

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 novembre 2015

*certolizumab pégol***CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée¹**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-cutanée²**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	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) uniquement pour les seringues en verre (CIP : 34009 397 320 0 8) Collectivités (CSP L.5123-2) pour les 2 présentations
Indication concernée	« 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) 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. »

¹ Inscription uniquement aux Collectivités² Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

SMR	<p>En conséquence, et dans la mesure où :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données initiales avaient démontré l'efficacité de CIMZIA versus placebo sur les signes cliniques et sur les dommages structuraux, bien que le niveau de preuve de la démonstration sur les dommages structuraux ait été considéré comme faible, - les données de suivi en ouvert à S96 suggèrent le maintien de l'absence de progression radiologique, <p>la Commission considère que le service médical rendu par CIMZIA est <u>important</u> dans l'indication de l'AMM. Cette tendance doit être confirmée avec les données finales de l'étude PsA001.</p>
ASMR	Sans objet
Recommandations	La Commission souhaite disposer des données finales de l'étude PsA001 afin de confirmer notamment le maintien de l'absence de progression radiologique observée à S96.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>01/10/2009 : AMM dans la polyarthrite rhumatoïde (procédure centralisée) 18/10/2013 : Extension d'indication dans 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 (examen en cours).</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>
Classification ATC	<p>2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB05 certolizumab pégol</p>

02 CONTEXTE

CIMZIA est le cinquième anti-TNF à avoir obtenu une extension dans le traitement du rhumatisme psoriasique. Cette indication a été évaluée par la commission de la Transparence le 1^{er} octobre 2014 qui lui a attribué :

- un SMR modéré compte tenu du faible niveau de preuve de démonstration de son effet structural ;
- et une ASMR V par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).

Cette évaluation était basée sur les résultats d'une étude contrôlée de phase III versus placebo (PsA001) en double aveugle jusqu'à 24 semaines, suivie d'une phase simple aveugle jusqu'à 48 semaines. Après 48 semaines, une phase d'extension en ouvert jusqu'à 216 semaines était prévue au protocole, et les résultats n'étaient pas disponibles au moment de l'évaluation initiale.

Dans ce même avis, la Commission avait émis le souhait de : « disposer des données finales de l'étude PsA001 dont le rapport final est prévu pour le 2^{ème} semestre 2016 ».

Les résultats de la phase d'extension en ouvert à 96 semaines de l'étude PsA001 ont été transmis par le laboratoire et font l'objet de la présente évaluation.

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 (DMARDs) 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

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

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 2007³ puis actualisées en 2013⁴.

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.

L'ustekinumab, biothérapie inhibitrice d'interleukines IL-12 et IL-23 a obtenu l'AMM dans le RP en septembre 2013.

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.

³ Pham T et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNF α antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 638-46.

⁴ 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 ; 81:6-14

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- les autres anti-TNF indiqués dans le traitement du RP, ayant tous obtenu un SMR important (cf. tableau 1 ci-après).
 - administré par voie sous-cutanée : HUMIRA (adalimumab), ENBREL (étanercept), SIMPONI (golimumab)
 - administré par voie intraveineuse : REMICADE (infliximab) et ses biosimilaires
- l'inhibiteur d'interleukines IL-12 et IL-23 : STELARA (ustékinumab)

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT (motif)	SMR	ASMR
Biothérapies Anti-TNF				
ENBREL (étanercept) <i>PFIZER</i>	« 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, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »	29 octobre 2003 (inscription 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) <i>ABBVIE</i>	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 ralentit la progression des dommages structuraux 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 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 (infliximab) <i>MSD FRANCE</i>	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : <ul style="list-style-type: none"> - <u>en association avec le MTX</u> ; - <u>ou seul</u> chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	26/04/2006 (inscription RP)	important	« En association au MTX, REMICADE 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. »

<p>INFLECTRA biosimilaires de REMICADE <i>HOSPIRA FRANCE</i></p>	<p>« INFLECTRA est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. INFLECTRA doit être administré : - <u>en association avec le méthotrexate</u>, - <u>ou seul</u> chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué. Il a été démontré que l'infliximab améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »</p>	<p>15 octobre 2014 (Inscription)</p>	<p>important</p>	<p>INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).</p>
<p>REMSIMA biosimilaires de REMICADE <i>BIOGARAN</i></p>	<p>« REMSIMA est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMSIMA doit être administré : - <u>en association avec le méthotrexate</u>, - <u>ou seul</u> chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué. Il a été démontré que l'infliximab améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »</p>	<p>15 octobre 2014 (Inscription)</p>	<p>important</p>	<p>REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).</p>
<p>SIMPONI (golimumab) <i>MSD FRANCE</i></p>	<p>SIMPONI, <u>seul ou en association avec le MTX</u>, 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 ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.</p>	<p>01/02/2012 (Inscription)</p>	<p>important</p>	<p>« 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 »</p>
Biothérapie non Anti-TNF				
<p>STELARA (ustekinumab) <i>JANSSEN CILAG</i></p>	<p>« STELARA, <u>seul ou en association avec le méthotrexate (MTX)</u>, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate. »</p>	<p>15 octobre 2014 (Inscription RP)</p>	<p>modéré</p>	<p>Compte tenu : - de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNFα, - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNFα sur un critère de jugement secondaire, - de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNFα et - de l'existence d'alternatives ayant démontré une</p>

				<p>efficacité sur la destruction articulaire, STELARA, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux anti-TNF-α dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.</p>
--	--	--	--	--

*Il est à noter que pour les spécialités ENBREL, REMICADE, HUMIRA et SIMPONI, faute de données suffisantes, la mention relative à la démonstration de l'effet structural dans le rhumatisme psoriasique ne figurait pas dans le libellé de leur indication au moment de l'examen initial par la commission de la Transparence et a été rajoutée par la suite sur la base de données complémentaires.

06.1 Autres technologies de santé

NA

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Seules les informations relatives à la prise en charge du rhumatisme psoriasique (RP) sont mentionnées dans le tableau ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui (janvier 2015)	
Belgique	Oui (octobre 2014)	
République Tchèque	Oui (juillet 2014)	
Danemark	Oui (novembre 2013)	
Finlande	Oui (mai 2014)	
Grèce	Oui (novembre 2013)	
Allemagne	Oui (novembre 2013)	
Hongrie	Non	
Italie	Oui (juin 2015)	
Irlande	Oui (novembre 2013)	
Pays-Bas	Oui (février 2014)	
Norvège	Oui (novembre 2013)	
Portugal	Non	
Pologne	Non	
Roumanie	Non	
Slovaquie	Oui (janvier 2015)	
Espagne	Oui (août 2014)	
Suède	Oui (novembre 2013)	
Suisse	Oui (septembre 2014)	
Royaume-Uni	Oui (novembre 2013)	
Etats-Unis	Oui (septembre 2013)	
Australie	Oui (avril 2015)	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seules les informations relatives aux évaluations précédentes dans le rhumatisme psoriasique (RP) sont mentionnées dans le tableau ci-dessous.

Date de l'avis (motif de la demande)	1 ^{er} octobre 2014 Inscription de l'extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique
Indication	« 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) 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. »
SMR (libellé)	Modéré compte tenu du faible niveau de preuve de démonstration de son effet structural dans le traitement du rhumatisme psoriasique.
ASMR (libellé)	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).
Etudes demandées	La Commission souhaite disposer des données finales de l'étude PsA001 dont le rapport final est prévu pour le 2 ^{ème} semestre 2016.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité reposent sur les résultats d'une étude de phase III versus placebo (étude PsA001) qui a comparé l'efficacité de certolizumab pégol (CZP) sur les signes et les symptômes des patients adultes atteints de RP actif et sur l'inhibition de la progression des dommages structuraux.

Cette étude a comporté plusieurs périodes :

- une période randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo de l'inclusion jusqu'à la semaine 24, qui a déjà été analysée par la Commission (avis du 01/10/2014)
- une période sans groupe placebo en simple aveugle entre la semaine 24 et 48 ; qui a déjà été analysée par la Commission (avis du 01/10/2014)
- une période d'extension en ouvert entre S48 et S216

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a fourni les données de suivi d'efficacité en ouvert de l'étude PsA001 sur les signes et les symptômes et sur inhibition de la progression des dommages structuraux à 96 semaines, soit 48 semaines supplémentaires.

Les données de suivi des dommages structuraux sont issues d'une lecture des clichés radiologiques à S96 avec relecture des clichés disponibles depuis l'inclusion, comme prévu au protocole, afin de diminuer la variabilité des lectures. Les résultats de ces relectures ont été analysés selon une méthodologie post-hoc et ont été publiés⁵.

09.1 Efficacité

Rappel des données de l'étude initiale PsA001 (période randomisée en double aveugle jusqu'à S24 et période sans groupe placebo en simple aveugle jusqu'à S48)

Dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 01/10/2014), la Commission avait analysé l'étude de phase III contrôlée versus placebo (étude PsA001) comparant deux schémas posologiques de certolizumab pégol (CZP) par voie sous-cutanée (une dose de 400 mg à S0, S2 et S4 suivie d'un traitement d'entretien par 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines) chez des patients atteints d'une forme active de RP depuis au moins 6 mois.

Un traitement antérieur par anti-TNF était autorisé et 20% des patients avaient été précédemment traités. Les patients pouvaient être traités de manière concomitante par des traitements de fond conventionnels (65,7% des patients l'ont été).

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

La phase double aveugle jusqu'à 24 semaines étaient suivie :

- d'une phase simple aveugle sans groupe placebo de S24 jusqu'à 48 semaines (les patients qui étaient dans le groupe placebo à S24 étaient randomisés dans l'un des 2 groupes CZP et ont reçu un traitement d'induction)
- puis d'une phase ouverte de S48 jusqu'à 216 semaines.

Deux co-critères principaux ont été définis : la réponse ACR 20⁶ à la semaine 12 et la variation du score total de Sharp modifié (mTSS⁷) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

⁵ Mease P, Deodhar A, Fleischmann R et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure, RMD Open 2015;1:e000119. doi:10.1136/rmdopen-2015-000119

⁶ 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 ACR 20 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 :

Sur les 409 patients randomisés, 40 patients (9,8%) ont arrêté le traitement avant les 24 semaines.

➤ Résultat sur le co-critère principal : réponse ACR 20 à S12

La proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 à la semaine 12 a été plus importante avec CZP 200 mg/2 semaines (58,0%) et CZP 400 mg/4 semaines (51,9%) qu'avec le placebo (24,3%), soit une différence absolue de 33,7% et 27,6% ($p < 0,001$).

➤ Résultat sur le co-critère principal : inhibition à S24 de la progression des dommages structuraux mesurée par la variation du score mTSS par rapport à l'inclusion

Aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe combiné CZP (analyse groupée, prévue au protocole) et le placebo à la semaine 24 en termes de variation du mTSS. Conformément au protocole, ces données ont été obtenues en utilisant une méthode d'imputation des données manquantes linéaire pour 26 patients concernés, ce qui a conduit à assigner des progressions non plausibles.

A la demande du CHMP des analyses ont été réalisées pour imputer les données manquantes selon une autre méthodologie (imputation de la variation médiane) ; il a été ainsi montré que la progression des dommages structuraux du groupe combiné CZP a été inférieure à celle observée dans le groupe placebo (0,06 versus 0,28 soit une différence de -0,22 (IC_{95%} [-0,38 ; -0,06], $p = 0,007$). Toutefois, la différence a été statistiquement significative uniquement dans le groupe CZP 200 mg/2 semaines (-0,27 ; IC_{95%} [-0,5 ; -0,1], $p = 0,004$) et non dans le groupe CZP 400 mg/4 semaines (-0,17, NS).

➤ Résultats à S48

Pour rappel, les patients du groupe placebo ont été traités par CZP à partir de la semaine 16 (s'ils étaient en progression sous placebo, $n = 59$) ou à partir de la semaine 24 ($n = 61$).

Les données à 48 semaines n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe combiné CZP et le groupe placebo sur le score mTSS, mais 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 arrêté à S24.

La Commission avait souligné que :

- l'absence d'étude versus comparateur actif était regrettable dans la mesure où des anti-TNF étaient disponibles au moment de la mise en place de l'étude clinique ;
- les données démontrant l'effet structural présentaient un faible niveau de preuve

- 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

⁷ 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 ; le score minimal est de 0.

Résultats de la phase d'extension de l'étude initiale (PsA001) à 96 semaines, soit 48 semaines supplémentaires

➤ Résultats sur la réponse ACR (signes et symptômes cliniques)

Parmi les 409 patients randomisés, 318 (77,7%) ont complété l'étude à la semaine 96 :

- 159 dans le groupe CZP 200 mg /2 semaines (dont 47 issus du groupe placebo initial).
- 159 dans le groupe CZP 400 m /4 semaines (dont 53 issus du groupe placebo initial)

Le pourcentage de patients, initialement randomisés dans le groupe combiné CZP et ayant une réponse ACR 20 à la semaine 96, a été de 64,1% (175/273) dans le groupe CZP combiné (imputation des données manquantes selon une méthodologie post-hoc). Ceci correspond à un taux de réponse de 68,8% (95/138) dans le groupe CZP 200 mg/2 semaines et de 59,3% (80/135) dans le groupe CZP 400 mg /4 semaines.

Le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 50 et ACR 70, à la semaine 96, a été respectivement de 49,8% (136/273) et 34,8% (95/273) dans le groupe combiné CZP⁵.

➤ Résultats sur le score mTSS (dommages structuraux)

Le suivi en ouvert des données d'efficacité sur les dommages structuraux était prévu au protocole. Le laboratoire a mis en place une étude spécifique visant à interpréter les données à S96 au regard de celles disponibles entre S48 et l'inclusion en utilisant un modèle mixte d'analyse répétée. Cette étude a été publiée⁵ mais n'a pas été soumise à l'EMA à ce jour. Les données finales (S216) ne sont pas encore disponibles.

Le critère principal de jugement a été la variation moyenne du score mTSS jusqu'à S96 par rapport à l'inclusion. Le critère secondaire a été le pourcentage de patients sans progression radiologique jusqu'à S96 ; l'absence de progression radiologique a été définie selon 2 seuils différents (variation du score mTSS $\leq 0,5$ et ≤ 0).

Deux relecteurs ont relu, en aveugle et dans un ordre aléatoire, les clichés de l'étude PsA001 aux semaines 0 (inclusion), 12 ou 24, 48 et 96 (ou lors de la sortie précoce de l'étude) et ont calculé les scores mTSS sur la base de cette relecture.

L'analyse statistique a été faite par un modèle mixte d'analyse répétée (MMRM) avec le score mTSS comme variable dépendante, le groupe de traitement et la visite comme effets fixes et le bras de traitement comme terme d'interaction. Aucune hypothèse de variation moyenne du score mTSS n'a été prédéfinie.

L'analyse principale a été faite sur la population en intention de traiter c'est-à-dire l'ensemble des patients randomisés dans l'étude PsA001 en séparant la population initialement randomisée dans le groupe combiné CZP (n=273) de celle initialement randomisée dans le groupe placebo (n=136). A S96, et sur les 409 sujets randomisés, 318 étaient encore sous traitement (77%) dont 218 dans le groupe combiné « initialement randomisé CZP » et 100 dans le groupe « initialement placebo ».

- dans la population initialement randomisée dans le groupe combiné CZP

Un total de 256 patients avait des radiographies évaluables à S24, 241 à S48 et 220 à S96.

La variation moyenne du score mTSS a été de 0,09 (IC_{95%} [0,00 ; 0,18]) à S24, 0,11 (IC_{95%} [-0,01 ; 0,23]) à S48 et de 0,14 (IC_{95%} [-0,04 ; 0,33]) à S96.

La variation moyenne du score mTSS a été de 0,19 (IC_{95%} [-0,08 ; 0,46]) CZP 400 mg/4 semaines et de 0,10 (IC_{95%} [-0,16 ; 0,36]) dans le CZP 200 mg/2 semaines.

A S96, le pourcentage de patients sans progression radiologique a été de 87,2% (variation du score mTSS $\leq 0,5$) et de 74,3% (variation du score mTSS ≤ 0) selon la définition utilisée.

- dans la population « initialement randomisée placebo »

A S96, 51 patients initialement randomisés dans le groupe placebo et traités à S16, et 53 patients initialement randomisés dans le groupe placebo et traités à S24 avaient des radiographies évaluables.

A S96, la variation moyenne du score mTSS par rapport à l'entrée dans les groupes CZP a été de -0,08 (IC_{95%} [-0,42 ; 0,27]) chez les patients initialement randomisés dans le groupe placebo et

traités à S16 suite à une progression (n=51), et de 0,04 (IC_{95%} [-0,30 ; 0,38] chez les patients initialement randomisés dans le groupe placebo et traités à S24 (n=53).

Le pourcentage de patients sans progression radiologique depuis l'entrée dans les groupes CZP a été de 94,2% (variation du score mTSS≤0,5) et de 82,7% (variation du score mTSS≤0) selon la définition utilisée.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Rappel des données de l'étude initiale (PsA001) avec un recul de 48 semaines

Les événements indésirables (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).

Nouvelles données avec un recul de 96 semaines, soit 48 semaine supplémentaires

Au cours des 96 semaines, 87,8% des patients traités par CZP ont présenté au moins un EI, il s'agissait d'un EI graves pour 17,0% des patients.

Au total, 36 (9,2%) patients traités par CZP sont sortis d'étude en raison d'un EI, principalement les infections (3,1%)

Les EI les plus fréquents ont été les infections (60,6%), et majoritairement les infections l'appareil respiratoire supérieur (14,2%) ; 4,1% des infections ont été sévères.

Deux décès ont été rapportés durant la période de traitement en double aveugle de 24 semaines. Quatre décès supplémentaires ont été rapportés entre les semaines 24 et 96, soit un total de 6 décès (1,5%) après 96 semaines de traitement.

Ces 4 nouveaux décès ont été liés :

- à un cancer du sein, et le décès a été considéré comme peu probablement relié au traitement d'étude.
- aux suites d'une septicémie survenue environ 13 mois après le début du traitement d'étude. Ce décès a été considéré comme lié au CZP.
- aux suites d'un lymphome diffus à grande cellule B survenue approximativement 17 mois après le début du traitement d'étude. Le décès a été considéré comme possiblement relié au traitement d'étude.
- à une insuffisance ventriculaire gauche aiguë qui s'est développée suite à un infarctus septal du myocarde. Le décès a été considéré comme peu probablement relié au traitement d'étude.

9.2.2 Données issues des PSUR et PGR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 07/03/2013 au 06/03/2014). Ces données de pharmacovigilance internationales n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

Au début de la période couverte par ce PSUR, la version du PGR en vigueur était la version 8.1 datée du 21 décembre 2012. A la date du gel des données de ce PSUR, la version du PGR en

vigueur était la version 9.3 datée du 1er octobre 2013. Les modifications effectuées entre ces deux versions ont été :

- inclusion dans la section « risque important de tumeurs » des événements « leucémie » et « lymphome hépatosplénique à lymphocytes T »,
- inclusion dans la section « risques identifiés importants » des événements « réactions d'hypersensibilité », « nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux et manifestations apparentées), et des « événements hépatobiliaires incluant hépatite, élévation des enzymes hépatiques, cholestase »
- inclusion dans la section « risques identifiés importants » des événements suivants : tumeurs incluant lymphome, leucémie, carcinome à cellules de Merkel, lymphome hépatosplénique à lymphocytes T et mélanome ; insuffisance cardiaque congestive sévère (stade III/IV de la classification NYHA) ; syndrome pseudo-démyélinisants ; anémie aplasique, neutropénie, thrombocytopenie, pancytopenie et leucopénie ; lupus et syndrome lupique ; immunogénicité incluant sarcoïdose. Ces événements étaient préalablement inclus parmi les « risques potentiels importants »

Par ailleurs, les documents d'information destinés aux professionnels de santé et aux patients ont été modifiés et leur nombre a été réduit.

Le tableau ci-dessous résume les risques identifiés, les risques potentiels et les informations manquantes pour CIMZIA :

Risques identifiés importants	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.
Risques potentiels importants	Ischémie cardiaque et ischémie vasculaire cérébrale, Événements de saignements graves
Informations manquantes importantes	Grossesse et allaitement, Enfants et adolescents, Vaccins vivants atténués, Utilisation à long-terme dans le rhumatisme psoriasique, Utilisation à long-terme dans la spondyloarthrite axiale.

9.2.3 Données issues du RCP

Des modifications ont été apportées au RCP le 16/12/2014 avec la mise à jour des rubriques suivantes :

- 4.4 « mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » pour intégrer des cas de réactivation de tuberculose chez des patients traités par anti-TNF
- et 4.8 « Effets indésirables » avec ajout d'effets indésirables : zona, tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire).

09.3 Données d'utilisation/de prescription

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).

09.4 Résumé & discussion

Efficacité

Les données cliniques d'efficacité du certolizumab pégol (CZP) reposent sur une étude de phase III versus placebo (étude PsA001) qui a comparé l'efficacité de 2 schémas posologiques 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. Un total de 409 patients a été randomisé dont 273 dans le groupe combiné CZP (200 mg/2 semaines, n=138 et 400 mg/4 semaines, n=135) et 136 dans le groupe placebo.

La proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 à la semaine 12 (co-critère principal) a été plus importante avec CZP 200 mg/2 semaines (58,0%) et CZP 400 mg/4 semaines (51,9%,) qu'avec le placebo (24,3%), soit une différence absolue de 33,7% et 27,6% ($p < 0,001$).

S'agissant du deuxième co-critère principal radiologique, aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe combiné CZP et le placebo en termes de variation du score mTSS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. A la demande du CHMP, l'analyse a été refaite selon une méthodologie d'imputation des données manquantes différente et les résultats ont montré une variation du score mTSS inférieure dans le groupe combiné CZP que dans le groupe placebo (0,06 versus 0,28 soit une différence de -0,22 (IC_{95%} [-0,38 ; -0,06], $p = 0,007$).

Les données à 48 semaines n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe combiné CZP et le placebo sur le score mTSS.

Lors de l'analyse de ces données (avis du 01/10/14), la Commission avait souligné que :

- l'absence d'étude versus comparateur actif était regrettable dans la mesure où des anti-TNF étaient disponibles au moment de la mise en place de l'étude clinique ;
- le niveau de preuve des données démontrant l'effet structural était faible (analyses post-hoc à S24 avec une méthode d'imputation des données différente de celle initialement prévue dans le protocole et absence de différence versus placebo à S48). La Commission avait relevé que l'AMM n'incluait pas l'effet sur la destruction articulaire contrairement aux autres anti-TNF.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats d'efficacité de la phase d'extension en ouvert de l'étude PsA001 durant laquelle tous les patients étaient traités par CZP 200 mg/2 semaines ou CZP 400 mg/4 semaines à 96 semaines, soit 48 semaines supplémentaires. Les résultats à S216 ne sont pas encore disponibles à ce jour. A noter que 77% (318/409) des patients initialement randomisés disposaient de données radiographiques évaluables à toutes les visites et étaient encore sous traitement à S96.

Les résultats à S96 ont montré le maintien de l'efficacité sur les signes cliniques. Le pourcentage de patients ayant une réponse ACR20 à la semaine 96 a été de 64,1% dans le groupe combiné CZP.

Les données sur le score mTSS sont issues d'une nouvelle lecture de l'ensemble des clichés radiologiques disponibles entre S96 et l'inclusion (afin de diminuer la variabilité liée à la lecture) avec évaluation de l'évolution du score mTSS selon une méthodologie post-hoc. Les résultats montrent que :

- dans la population initialement randomisée dans le groupe combiné CZP (n=273), la variation moyenne du score mTSS a été de 0,09 (IC_{95%} [0,00 ; 0,18]) à S24 (n=256 patients évaluables), 0,11 (IC_{95%} [-0,01 ; 0,23]) à S48 (n=241 patients évaluables) et de 0,14 (IC_{95%} [-0,04 ; 0,33]) à S96 (n=220 patients évaluables).
- dans la population initialement randomisée dans le groupe placebo, la variation moyenne du score mTSS à S96 par rapport à l'entrée dans les groupes CZP a été comprise entre - 0,08 (IC_{95%} [-0,42 ; 0,27]) et 0,04 (IC_{95%} [-0,30 ; 0,38]) selon que les patients aient été traités par CZP à S16 ou S24 conformément au protocole.

Ces résultats, issus d'une phase d'extension en ouvert avec relecture des clichés radiologiques et analyse selon une méthodologie post-hoc, sont en faveur de l'absence de progression des dommages structuraux chez les patients atteints de RP et traités par CZP (analyse combinée) après 96 semaines de traitement.

Cette tendance doit être confirmée avec les données finales de l'étude PsA001.

Tolérance

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 encore limitées.

La phase ouverte de l'étude PsA001 à S96 a rapporté 4 décès dont 3 pour lesquels l'imputabilité du médicament est suspectée. Il s'agissait de décès faisant suite à une septicémie (considéré comme lié au CZP), à un lymphome diffus à grande cellule B survenue approximativement 17 mois après le début du traitement d'étude (considéré comme possiblement relié au traitement) et à une insuffisance ventriculaire gauche aiguë (peu probablement relié au traitement d'étude).

09.5 Programme d'études

Une étude de phase III est en cours dans l'indication arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent et trois autres sont en cours dans le traitement du psoriasis en plaque, modéré à sévère, chez les patients adultes.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁸

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.

Place de CIMZIA

En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport aux autres biothérapies disponibles ne peut être précisée.

CIMZIA est une alternative aux autres anti-TNF dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique.

Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques observées avec le certolizumab pégol sous-cutané mais aussi avec les autres biothérapies, la commission de la Transparence considère que

⁸ 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

la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament devrait être réalisée dans une structure de soins adaptée.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 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 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.

▶ 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 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.

En conséquence, et dans la mesure où :

- les données initiales avaient démontré l'efficacité de CIMZIA versus placebo sur les signes cliniques et sur les dommages structuraux, bien que le niveau de preuve de la démonstration sur les dommages structuraux ait été considéré comme faible,
- les données de suivi en ouvert à S96 suggèrent le maintien de l'absence de progression radiologique,

la Commission considère que le service médical rendu par CIMZIA est important dans l'indication de l'AMM.

Cette tendance doit être confirmée avec les données finales de l'étude PsA001.

La Commission donne un avis favorable au maintien 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 : 65%

► 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 afin de confirmer notamment le maintien de l'absence de progression radiologique observée à S96.