

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 20 juillet 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 07 septembre 2016.*

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

Code ATC	L04AB05 (immunosuppresseur anti-TNF-α)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs)»

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	-
ISP	CIMZIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la stratégie thérapeutique en vigueur, CIMZIA, en association au MTX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive des patients adultes non précédemment traitée par le méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARD) (1^{ère} ligne de traitement).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	01/10/2009 : AMM dans la polyarthrite rhumatoïde (procédure centralisée) 16/12/2015 : extension d'indication dans la polyarthrite rhumatoïde chez les patients non précédemment traités (procédure centralisée) PGR européen associé à un suivi national renforcé de pharmacovigilance
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne. Médicament d'exception
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB05 Certolizumab pégol

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de CIMZIA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées aux collectivités, dans une extension d'indication : en association avec le MTX, dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs¹).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Polyarthrite rhumatoïde

CIMZIA, en association au méthotrexate, est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, 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.
- **le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).**

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)

¹ Disease-modifying antirheumatic drugs

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

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

Rhumatisme psoriasique

CIMZIA, en association au méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond 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. »

04 POSOLOGIE

« Polyarthrite rhumatoïde

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.

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. »

05 BESOIN MEDICAL

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires de l'adulte avec une prévalence estimée entre 0,3 et 1% de la population générale adulte². L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur.

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint c'est le « tight control » ou contrôle serré de la maladie avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini (« Treat to Target »). En l'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses (par exemple augmentation des doses de 5 mg toutes les 1 à

² Cécile Gaujoux Viala, Laure Gossec, Alain Cantagrel et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 2014 ; 81 : 303–312.

4 semaines), jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine, en fonction du contexte clinique et à la tolérance au traitement).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être prescrits car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

Pour le traitement de seconde ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate :

- 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 de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé.
- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'addition d'un biomédicament peut être proposée (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab).

L'utilisation d'un biomédicament, quel qu'il soit, se fait préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation de biomédicament en monothérapie, il semble logique de privilégier le tocilizumab car il n'a pas été démontré dans la littérature de supériorité clinique d'un anti-TNF, du rituximab ou de l'abatacept en monothérapie par rapport au méthotrexate seul, à la différence du tocilizumab.

Les autres anti-TNF α indiqués dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par MTX en association au MTX sont : adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab ainsi qu'un inhibiteur d'interleukine : le tocilizumab.

Les recommandations européennes de l'EULAR³ ont été révisées en 2013⁴. Leur version antérieure datée de 2010⁵ laissait une place à une biothérapie de 1^{ère} ligne chez des patients avec des facteurs de mauvais pronostic (maladie très active, dommages structuraux précoces). Cette mention a été supprimée. Les recommandations françaises actuelles (2014) de la Société Française de Rhumatologie² (SFR) n'évoquent pas la possibilité d'une biothérapie chez des patients naïfs de DMARD conventionnel. Les recommandations américaines de l'ACR, qui en 2012 permettaient dans des cas de haute activité de la PR avec des facteurs de mauvais pronostics d'envisager une biothérapie de 1^{ère} ligne, n'évoquent plus cette possibilité dans leur dernière version révisée en 2015⁶. En cas de PR avec une activité importante un DMARD conventionnel en monothérapie (MTX en 1^{ère} intention) ou éventuellement en association est préconisé.

Actuellement, il est considéré préférable de laisser la possibilité aux patients de répondre au traitement de 1^{ère} ligne en particulier au méthotrexate avec une stratégie dynamique d'adaptation thérapeutique et de permettre, le cas échéant, l'introduction d'une biothérapie à un stade précoce pour les patients pour qui cela est nécessaire et donc sans perte de chance significative.

En décembre 2015⁷, la Commission avait estimé, qu'en l'état actuel de la stratégie thérapeutique préconisée² pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, à savoir une prescription en 1^{ère} intention de DMARD conventionnel (MTX, éventuellement léflunomide ou salazopyrine), la prescription d'un biomédicament (en association avec le MTX ou en monothérapie), quel qu'il soit, ne se justifiait pas en 1^{ère} ligne.

La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'un biologique pourrait être envisagée, était le cas d'une contre-indication à tous les DMARD conventionnels.

³ European League Against Rheumatism.

⁴ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. Ann Rheum Dis Published Online First: October 25, 2013 doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.

⁵ Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 964–75.

⁶ Singh JA, Saag KG, Bridges SL et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; 68:1-26.

⁷ HAS. Avis de la commission de Transparence sur ROACTEMRA. Extension d'indication. 16/12/2015.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les biologiques indiqués en association au MTX, dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par MTX figurent dans le Tableau 1.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

Tableau 1 : comparateurs cliniquement pertinents de CIMZIA

NOM (DCI)	CPT	Indication AMM dans la PR chez les patients naïfs	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i>	Immunosuppresseur anti-TNF- α	HUMIRA en association avec le méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Il a été démontré qu'HUMIRA, en association au méthotrexate, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	20/07/2016 (Réévaluation)	Insuffisant ⁸	-	Oui
ENBREL ⁹ (étanercept) <i>Pfizer</i>	Immunosuppresseur anti-TNF- α	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate. Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	20/07/2016 (Réévaluation)	Insuffisant ¹⁰	-	Oui
SIMPONI (golimumab) <i>MSD</i>	Immunosuppresseur anti-TNF- α	SIMPONI, en association avec le MTX, est indiqué dans : -le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.	01/02/2012 (Inscription)	Important	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent	Oui

⁸ Le SMR de HUMIRA dans cette indication était précédemment important depuis la date du 02/11/2005 (extension d'indication).

⁹ BENEPAI (étanercept) des laboratoires Biogen Idec est un médicament biosimilaire à ENBREL.

¹⁰ Le SMR de ENBREL dans cette indication était précédemment important depuis la date du 02/10/2002 (inscription).

NOM (DCI)	CPT	Indication AMM dans la PR chez les patients naïfs	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
		-le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.		Insuffisant ¹¹	traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Non
REMICADE ¹² (infiximab) <i>MSD</i>	Immunosuppresseur anti-TNF-α	REMICADE, en association avec le méthotrexate, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs. Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.	20/07/2016 (Réévaluation)	Insuffisant ¹³	-	Oui
ROACTEMRA (tocilizumab) <i>Roche</i>	Immunosuppresseur Inhibiteur d'interleukine	ROACTEMRA, en association au MTX, est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX. Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le MTX,	16/12/2015 (Extension naïf de MTX)	Insuffisant	-	Non

¹¹ **Chez les patients naïfs de MTX**, en raison de l'absence de démonstration de sa supériorité en termes de répondeurs ACR 50 par rapport au MTX seul et, du faible recul en termes de tolérance, la Commission considère que le service médical rendu par SIMPONI est insuffisant, au regard des thérapies disponibles, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette population.

¹² INFLECTRA des laboratoires Hospira France, REMSIMA des laboratoires Biogaran, FLIXABI des laboratoires Biogen France, à base d'infiximab, sont des médicaments biosimilaires à REMICADE.

¹³ Le SMR de REMICADE dans cette indication était précédemment important depuis la date du 26/04/2006 (extension d'indication).

NOM (DCI)	CPT	Indication AMM dans la PR chez les patients naïfs	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
		réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.				

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui (préciser date de début)/Non/ Evaluation en cours	Condition(s) particulières
Allemagne, Danemark, Grèce, Norvège, Pays-Bas, Roumanie, Suède	Oui	NA

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	10 mars 2010 (inscription sécurité sociale et collectivités)
Indication	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.
SMR	Important.
ASMR (libellé)	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 (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.

Date de l'avis (motif de la demande)	9 juillet 2014 (inscription sécurité sociale et collectivités dans une extension d'indication)
Indication	Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant : la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la Spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, 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.
SMR	Important
ASMR (libellé)	Prenant en compte : - l'efficacité de CIMZIA versus placebo, - l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo de 30% attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas été atteinte dans l'étude AS001, - l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles, la Commission de la transparence considère que CIMZIA (certolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (incluant la spondylarthrite ankylosante active sévère et la spondyloarthrite axiale active sévère non étayée par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) active sévère en échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).

Date de l'avis (motif de la demande)	1 ^{er} octobre 2014 (Inscription sécurité sociale et collectivités dans une extension d'indication)
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
ASMR (libellé)	La spécialité CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).

Date de l'avis (motif de la demande)	18 novembre 2015 (Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale)
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)	Important
ASMR (libellé)	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juin 2016 (Renouvellement de l'inscription)
Indication	« <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. <u>Spondyloarthrite axiale</u> 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. <u>Rhumatisme psoriasique</u> 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. »
SMR (libellé)	Important dans les indications de l'AMM.
ASMR (libellé)	Sans objet.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats :

- d'une étude de phase III C-EARLY (NCT01521923), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'association certolizumab pégol + méthotrexate versus méthotrexate seul (+ placebo), chez des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde naïfs de traitement de fond.
- d'une méta-analyse fournissant des données relatives d'efficacité et de tolérance de CIMZIA versus d'autres traitements biologiques (anti-TNF α ou autre) indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, chez des patients naïfs de méthotrexate ou d'un autre traitement de fond (DMARD).

9.1.1 Etude comparative certolizumab + méthotrexate versus méthotrexate

	Phase III C-EARLY (NCT01521923)
Objectif principal de l'étude	De la semaine 0 à la semaine 52 (période 1) : démontrer la supériorité de l'association CZP + MTX versus l'association placebo + MTX en termes de rémission persistante à la semaine 52 (définie par un DAS28 [VS] <2,6 aux visites aux semaines 40 et 52, De la semaine 52 à la semaine 104 (période 2) : démontrer que les deux posologies de CZP+MTX (200 mg toutes les 2 semaines [CZP 200 mg/2 semaines] ou diminution de la fréquence à 200 mg toutes les 4 semaines [CZP 200 mg/4 semaines]) sont supérieures à l'arrêt du CZP+MTX pour maintenir une faible activité de la maladie (définie par un score DAS28 [VS] $\leq$ 3,2) à la semaine 104.
Méthode	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, d'une durée totale de 24 mois (104 semaines), en double aveugle.
Population étudiée	
Principaux critères d'inclusion	Patients adultes, atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) définie selon les critères ACR/EULAR de 2010, diagnostiquée depuis moins d'un an, naïfs de traitement de fond (DMARD), présence de facteur rhumatoïde (FR+) ou d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), PR active définie par : - o nombre d'articulations gonflées (NAG) (28 articulations) $\geq$ 4 et nombre d'articulations douloureuses (NAD) (28 articulations) $\geq$ 4, - o score DAS28 (VS) > 3,2, - o CRP $\geq$ 10 mg/l et/ou VS $\geq$ 28 mm/h (Westergren).
Principaux critères de non inclusion	Diagnostic d'affection musculo-squelettique non inflammatoire, secondaire ou toute autre arthrite inflammatoire, tumeur maligne ou antécédent de tumeur maligne, insuffisance cardiaque congestive selon les critères de classification de la New York Heart Association (NYHA) de 1994, haut risque d'infection, ou antécédents d'infections chroniques ou récurrentes, tuberculose connue (pulmonaire ou extra-pulmonaire), haut risque d'infection tuberculose ou tuberculose latente.
Groupes de traitement	
Critère de jugement principal	Période 1 : proportion de patients en rémission persistante à la semaine 52, définie par un score DAS28 [VS] < 2,6 aux semaines 40 et 52. Période 2 : proportion de patients ayant une faible activité de la maladie (DAS28 [VS] $\leq$ 3,2) maintenue entre la semaine 52 et la semaine 104, sans poussée de la PR.

Parmi les critères de jugement secondaires	Période 1 : proportion de patients ayant une faible activité de la maladie persistante à la semaine 52 (soit un score DAS28 [VS] $\leq 3,2$) aux semaines 40 et 52. Taux de répondeurs ACR50 à la semaine 52, Variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI à la semaine 52, Variation par rapport à l'inclusion du score mTSS à la semaine 52. Période 2 : proportion de patients en rémission persistante à la semaine 52 (DAS28 [VS] $< 2,6$ aux semaines 40 et 52) et pour lesquels la rémission était maintenue entre la semaine 52 et la semaine 104, sans poussée de la PR.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Période 1 : hypothèses retenues : patients randomisés selon un ratio 3:1 et pourcentage attendu de patients atteignant une rémission persistante à la semaine 52 de 50% dans le groupe CZP+MTX et de 30 % dans le groupe placebo+MTX. Recrutement nécessaire de 600 patients dans le groupe CZP+MTX et 200 patients dans le groupe placebo+MTX pour démontrer une différence sur le critère principal de la période 1 avec un seuil alpha bilatéral de 5% et une puissance de 99%. Période 2 : Il était attendu qu'environ 455 patients randomisés dans le groupe CZP+MTX lors de la période 1 auraient une faible activité de la maladie persistante à la semaine 52 (DAS28 [VS] $\leq 3,2$ aux semaines 40 et 52) et seraient randomisés à nouveau à la semaine 52, selon un ratio 2:3:2, dans l'un des 3 groupes de traitement par CZP+MTX de la période 2, soit : - 130 patients dans le groupe CZP posologie standard d'entretien+MTX, - 195 patients dans le groupe CZP fréquence réduite + MTX, - 130 patients dans le groupe arrêt de CZP + MTX. avec une proportion de patients en faible activité persistante de la maladie dans chaque groupe de 95%, 90% et 75%, respectivement. La taille de l'échantillon permettrait de montrer une différence sur le critère principal de la période 2 : - entre le groupe CZP posologie standard d'entretien + MTX et le groupe arrêt de CZP + MTX, avec un seuil alpha bilatéral de 5% et une puissance de 99%, - entre le groupe CZP posologie standard d'entretien + MTX et le groupe arrêt de CZP + MTX, avec un seuil alpha bilatéral de 5% et une puissance de 92%.
Analyse statistique	Période 1 : séquence hiérarchique pour tenir compte de la multiplicité des tests et contrôler l'inflation du risque alpha : Critère principal : proportion de patients en rémission persistante à la semaine 52, Principal critère secondaire : proportion de patients ayant une faible activité persistante de la maladie à la semaine 52, Taux de répondeurs ACR50 à la semaine 52, Variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI à la semaine 52, Variation par rapport à l'inclusion du score mTSS à la semaine 52. Période 2 : utilisation d'une séquence hiérarchique pour la multiplicité des tests : 1^{ère} étape : comparaison de la proportion de patients ayant une faible activité de la maladie maintenue de la semaine 52 à la semaine 104 (DAS28 [VS] $\leq 3,2$) sans poussée de la PR (critère principal de la période 2), entre le groupe CZP posologie standard d'entretien+MTX (CZP 200 mg / 2 semaines+MTX) et le groupe arrêt de CZP+MTX (placebo+MTX). En cas de significativité statistique (alpha de 0,05) pour la 1^{ère} analyse de la séquence hiérarchique, une comparaison additionnelle du critère principal de la période 2 était réalisée entre le groupe CZP fréquence réduite+MTX (CZP 200 mg / 4 semaines +MTX) et le groupe arrêt de CZP+MTX (placebo +MTX), à un alpha de 0,05. Procédure de test hiérarchique similaire pour l'analyse du critère secondaire de jugement (proportion de patients ayant une rémission [DAS28 [VS] $< 2,6$] maintenue de la semaine 52 à la semaine 104, sans poussée de la PR).

Résultats :

Au total, parmi les 1 377 patients sélectionnés, 879 ont été randomisés à la semaine 0 dont :

- 660 patients dans le groupe CZP+MTX,
- 219 patients dans le groupe placebo+MTX.

Un taux de 73,2% de patients (643/879) a terminé les 52 semaines de la période 1. Un taux de 40,8% de patients (359/879) étaient en faible activité persistante de la maladie à la semaine 52 (DAS28 [VS] < 3,2 aux semaines 40 et 52) et étaient éligibles pour la période 2.

Une proportion de 75,8% de patients (500/660) dans le groupe CZP+MTX versus 65,3% (143/219) dans le groupe placebo+MTX a terminé la période 1 et 44,2% de patients (292/660) versus 30,6% (67/219) était éligible pour la période 2.

Au total, 359 patients sont entrés dans la période 2 dont :

- 293 patients précédemment traités par l'association CZP+MTX lors de la période 1. Ces patients ont été randomisés à nouveau à la semaine 52 dont :
 - o 84 dans le groupe CZP posologie standard d'entretien (CZP 200 mg / 2 semaines + MTX),
 - o 127 dans le groupe CZP fréquence réduite (CZP 200 mg / 4 semaines + MTX),
 - o 82 dans le groupe d'arrêt de CZP (placebo+MTX),
- 66 patients précédemment traités par l'association placebo+MTX lors de la période 1 et qui ont poursuivi ce traitement lors de la période 2.

Une proportion de 87,2% (313/359) des patients a terminé les 52 semaines de la période 2.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 2 groupes. Les patients inclus avaient une PR sévère, active et évolutive. L'âge moyen des patients était de 50,6 ans (écart-type : 13,5 ans). La majorité des patients était des femmes (76,7%) d'origine caucasienne (86,3%). La durée moyenne entre le diagnostic de la maladie et l'inclusion dans l'étude était de 2,9 mois ; la majorité des patients (71,1%) était diagnostiquée pour la PR depuis moins de 4 mois.

Une majorité de patients (96,5%) avait une activité élevée de la maladie (DAS28 [VS] > 5,1) et 3,5% avaient une activité modérée de la maladie (DAS28 [VS] > 3,2 et ≤ 5,1); le score DAS28 [VS] moyen était de 6,72. Le nombre moyen d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG) était de 15,8 et 12,5, respectivement.

Un taux de 32,6% des patients avait reçu un traitement par corticoïdes par voie systémique, et 38,2% des patients dans les 2 groupes recevaient concomitamment des corticoïdes par voie systémique à dose stable.

Critère principal de jugement - période 1

La proportion de patients ayant atteint une rémission persistante à la semaine 52 (soit un DAS28 [VS] < 2,6 aux semaines 40 et 52) était de 28,9% (189/655) dans le groupe CZP+MTX versus 15,0% (32/213) dans le groupe placebo+MTX. L'Odds Ratio (CZP+MTX/placebo+MTX) était de 2,283 (IC95% [1,503 ; 3,468], p<0,001).

Critères secondaires de jugement

La proportion de patients avec une faible activité de la maladie persistante à la semaine 52 (DAS28 [VS] ≤ 3,2 aux semaines 40 et 52) était de 43,8% (287/655) dans le groupe CZP+MTX versus 28,6% (61/213) dans le groupe placebo+MTX. L'Odds ratio (CZP+MTX/placebo+MTX) était de 1,957 (IC95% : [1,384 ; 2,767], p<0,001).

La proportion de réponders ACR50 à la semaine 52 était de 61,8% dans le groupe CZP+MTX versus 52,6% dans le groupe placebo+MTX (p=0,023).

A la semaine 52, l'amélioration du score HAQ-DI était supérieure dans le groupe CZP+MTX par rapport au groupe placebo+MTX (-1,00 versus -0,82 points respectivement, p<0,001).

A la semaine 52, les variations moyenne et médiane par rapport à l'inclusion du score mTSS¹⁴ étaient respectivement de :

- 0,2 (écart-type : 3,2) et 0,0 (min-max [-26 ; 26]) dans le groupe CZP+MTX,
- 1,8 (écart-type : 4,3) et 0,5 (min-max [-9 ; 20]) dans le groupe placebo+MTX.

La progression radiographique, correspondant à une augmentation du score mTSS, était inférieure dans le groupe CZP+MTX par rapport au groupe placebo+MTX (-0,978 points en faveur du groupe CZP+MTX ; IC95% [-1,005 ; -0,500], $p < 0.001$).

Critère principal de jugement - période 2

La proportion de patients avec une faible activité de la maladie persistante à la semaine 104 (DAS 28 [VS] $\leq 3,2$) sans poussée de la PR était de 48,8% (41/84) dans le groupe CZP dose standard d'entretien (CZP 200 mg / 2 semaines + MTX) versus 39,2% (31/79) dans le groupe arrêt de CZP (placebo+MTX). La différence entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significative avec un Odd ratio (CZP dose standard d'entretien/ arrêt de CZP) de 1,719 (IC95% : [0,881 ; 3,354], NS).

Indice fonctionnel et Qualité de vie

Les résultats sur l'indice fonctionnel HAQ-DI (*Health assessment Questionnaire – Disability Index*) ont montré une amélioration en faveur du groupe CZP + MTX à 52 semaines (-1,0 versus -0,82 points, $p < 0,001$). Les résultats sur le score moyen physique (SF-36 PCS) allaient dans le même sens ($p = 0,008$). Toutefois, les résultats portant sur d'autres paramètres de qualité de vie n'ont pas mis en évidence de différences statistiquement significatives entre les 2 groupes notamment en ce qui concerne l'amélioration de la fatigue (BRAF-MDQ), le soulagement de la douleur (PtAAP, SF-36 bodily pain domain), la santé mentale (SF-36 MCS, SF-36 mental health domain).

9.1.2 Méta-analyse en réseau

Type d'étude	Méta-analyse en réseau utilisant une approche bayésienne
Date et durée de l'étude	Période de recherche : Janvier 1980 à Janvier 2015
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité, la tolérance, la qualité de vie et du fardeau économique de CZP comparativement à d'autres traitements pharmacologiques utilisés dans le traitement de la PR apparue à l'âge adulte, active et évolutive, chez des patients naïfs de traitement par MTX ou un autre DMARD.
METHODE	
Critères de sélection	Revue systématique de la littérature : essais cliniques pertinents publiés entre janvier 1980 et janvier 2015 + revues systématiques de la littératures/méta-analyses publiées entre 2013 et 2015 + recherches complémentaires (littérature grise ou travaux non publiées). Inclusion dans la méta-analyse des essais de phase II, III et/ou IV, randomisés, contrôlés évaluant une intervention d'intérêt dans au moins un bras (CZP, DMARD conventionnel, DMARD biologique ou l'anakinra), chez des patients adultes atteints d'une PR apparue à l'âge adulte, active et évolutive, naïfs de traitement par MTX ou un autre DMARD.
Produits étudiés	Médicaments utilisés – en monothérapie ou en association – dans le traitement de la PR active et évolutive, chez les patients adultes naïfs de traitement par un traitement de fond (MTX ou un autre DMARD).
Critères de jugement	Pour l'évaluation de la réponse clinique : - o taux de répondeurs ACR20/50/70 à 12, 24 et 52 semaines - o taux de répondeurs selon les critères EULAR (bonne réponse/réponse modérée) - o taux de patients en rémission à 24 et 52 semaines, - o taux de patients ayant une faible activité de la maladie à 24 et 52 semaines,

¹⁴ L'absence de progression radiographique est définie par une variation $\leq 0,5$ unité.

	- o variation par rapport à l'inclusion du score DAS28 à 24 et 52 semaines, Pour l'évaluation de la progression radiographique : - o variation par rapport à l'inclusion du score mTSS à 24 et 52 semaines, - o proportion de patients ne présentant pas de progression radiographique (évaluée par le score mTSS) à 24 et 52 semaines, Pour l'évaluation de la qualité de vie (PRO : <i>patients reported outcomes</i>): - o variation par rapport à l'inclusion de l'indice fonctionnel HAQ-DI à 24 et 52 semaines, - o variation par rapport à l'inclusion du SF-36 à 6 et 12 mois
Méthode d'analyse des résultats	Deux types d'analyses ont été réalisés : - des méta-analyses en réseau à effets randomisés et aléatoires (analyses principales) comparant tous les traitements de fond biologiques d'intérêt, en association avec le MTX, pour les critères de jugement précédemment décrits. Chaque méta-analyse fournit pour un critère donné: - o une estimation de l'effet relatif moyen (par exemple, odds ratio ou différence moyenne de la variation d'un score) et l'intervalle de crédibilité à 95% associé, - o une estimation de la variation des effets aléatoires (sqrt (τ)). - des analyses de sensibilité pour les taux de répondeurs ACR20/50/70 utilisant 2 approches : un modèle probit utilisant toutes les études, et une méta-analyse conventionnelle excluant un essai avec uniquement 15 patients dans chaque bras. Les analyses ont été réalisées sur la population totale de patients atteints de PR et sur les deux sous-populations d'étude : population de patients naïfs de MTX, populations de patients naïfs de DMARDs.

Résultats

La revue systématique de la littérature a identifié 115 articles éligibles pour la méta-analyse correspondant à 48 essais cliniques. Huit essais cliniques ne comprenaient pas de bras avec un comparateur commun et n'ont pas été retenus pour la méta-analyse. Au total, 102 articles associés à 40 essais cliniques ont été inclus dans la méta-analyse. Parmi les 40 essais, 21 étudiaient des traitements biologiques en association. Le MTX était utilisé comme comparateur commun.

La méta-analyse a comparé 5 traitements biologiques (dont 4 anti-TNF α : adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et 1 autre biologique : tocilizumab) en association au MTX versus l'association CZP+MTX, dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive, chez les adultes non précédemment traités par MTX.

La méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité à 52 semaines (IC95% de l'Odds Ratio croisant 1 pour chaque comparaison) de l'association CZP+MTX en termes de :

- taux de rémission versus les associations adalimumab+MTX, étanercept+MTX et tocilizumab+MTX,
- taux de faible activité de la maladie versus adalimumab+MTX et étanercept+ MTX,
- taux de répondeurs ACR50 versus adalimumab+MTX, étanercept+MTX, infliximab+MTX, golimumab+MTX et tocilizumab+MTX,
- variation par rapport à l'inclusion du score mTSS versus adalimumab+MTX, étanercept+MTX, infliximab+MTX et golimumab+MTX,
- variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI versus adalimumab+MTX, étanercept+MTX et infliximab+MTX.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable au cours du traitement (TEAE) au cours de la période 1 (soit 52 semaines de traitement) était de 79,7% dans le groupe CZP+MTX et de 72,8% dans le groupe placebo+MTX, dont respectivement 42,2% et 31,8% de TEAE considérés comme étant liés au traitement.

L'incidence des TEAE sévères (7,1% versus 9,2%), TEAE graves (10,6% versus 9,2%) et TEAE ayant entraîné l'arrêt du traitement (8,6% versus 9,2%) était similaire ou légèrement inférieure

dans le groupe CZP+MTX par rapport au groupe placebo+MTX. Les TEAE ayant entraîné une modification de la dose de MTX étaient plus fréquents dans le groupe CZP+MTX par rapport au groupe placebo+MTX (11,1% versus 6,5%, respectivement).

Trois patients (2 (0,3%) dans le groupe CZP+MTX et 1 (0,5%) dans le groupe placebo+MTX) ont présenté un TEAE ayant entraîné le décès au cours de la période 1 de l'étude. Un seul patient dans le groupe CZP+MTX a eu un TEAE ayant entraîné le décès considéré comme lié au traitement d'étude (CZP ou MTX ; insuffisance cardiorespiratoire et syndrome de détresse respiratoire aigu secondaire à un choc septique).

La proportion de patients ayant présenté au moins un TEAE considéré comme lié au traitement était de 42,2% dans le groupe CZP+MTX et de 31,8% dans le groupe placebo+MTX. L'incidence des TEAE considérés comme liés au traitement était plus élevée (différence $\geq 2\%$ entre les deux groupes) dans le groupe CZP+MTX par rapport au groupe placebo+MTX pour les SOC suivants :

- « Infections et infestations » (17,0% versus 16,0%, respectivement),
- « affections gastro-intestinales » (14,3% versus 11,0%, respectivement),
- « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (8,8% versus 6,0%, respectivement),
- « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (5,8% versus 3,2%, respectivement).

L'incidence pour les autres SOC était similaire ou plus faible dans le groupe CZP+MTX par rapport au groupe placebo+MTX.

Les TEAE considérés comme liés au traitement les plus fréquents (incidence $\geq 3\%$ dans un groupe) étaient : nausées (7,6% CZP+MTX versus 5,5% placebo+MTX), élévation des ALAT (4,4% versus 2,8%, respectivement) et infection des voies aériennes supérieures (3,6% versus 2,3%, respectivement). Le seul TEAE considéré comme lié au traitement le plus fréquemment rapporté dans le groupe CZP+MTX par rapport au groupe placebo+MTX était les nausées (7,6% versus 5,5%, respectivement). Les autres TEAE étaient rapportés avec une fréquence similaire ou plus faible dans le groupe CZP+MTX.

Au cours de la période 2 (de la semaine 52 à la semaine 104), il a été observé un profil de tolérance similaire entre les 3 groupes de traitement par CZP (CZP posologie standard d'entretien+MTX, CZP fréquence réduite+MX et arrêt de CZP+MTX). Le profil de tolérance de CZP observé durant la période 1 a été confirmé durant la période 2. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié durant la période 2.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR portant sur la période du 7 mars 2013 au 6 mars 2014, précédemment examiné par dans le cadre du renouvellement d'inscription. Sur la période considérée, l'analyse des données disponibles n'a pas identifié de fait nouveau susceptible de modifier l'évaluation du rapport bénéfices/risques de CIMZIA.

9.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) mentionnés dans le RCP sont les suivants : infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus), troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie), céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles, hypertension, hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques), éruption, pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection.

9.2.4 Plan de gestion de risque

CIMZIA fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen, associé à un suivi national renforcé de pharmacovigilance coordonné par le centre régional de pharmacovigilance de Nancy.

Les risques identifiés importants 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, thrombocytopénie, pancytopénie et leucopénie, Lupus et syndrome lupique, immunogénicité incluant sarcoïdose, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmo-plantaire pustuleux) et manifestations apparentées, événements hépatobiliaires incluant hépatite, réactivation du virus de l'hépatite B, enzymes hépatiques augmentées et cholestase.

Les risques potentiels importants sont : ischémie cardiaque et ischémie vasculaire cérébrale, événements hémorragiques graves.

Les informations manquantes importantes sont : 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, utilisation chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C ou VIH positifs.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

09.4 Résumé & discussion

L'étude de phase III (C-EARLY) randomisée, en double aveugle a comparé l'association CIMZIA + MTX versus MTX seul chez 880 patients ayant une PR débutante, sévère, d'activité élevée, évolutive, naïfs de méthotrexate ou autre DMARD. Dans la mesure où les patients pouvaient tous, par définition, être traités par le méthotrexate, la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique recommandée ne peut être garantie. Les résultats ont mis en évidence la supériorité de l'association CIMZIA+MTX versus le MTX seul après 52 semaines de traitement sur le taux de rémission persistante à la semaine 52 : 28,9% des patients dans le groupe CIMZIA+MTX versus 15,0% des patients dans le groupe MTX ont atteint une rémission persistante à la semaine 52 (définie par un score DAS28 [VS] $\leq 2,6$ aux semaines 40 et 52) (Odds ratio = 2,283 ; IC95% : [1,503 ; 3,468], $p < 0,001$) (critère principal d'évaluation). L'association CIMZIA+MTX s'est montrée plus efficace que le MTX seul sur les principaux critères secondaires d'évaluation (testés selon la séquence hiérarchique) : taux de faible activité persistante de la maladie, taux de répondeurs ACR50, variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI, variation par rapport à l'inclusion du score mTSS).

Chez les patients traités par l'association CIMZIA+MTX durant 52 semaines qui ont montré une faible activité de la maladie persistante à la semaine 52, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les patients traités par l'association CIMZIA+MTX à la posologie standard d'entretien et ceux ayant reçu le MTX seul en termes de proportion de patients ayant une faible activité de la maladie (DAS 28 [VS] $\leq 3,2$) maintenue entre la semaine 52 et la semaine 104 sans poussée de la PR (48,8% versus 39,2%, respectivement ; NS).

Une méta-analyse en réseau visant à comparer l'efficacité et la tolérance de CIMZIA en association au MTX comparativement à d'autres médicaments biologiques en association au MTX, dans le traitement de la PR de l'adulte, active et progressive, non précédemment traitée par MTX n'a pas mis en évidence de différence entre les 5 médicaments biologiques (dont 4 anti-TNF α : adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab ; 1 inhibiteur d'interleukine-6 : tocilizumab) et l'association CIMZIA+MTX.

Sur le plan de la tolérance, les nouvelles données ne modifient pas le profil de tolérance connu du certolizumab pégol.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact du certolizumab pégol sur la morbidité, dans le respect de la stratégie thérapeutique actuelle qui privilégie l'utilisation en 1^{ère} intention du MTX, ou à défaut un autre DMARD conventionnel (cf chapitre 09). Compte tenu de résultats inconstants en termes de qualité de vie, il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie.

09.5 Programme d'études

Etudes de phase III en cours dans les indications :

- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent (AMM : obtention évaluée en 2017-2018)
- traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes (AMM : obtention évaluée en 2018-2019)

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Compte tenu de la stratégie thérapeutique en vigueur^{2,4,6} CIMZIA en association au MTX n'a pas de place dans la stratégie de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive des patients non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARD).

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
 - ▮ Cette spécialité est un médicament de fond.
 - ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
 - ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
 - ▮ CIMZIA en association au MTX n'a pas de place dans la stratégie de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive des patients non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARD) (1^{ère} ligne de traitement).
 - ▮ Intérêt de santé publique
Compte tenu de :
 - la gravité de la polyarthrite rhumatoïde et de sa prévalence estimée entre 0,3 et 1% de la population générale adulte²,
 - la couverture du besoin médical,
 - l'impact attendu sur la morbidité, dans le respect de la stratégie thérapeutique actuelle qui privilégie l'utilisation en 1^{ère} intention du MTX, ou à défaut un autre DMARD conventionnel,
 - l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie
 - l'absence de démonstration sur l'organisation des soins,
- CIMZIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CIMZIA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM « en association au méthotrexate (MTX), dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs) ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▮ **Taux de remboursement proposé : sans objet.**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

Sans objet.