

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CIMZIA (certolizumab pegol), anti-TNF α

Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'ayant pas répondu à au moins un traitement de fond classique

L'essentiel

- ▶ CIMZIA est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) de l'adulte, active, modérée à sévère :
 - en association au méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond classique¹, y compris le méthotrexate, est inadéquate ;
 - en monothérapie, en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée.
- ▶ CIMZIA n'est pas indiqué chez les patients naïfs de traitement de fond classique.
- ▶ En association au MTX, il ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, mais il n'a pas d'avantage clinique par rapport aux autres anti-TNF α .

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la PR comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un traitement de fond dont le médicament de référence est le méthotrexate
En cas de contre-indication ou de réponse inadéquate au MTX, on a recours à un autre traitement de fond classique, à un anti-TNF α seul, ou à leur association.
En cas d'échec d'un traitement anti-TNF α , on peut changer d'anti-TNF α ou recourir à une autre biothérapie (rituximab, abatacept, tocilizumab)
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
CIMZIA constitue une alternative aux autres anti-TNF α disponibles dans la prise en charge de la PR. En association au MTX, il peut être employé en cas de réponse inadéquate aux médicaments de fond classiques, y compris le MTX. Il peut également être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. On ne dispose pas d'étude le comparant à un autre anti-TNF α ou ayant évalué son efficacité en cas d'échec à un autre anti-TNF α .

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance du certolizumab ont été évaluées dans deux études comparant certolizumab (400 mg aux semaines 0, 2 et 4 puis 200 mg toutes les 2 semaines) au placebo, tous deux associés au MTX, chez 1 601 patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX (dose > 10 mg/semaine). Le taux de réponse ACR 20² à 24 semaines (critère principal) a été plus important dans le groupe traité par certolizumab + MTX que dans le groupe traité par placebo + MTX :
 - 58,8 % *versus* 13,6 %, $p < 0,001$ dans une étude ;
 - 57,3 % *versus* 8,7 %, $p < 0,001$ dans l'autre étude.

1 - On attribue généralement le terme traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique des dommages structuraux. Les Anglo-Saxons utilisent le terme « DMARD » Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Les traitements de fond dits classiques (TFC) par opposition aux biothérapies (anti-TNF, rituximab, abatacept, tocilizumab...) incluent le MTX (traitement de fond classique de référence dans la PR), le léflunomide, la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, les sels d'or, l'azathioprine, la D-pénicillamine et la tiopronine.

2 - 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 : 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.

La progression des dommages structuraux à 52 semaines, évaluée par le score total de Sharp modifié par Van der Heijde (mTSS)³ dans une étude, a été significativement moindre dans le groupe certolizumab que dans le groupe placebo (0,4 point *versus* 2,8 points, $p < 0,001$).

- Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été les infections et les réactions au site d'injection. La tolérance du certolizumab ne semble pas différente de celle des autres anti-TNF α actuellement commercialisés.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.

La Commission de la transparence a recommandé le statut de médicament d'exception.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CIMZIA est important.
- Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques, dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF α (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

3 - La méthodologie du mTSS permet de quantifier l'érosion des articulations et la réduction de l'interligne articulaire pour 44 et 40 articulations respectivement. Plus le dommage est important, plus le score est élevé.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

