l'inclusion et 12 n'en ont pas eu.

A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 55 ans et 78,7% étaient des femmes. Leur IMC moyen était de 25,3 (5,4) pour les femmes et de 25,6 (4,0) pour les hommes. En moyenne, les patients étaient atteints de PR depuis 9 ans. Au moment du diagnostic, le degré de sévérité de la PR était qualifié de « léger » dans 9,4% des cas, de « modéré » dans 54,2% des cas et de « sévère » dans 36,4% des cas.

A l'inclusion, le score moyen sur le DAS28² était de 4,9 (1,3). L'activité de la PR a été qualifiée d' « élevée » dans 41,1% des cas, de « modérée » dans 50,1% des cas et de « faible » dans 8,8% des cas.

Sur l'EVA, l'intensité de la douleur était cotée à 52,9 (23,6). Le score moyen sur l'HAQ-DI était de 1,28 (0,69) et celui sur le SF-36 de 35,95 (8,17) pour la composante physique et de 37,84 (11,52) pour la composante mentale.

² Le DAS28 est un critère validé de mesure d'activité de la PR, à partir d'une analyse statistique multivariée. Le DAS 28 tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR, de la valeur de la vitesse de sédimentation globulaire et de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique de 100 millimètres.

Le facteur rhumatoïde était retrouvé chez 213 patients (sur 290 pour lequel il est renseigné) et les anticorps anti-CCP chez 205 des 282 patients renseignés.

Concernant le traitement antérieur à CIMZIA, la quasi-totalité des patients ont déjà été traités par DMARDs (772/790, soit 97,7%) dont 743 (94,1%) par méthotrexate.

Par ailleurs, 252 (31,9%) ont reçu des bioDMARDs, dont 233 (29,5%) des anti-TNF. AINS et corticostéroïdes avaient été reçus respectivement dans 54,4% et 77,3% des cas.

A l'inclusion, les traitements concomitants à celui par CIMZIA étaient, par ordre de fréquence, les suivants :

- tous DMARDs (64,6%) dont méthotrexate (53,5%)
- léflunomide (9,0%)
- hydroxychloroquine (2,8%)
- sulfasalazine (2,4%)
- AINS (35,2%)
- Corticostéroïdes (51,4%).

Concernant la posologie de CIMZIA, la dose de charge a été de 400 mg toutes les 2 semaines pour 698 patients (90,9%) et la dose de maintien de 200 mg toutes les 2 semaines pour 737 patients (97,6%).

➤ Représentativité de la population de l'étude

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ECLAIR ont été comparées sur les critères démographiques et de gravité de la pathologie avec les populations incluses dans les essais et les différentes cohortes disponibles : étude OPALE³ et étude CORPUS⁴ notamment.

Dans les différentes cohortes, les populations sont relativement similaires en termes d'âge et de sexe et d'ancienneté du diagnostic. En revanche, les caractéristiques de la pathologie, en termes de gravité, ne sont pas superposables, du fait de critères d'inclusion différents d'une cohorte à l'autre.

Les études de phase III concernant le certolizumab pégol dans la PR sont les études RAPID 1⁵ et RAPID 2⁶ (ayant évalué l'efficacité de CZP en association au MTX) et l'étude FAST4WARD⁷ (ayant évalué l'efficacité de CZP en monothérapie). Les critères comme l'âge des patients et le pourcentage de femmes sont similaires. La durée moyenne de la maladie semble plus importante dans l'étude ECLAIR par rapport aux essais de phase III, alors que le degré de sévérité et d'activité est moins élevé (du fait de critères d'inclusion dans les essais de phase III sélectionnant des patients présentant une pathologie plus grave et plus active).

La représentativité des patients de l'étude ECLAIR est difficile à évaluer mais elle paraît acceptable.

En conclusion, cette analyse intermédiaire sur les caractéristiques des patients à l'inclusion montre que les indications de CIMZIA et ses modalités d'utilisation (dose de charge et d'entretien) respectent, dans la grande majorité des cas, les recommandations de l'AMM. Les résultats portant sur le suivi des patients à un an est attendu dès que les données seront disponibles.

³ Sarau A, Combe B, Blin P, et al. Survey of the therapeutic management of rheumatoid arthritis in France: the OPALE study. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(3):325-32

⁴ A. Sarau, J. Benichou, L. Guillevin, et al. Which patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, or juvenile idiopathic arthritis receive TNF- α antagonists in France? The CORPUS cohort study. Clinical and Experimental Rheumatology, 2015

⁵ Keystone E, Heijde Dv, Mason DJr, et al. Certolizumab pégol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week phase III, multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum. 2008

⁶ Smolen J, Landewé RB, Mease P et al. Efficacy and safety of certolizumab pégol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009.

⁷ Fleischmann R Vencovsky J, Van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pégol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis. 2009.

4.1.2 Polyarthrite rhumatoïde

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

➤ **Deux essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo :**

- Etude CERTAIN (C87076)⁸ d'une durée de 52 semaines qui a évalué l'efficacité et la tolérance de CZP 400 mg à S0, S2, S4 puis CZP 200 mg/2 semaines, en association à un traitement de fond non biologique (DMARDs), chez 194 patients ayant une PR d'activité faible à modérée. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur du groupe traité par CZP en association au DMARD, par rapport au groupe placebo + DMARD sur le pourcentage de patients en rémission CDAI⁹ (score CDAI ≤ 2,8) à 20 et 24 semaines (18,8% versus 6,1%, $p \leq 0,05$) (critère de jugement principal).
- Etude REALISTIC (C87094)¹⁰ qui a évalué l'efficacité et la tolérance de CZP 400 mg à S0, S2, S4, puis CZP 200 mg/2 semaines en monothérapie ou en association à un DMARD, chez 1 063 patients atteints de PR d'activité forte à modérée, insuffisamment contrôlés après au moins un traitement par DMARD. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur du groupe traité par CZP +/-DMARDs, par rapport au groupe placebo +/- DMARDs sur le pourcentage de patients répondeurs ACR 20 à 12 semaines (51,1% versus 25,9%, $p < 0,001$) (critère de jugement principal).

Au total, ces données confirment les données déjà disponibles.

➤ **Trois études d'extension à 4 et 5 ans des études de phase III RAPID 1⁵ et RAPID 2⁶, précédemment évaluées par la Commission**

- Etude OLE-RAPID 1 (C87028)¹¹, phase d'extension à 5 ans en ouvert de RAPID 1 (Pbo + MTX *versus* CZP 400 mg à S0, S2, S4 + MTX puis CZP 200 mg/ 2semaines + MTX, *versus* CZP 400 mg/2 semaines + MTX, jusqu'à 52 semaines). Au cours de la phase d'extension et suite aux résultats de RAPID1 qui ont démontré qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 schémas posologiques testés, la dose de CZP a été réduite de 400 mg à 200 mg toutes les 2 semaines pour les 390 patients initialement randomisés dans le groupe CZP 400 mg/2semaines + MTX. Un total de 846 patients a été inclus dans OLE-RAPID 1 et ont reçu au moins une dose de CZP sur les 982 inclus dans RAPID1.
- Etude OLE-RAPID 2 (C87051), phase d'extension à 4 ans en ouvert de RAPID 2 (Pbo + MTX *versus* CZP 400 mg/2 semaines + MTX, *versus* CZP 400 mg à S0, S2, S4 puis CZP 200 mg/semaines + MTX). Au cours de la phase d'extension et suite aux résultats de RAPID2 qui ont démontré qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 schémas posologiques testés, la dose de CZP a été réduite de 400 mg à 200 mg toutes les 2 semaines pour les 246 patients initialement randomisés dans le groupe CZP 400 mg/2semaines +MTX. Un total de 567 patients a été inclus dans OLE-RAPID 2 et ont reçu au moins une dose de CZP sur les 619 inclus dans RAPID2.
- Etude C87015, phase d'extension en ouvert des études complémentaires FAST4WARD et CDP870-014, ayant évalué l'efficacité de CIMZIA à une posologie différente de celle retenue par l'AMM : 400 mg toutes les 4 semaines (sans dose de charge).

⁸ Smolen JS, Emery P, Ferracioli GF, et al. Certolizumab pégoïl in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 0;1-8

⁹ Le CDAI (Clinical Disease Activity Index) est un indice composite d'activité de la PR, calculé en prenant en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient médecin. L'évaluation est réalisée sur 28 articulations. Un score $\leq 2,8$ correspond à une rémission de la maladie et un score > 22 représente une très forte activité.

¹⁰ Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW et al. Efficacy and safety of certolizumab pégoïl in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study, *Rheumatology* 2012;51:2204-2214

¹¹ Keystone E, Landewé R, Van Vollenhoven R, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pégoïl in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5 year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis*. 2013; 0:1-7

Les résultats de ces 3 études ont montré le maintien de l'efficacité sur les signes et symptômes cliniques de la PR ainsi que sur la progression des dommages structuraux.

➤ **Autres données**

- Etude PREDICT (RA0064) de phase IV, randomisée, qui a déterminé si le score RAPID3¹² était comparable au score CDAI⁹, pour démontrer l'efficacité de CZP après 12 semaines de traitement et pour prédire l'efficacité à 52 semaines en fonction de la réponse clinique à 12 semaines chez 720 patients ayant une PR active modérée à sévère.
- Etude MARVELOUS¹³ de phase IIIb, randomisée, en double aveugle, qui a évalué, pour les patients traités par CZP, le moment où un score radiologique évaluant l'inflammation et les dommages articulaires était statistiquement inférieur à la valeur à l'inclusion.

Les résultats de ces études ne sont pas détaillés dans la mesure où il s'agit de résultats qui ne portent pas sur des données cliniques d'efficacité de CIMZIA.

4.1.3 Spondylarthrite axiale

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats à S96 de la phase d'extension en ouvert de l'étude de phase III randomisée, contrôlée vs placebo RAPID-axSpA (Pbo *versus* CZP 400 mg à S0, S2 et S4 suivi de CZP 200 mg toutes les 2/semaines ou 400 mg /4 semaines).

Parmi les 218 patients randomisés dans l'un des groupes CZP à l'inclusion 191 (88%) ont terminé l'étude RAPID-axSpA à la semaine 48 et sont rentrés dans l'étude OLE-RAPID-axSpA, 174 (80%) ont complété l'étude à la semaine 96.

Les données disponibles suggèrent un maintien de la réponse ASAS 20¹⁴ entre S48 et S96 chez les patients traités par CZP.

4.1.4 Rhumatisme psoriasique

Dans cette indication, les données ont fait l'objet d'un avis spécifique de la Commission (avis du 18 novembre 2015).

04.2 Tolérance/Effets indésirables

4.2.1 Données issues des études cliniques

► Etudes CERTAIN et REALISTIC (C87094)

Dans ces deux études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo, l'efficacité du CZP a été associée à un profil de tolérance cohérent avec le profil connu des anti-TNFα.

► Etudes RAPID1 et OLE-RAPID 1 cumulées

La durée moyenne d'exposition au CZP a été de de 1 518 jours (environ 4,2 ans) [min-max : 28 j - 2 268 j] au total et le nombre moyen d'injections de 157,2.

La proportion de patients ayant présenté des EI d'intensité sévère a été de 24,8%.

Un total de 137 patients (16,2% [taux d'incidence : 3,85/100 PA]) a rapporté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement avec principalement :

¹² RAPID3 (*Routine Assessment of Patient Index Data*) est une score composite, basé sur l'auto évaluation par le patient des dimensions suivantes : activité globale de la maladie, appréciation de la fonction physique, et appréciation de la douleur. Ces dimensions sont toutes appréciées par un questionnaire multidimensionnel, renseignant l'évaluation de l'état de santé du patient. Ce questionnaire est dérivé du HAQ-DI.

¹³ Ostergaard M, Jacobsson LTH,2 Schaufelberger C et al. MRI assessment of early response to certolizumab pégol in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIIb study applying MRI at weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 16. *Ann Rheum Dis*, 2014 .

¹⁴ ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society qui se réfère à la publication de Sieper J et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:1-44

- des pneumonies (n=8 [0,9%] ; taux d'incidence : 0,22/100 PA),
- tuberculoses pulmonaires (n=6 [0,7%] ; taux d'incidence : 0,16/100 PA),
- tuberculoses disséminées et zona (chacun chez n=4 [0,5%] ; taux d'incidence : 0,11/100 PA)

Au cours de ces 2 études, 16 décès (1,9% [taux d'incidence : 0,44/100 PA]) ont été rapportés. Chez 5 patients, les EI ayant entraîné le décès ont été considérés comme étant liés au traitement par l'investigateur : pneumonie, tumeur maligne, cancer gastrique de stade IV, tuberculose disséminée, rapportés chacun chez 1 patient et pyrexie, cancer du côlon, métastases hépatiques et métastases pulmonaires chez 1 patient.

► Etudes RAPID2 et OLE-RAPID 2 cumulées

La durée moyenne d'exposition au CZP a été de 1 423 jours au total (environ 3,9 ans) [min, max : 14 j - 2085 j] et le nombre moyen d'injections de CZP de 141,6.

La proportion de patients ayant présenté des EI d'intensité sévère a été de de 22,9%. Un total de 100 patients (17,6% [taux d'incidence : 5,50/100 PA] a présenté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement avec principalement :

- tuberculoses pulmonaires (n=8 [1,4%] ; taux d'incidence : 0,35/100 PA)
- et tuberculoses (n=4 [0,7%] ; taux d'incidence : 0,17/100 PA)

Au cours de ces 2 études, 17 décès (3,0% [taux d'incidence : 0,74/100 PA]) ont été rapportés. Six EI ayant entraîné le décès ont été considérés comme étant liés au traitement par l'investigateur : cancer du côlon, cancer gastrique, cancer gastro-intestinal métastatique, cirrhose hépatique, syndrome du choc toxique streptococcique et tuberculose du système nerveux central.

Tableau 1 : Etudes RAPID 1-2 et OLE-RAPID 1-2 cumulées : événements indésirables considérés comme liés au traitement rapportés chez au moins 2% des patients (population de tolérance)

	RAPID+OLE 1 N=846	RAPID+OLE 2 N=567
Infections et infestations n (%)	357 (42,2)	163 (28,7)
Infections urinaires	80 (9,5)	17 (3,0)
Infections des voies aériennes supérieures	44 (5,2)	14 (2,5)
Rhinopharyngite	41 (4,8)	-
Herpès simplex	39 (4,6)	12 (2,1)
Pharyngite	39 (4,6)	-
Bronchite aiguë	35 (4,1)	17 (3,0)
Sinusite	34 (4,0)	-
Bronchite	30 (3,5)	-
Zona	24 (2,8)	-
Pneumonie	22 (2,6)	-
Bactériurie	-	14 (2,5)
Cellulite	17 (2,0)	-
Investigations n (%)	142 (16,8)	90 (15,9)
Anticorps antinucléaire positif	21 (2,5)	12 (2,1)
Elévation des ALAT	18 (2,1)	15 (2,6)
Elévation du temps de céphaline activée	-	48 (8,5)
Elévation des ASAT	-	13 (2,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration n (%)	124 (14,7)	-
Fatigue	21 (2,5)	-
Décoloration au site d'injection	17 (2,0)	-
Pyrexie	17 (2,0)	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané n (%)	95 (11,2)	-
Rash	31 (3,7)	-
Affections hématologiques et du système lymphatique n (%)	69 (8,2)	-
Eosinophilie	21 (2,5)	-
Neutropénie	18 (2,1)	-
Affections oculaires n (%)	34 (4,0)	-

	Conjonctivite	18 (2,1)	-
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif n (%)		58 (6,9)	36 (6,3)
	Polyarthrite rhumatoïde	25 (3,0)	18 (3,2)
Affections du système nerveux n (%)		47 (5,6)	-
	Céphalées	19 (2,2)	-
Affections vasculaires n (%)		31 (3,7)	-
	Hypertension	17 (2,0)	-
Affections du rein et des voies urinaires		-	21 (3,7)
	Hématurie	-	13 (2,3)

► Etude OLE-RAPID-axSpA

Au total, 88,6% des patients traités par CZP ont présenté au moins un EI au cours de l'étude. Le pourcentage de patients présentant au moins un EIG a été de 13,0%.

Les EI graves les plus fréquents ont été rapportés pour le SOC « infections et infestations » (n=12 [3,8%] ; taux d'incidence : 2,7/100 PA). Il s'agissait de :

- infections des voies respiratoires supérieures (n=135 [42,9%] ; taux d'incidence : 49,4/100 PA) ;
- infections des voies respiratoires inférieures et du poumon (n=27 [8,6%] ; taux d'incidence : 6,6/100 PA) ;
- infections urinaires (n=23 [7,3%] ; taux d'incidence : 6,4/100 PA) ;
- infections virales non renseignées (n=21 [6,7%] ; taux d'incidence : 5,1/100 PA).

► Analyse intégrée des données de tolérance de CZP¹⁵

Une analyse intégrée des données de tolérance de CZP à partir des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde a été menée et publiée en 2015, afin de documenter le profil de tolérance à long terme de CZP. Cette analyse de tolérance a regroupé les données d'une étude de pharmacocinétique et les données de 10 essais cliniques randomisés ainsi que leur phase d'extension dans la PR (n=4 049 patients).

L'exposition moyenne à CZP a été de 782 jours (2,14 ans).

Un total de 87,9% (n=3561) des patients traités par CZP a présenté au moins un EI. La majorité des EI étaient d'intensité faible à modérée, les EI d'intensité sévère représentant 21,4%.

Un total de 26,3% des patients ont présenté un EI grave, et 1,4% des patients un EI ayant entraîné le décès (taux d'incidence : respectivement 13,96/100 PA et 0,63/100 PA).

Le taux d'incidence des infections graves a été de 6,14/100 PA chez les patients traités par CZP et de 1,34/100 PA chez les patients traités par placebo (OR=4,81 ; IC_{95%} [0,72 ; 31,99]). Il s'agissait principalement de pneumonies, cellulites et érysipèles.

Les infections opportunistes les plus fréquentes ont été la tuberculose (0,47/100 PA, n=44), les candidoses œsophagiennes (0,08/100 PA, n=8) et les aspergilloses broncho-pulmonaires (0,03/100 PA, n=3). Le taux d'incidence de tumeurs cancéreuses a été de 0,76/100 PA (n=72) dont 5 cas de lymphomes.

¹⁵ Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, et al., Update on the safety profile of certolizumab pégol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials, Ann Rheum Dis, 2015 Jan;74(1):96-103

4.2.2 Données issues des PSUR et PGR

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 7 mars 2013 au 6 mars 2014). L'estimation du nombre total de patients traités par CZP, hors essais cliniques, pendant la période couverte par ce PSUR était de 55 922 patient-années.

► CIMZIA fait l'objet d'un plan de gestion de risque (PGR) européen. La version du PGR en vigueur est la version 10.1 datée du 4 septembre 2014.

Les risques identifiés importants qui font l'objet d'une surveillance particulière sont :

- infections incluant tuberculose et infections opportunistes graves,
- insuffisance cardiaque congestive modérée à sévère (stades III/IV de la classification NYHA),
- réactions d'hypersensibilité,
- tumeurs incluant lymphome, leucémie, carcinome à cellules de Merkel, lymphome à cellules-T hépatosplénique et mélanome,
- affections pseudo-démyélinisantes,
- anémie aplasique, neutropénie, thrombocytopenie, pancytopenie et leucopénie,
- lupus et syndrome lupique,
- immunogénicité incluant sarcoïdose,
- nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées,
- événements hépatobiliaires incluant hépatite, réactivation du virus de l'hépatite B, enzymes hépatiques augmentées et cholestase.

4.2.3 Données issues du RCP

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans les rubriques suivantes (cf. tableau en annexe 1):

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » avec ajout de « Malgré la prise d'un traitement prophylactique ou concomitant pour la tuberculose, des cas de réactivation de la tuberculose ont été observés chez des patients traités par anti-TNF, y compris Cimzia. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par Cimzia » ;
- « 4.8 Effets indésirables » avec ajout du risque peu fréquent « de tuberculose y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire » ;
- « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques » avec ajout de données sur le risque d'immunogénicité.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), CIMZIA a fait l'objet de 6 153 prescriptions. CIMZIA est majoritairement prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde (86% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Polyarthrite rhumatoïde^{16,17,18}

Le méthotrexate est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active ; la dose optimale doit être atteinte au maximum en 4 à 8 semaines.

En 2^{ème} intention et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, on distingue 2 situations :

- en présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un biomédicament peut être proposé (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab).
- en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé.

Les patients en échec d'un premier biomédicament doivent être traités par un autre biomédicament ; les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un 2^{ème} anti-TNF ou un biomédicament reposant sur un autre mode d'action.

Les anti-TNF dont CIMZIA (certolizumab pégol) peuvent également être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde et également en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

Au final, CIMZIA peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au même stade de la stratégie que les anti-TNF. En l'absence de donnée comparative de CIMZIA versus ses comparateurs cliniquement pertinents, il n'est pas possible de les hiérarchiser.

4.4.2 Spondylarthrite axiale^{19,20}

Dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère, active, CIMZIA (certolizumab pégol) est un traitement de 2^{nde} intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS éventuellement associés à des traitements de fond.

Selon les recommandations de la SFR²¹, chez les patients ayant une perte de réponse, une inefficacité primaire ou une intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF peut être bénéfique. Cependant, en l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de définir avec précision la place du certolizumab pégol dans la prise en charge par rapport aux autres anti-TNF.

Dans le traitement de la spondyloarthrite axiale, active sans signes radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS, certolizumab pégol (CIMZIA), est une alternative à l'adalimumab (HUMIRA) et à l'étanercept (ENBREL) seuls anti-TNF à disposer d'une AMM dans cette indication. En l'absence de donnée comparative de CIMZIA versus ses comparateurs cliniquement pertinents, il n'est pas possible de les hiérarchiser.

¹⁶ Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommandations de la société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme, 2014

¹⁷ Smolen SJ, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

¹⁸ SFR. Recommandations d'Utilisation des Anti-TNF α au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde. Actualisation 2007.

¹⁹ 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 896–904

²⁰ 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis, 2011; 70: 905–908

²¹ Wendling D, Lukas C, Paccou J, Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine, 2014

4.4.3 Rhumatisme psoriasique^{22,23}

On ne dispose pas de comparaison directe de CIMZIA (certolizumab pégol) aux autres biomédicaments disponibles dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique.

Le choix thérapeutique doit prendre en compte l'importance et la sévérité des lésions cutanées qui peuvent être indépendantes de la sévérité du rhumatisme psoriasique et la Commission rappelle que CIMZIA n'est pas indiqué dans le psoriasis cutané.

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 après 24 semaines de traitement.

Quelle que soit l'indication concernée et compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le certolizumab pégol sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▶ Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, les anti-TNF dont CIMZIA (certolizumab pégol) sont employés en deuxième intention, seuls ou en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate. Les anti-TNF dont CIMZIA (certolizumab pégol) peuvent également être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde et également en rotation en cas d'échec à un précédent anti-TNF.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CIMZIA, en association au méthotrexate, reste important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le méthotrexate, est inadéquate.

²² Smolen JS, Braun J, Dougados M et al., Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force, *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 1;73(1):6-16

²³ European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:4–12

5.1.2 Spondylarthrite axiale

► La spondyloarthrite axiale incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.

► Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques

► Cette spécialité est un traitement de deuxième intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS éventuellement associés à des traitements de fond.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CIMZIA reste important dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

5.1.3 Rhumatisme psoriasique

► 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 ont été évaluées uniquement versus placebo. Le maintien de l'effet sur les dommages structuraux a été observé après 96 semaines de traitement et devra être confirmé par les résultats à S216. Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► 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.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CIMZIA, en association au méthotrexate, reste important dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de CIMZIA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements

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

RCP du 25-11-2013	RCP du 08/10/2015
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>...</p> <p><u>Spondyloarthrite axiale</u></p> <p>...</p> <p><i>Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA</i></p> <p>Spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.</p> <p>...</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>...</p> <p><u>Spondyloarthrite axiale</u></p> <p>...</p> <p><i>Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA</i></p> <p>Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte 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), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.</p> <p>...</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>...</p> <p><u>Tuberculose</u></p> <p>...</p> <p>En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux adapté doit être mis en œuvre avant de commencer le traitement par Cimzia, en tenant compte des recommandations nationales.</p> <p>Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de Cimzia chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, pour lesquels l'administration d'un traitement antituberculeux approprié n'a pu être confirmée, ainsi que chez les patients à risque significatif de tuberculose malgré un test négatif pour une tuberculose latente. En cas de suspicion d'une tuberculose latente, des tests biologiques de dépistage de la tuberculose devront être envisagés avant de commencer le traitement par Cimzia, que le patient ait ou non été vacciné par le BCG.</p> <p>Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une tuberculose (par ex. : toux persistante, cachexie/amaigrissement, fébricule, apathie), pendant ou après le traitement par Cimzia.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>...</p> <p><u>Tuberculose</u></p> <p>...</p> <p>En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux adapté doit être mis en œuvre avant de commencer le traitement par Cimzia, en tenant compte des recommandations nationales.</p> <p>Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de Cimzia chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, pour lesquels l'administration d'un traitement antituberculeux approprié n'a pu être confirmée, ainsi que chez les patients à risque significatif de tuberculose malgré un test négatif pour une tuberculose latente. En cas de suspicion d'une tuberculose latente, des tests biologiques de dépistage de la tuberculose devront être envisagés avant de commencer le traitement par Cimzia, que le patient ait ou non été vacciné par le BCG.</p> <p>Malgré la prise d'un traitement prophylactique ou concomitant pour la tuberculose, des cas de réactivation de la tuberculose ont été observés chez des patients traités par anti-TNF, y compris Cimzia. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par Cimzia.</p> <p>Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une tuberculose (par ex. : toux persistante, cachexie/amaigrissement, fébricule, apathie), pendant ou après le traitement par Cimzia.</p>

<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Polyarthrite rhumatoïde</u> Cimzia a été étudié chez 4 049 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 92 mois. Les données du Tableau 1 sont principalement issues des études contrôlées <i>versus</i> placebo portant sur 2 965 patients ayant reçu Cimzia et 1 137 patients ayant reçu un placebo pendant la phase contrôlée.</p> <p>Tableau 1. Effets indésirables au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes</th> <th>Fréquence</th> <th>Effets indésirables</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Infections et infestations</td> <td>Fréquent</td> <td>infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant infections à herpès virus, à papillomavirus, à influenza virus)</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose, infections fongiques (incluant infections opportunistes),</td> </tr> <tr> <td colspan="3">...</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables	Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant infections à herpès virus, à papillomavirus, à influenza virus)	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose, infections fongiques (incluant infections opportunistes),	...			<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u></p> <p><u>Polyarthrite rhumatoïde</u> Cimzia a été étudié chez 4 049 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 92 mois. Les données du Tableau 1 sont principalement issues des études contrôlées <i>versus</i> placebo portant sur 2 965 patients ayant reçu Cimzia et 1 137 patients ayant reçu un placebo pendant la phase contrôlée.</p> <p>...</p> <p>Tableau 1 Effets indésirables au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes</th> <th>Fréquence</th> <th>Effets indésirables</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Infections et infestations</td> <td>Fréquent</td> <td>infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes),</td> </tr> <tr> <td colspan="3">...</td> </tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables	Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes),	...		
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables																					
Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant infections à herpès virus, à papillomavirus, à influenza virus)																					
	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose, infections fongiques (incluant infections opportunistes),																					
...																							
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables																					
Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)																					
	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes),																					
...																							
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), code ATC : L04AB05</p> <p>...</p> <p><u>Immunogénicité</u></p> <p><u>Polyarthrite rhumatoïde</u></p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), code ATC : L04AB05</p> <p>...</p> <p><u>Immunogénicité</u></p> <p><u>Polyarthrite rhumatoïde</u></p>																						

<p>Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion a été de 9,6 % dans les études contrôlées <i>versus</i> placebo dans la PR. Environ un tiers des patients anticorps positifs avait des anticorps ayant une activité neutralisante <i>in vitro</i>. Les patients traités simultanément par immunosuppresseurs (MTX) ont présenté un taux de formation d'anticorps plus faible que les patients ne prenant pas d'immunosuppresseurs à l'inclusion. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament et, chez certains patients, à une réduction de l'efficacité.</p> <p>Un modèle pharmacodynamique basé sur les données des études de phase III prévoit qu'environ 15 % des patients traités à la posologie recommandée (200 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge) et sans traitement concomitant par MTX, développeront des anticorps à 6 mois. Ce chiffre diminue avec l'augmentation de la dose de MTX associé. Ces données sont cohérentes avec les données observées.</p> <p>Les données reflètent le pourcentage de patients pour lesquels les résultats ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-Cimzia dosés par technique ELISA et elles dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. Par ailleurs, le taux d'anticorps observé lors d'un dosage peut être influencé par plusieurs facteurs, tels que la manipulation de l'échantillon, l'heure de recueil, les traitements concomitants et la maladie sous-jacente. C'est pourquoi la comparaison du taux d'anticorps anti-Cimzia avec le taux d'anticorps dirigés contre d'autres anti-TNF n'est pas appropriée.</p> <p><u>Spondyloarthrite axiale</u> Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion avant la semaine 24 a été de 4,4 % dans l'étude de phase III contrôlée <i>versus</i> placebo chez des patients ayant une spondyloarthrite axiale. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.</p>	<p>Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion a été de 9,6 % dans les études contrôlées <i>versus</i> placebo dans la PR. Environ un tiers des patients anticorps positifs avait des anticorps ayant une activité neutralisante <i>in vitro</i>. Les patients traités simultanément par immunosuppresseurs (MTX) ont présenté un taux de formation d'anticorps plus faible que les patients ne prenant pas d'immunosuppresseurs à l'inclusion. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament et, chez certains patients, à une réduction de l'efficacité.</p> <p>Dans deux études à long terme (jusqu'à 5 ans d'exposition), en ouvert, le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion était de 13 % (8,4 % des patients ont présenté des anticorps anti-Cimzia de manière transitoire et 4,7 % supplémentaires de manière persistante). Le pourcentage total de patients ayant des anticorps et une baisse persistante de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 9,1 %. Comme pour les études contrôlées <i>versus</i> placebo, la présence d'anticorps a été associée à une réduction de l'efficacité chez certains patients.</p> <p>Un modèle pharmacodynamique basé sur les données des études de phase III prévoit qu'environ 15 % des patients traités à la posologie recommandée (200 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge) et sans traitement concomitant par MTX, développeront des anticorps à 6 mois. Ce chiffre diminue avec l'augmentation de la dose de MTX associé. Ces données sont cohérentes avec les données observées.</p> <p><u>Spondyloarthrite axiale</u> Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion avant la semaine 24 a été de 4,4 % dans l'étude de phase III contrôlée <i>versus</i> placebo chez des patients ayant une spondyloarthrite axiale. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.</p>
--	--

<p><u>Rhumatisme psoriasique</u></p> <p>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 <i>versus</i> 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.</p> <p>...</p>	<p><u>Rhumatisme psoriasique</u></p> <p>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 <i>versus</i> placebo chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.</p> <p><u>Pour toutes les indications</u></p> <p>Les données reflètent le pourcentage de patients pour lesquels les résultats ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-Cimzia dosés par technique ELISA et elles dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. Par ailleurs, le taux d'anticorps observé lors d'un dosage peut être influencé par plusieurs facteurs, tels que la manipulation de l'échantillon, les traitements concomitants et une maladie sous-jacente. C'est pourquoi, la comparaison d'anticorps anti-Cimzia avec d'anticorps dirigés contre d'autres anti-TNF n'est pas appropriée.</p> <p>....</p>
<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>...</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Seringue préremplie (verre de type I) de un ml munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle), contenant 200 mg de certolizumab pégol.</p> <p>Aucun des composants de la seringue ne contient de latex.</p> <p>Boîte de 2 seringues et 2 tampons alcoolisés et multipack contenant 6 (3 boîtes de 2) seringues préremplies et 6 (3 packs de 2) tampons alcoolisés.</p> <p>Boîte de 2 seringues préremplies à aiguille rétractable et 2 tampons alcoolisés (réservé à l'usage hospitalier).</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>	<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>...</p> <p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Seringue préremplie (verre de type I) de un ml munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle), contenant 200 mg de certolizumab pégol.</p> <p>Boîte de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés.</p> <p>Multipack contenant 6 (3 boîtes de 2) seringues préremplies et 6 (3 packs de 2) tampons alcoolisés.</p> <p>Multipack contenant 10 (5 boîtes de 2) seringues préremplies et 10 (5 packs de 2) tampons alcoolisés.</p> <p>Boîte de 2 seringues préremplies à aiguille rétractable et 2 tampons alcoolisés (réservé à l'usage hospitalier).</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>
<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>EU/1/09/544/001 EU/1/09/544/002 EU/1/09/544/003</p>	<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p>EU/1/09/544/001 EU/1/09/544/002 EU/1/09/544/003 EU/1/09/544/004</p>

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION
Date de première autorisation : 01 octobre 2009.	Date de première autorisation : 01 octobre 2009. Date du dernier renouvellement : 16 May 2014