

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 septembre 2017

*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)

CIMZIA 200 mg, solution injectable en stylo pré-rempli AutoClicks

Boîte de 2 stylos pré-remplis AutoClicks en verre avec tampons alcoolisés de 1 ml
(CIP : 34009 300 762 8 6)

Laboratoire UCB PHARMA

Code ATC	L04AB05 (immunosuppresseur anti-TNF)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données : résultats de l'étude EXXELERATE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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 traités¹ par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARD). 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. »

¹ Pour rappel, cette indication (1^{ère} ligne, naïfs de MTX) n'est pas remboursable, SMR insuffisant.

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	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB05 Certolizumab pégol

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité CIMZIA suite au dépôt des résultats d'une étude de phase IV "EXXELERATE" réalisée à l'initiative du laboratoire. Cette étude est la première à avoir comparé directement deux anti-TNF: le certolizumab pégol à l'adalimumab, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez des patients en échec du méthotrexate-MTX.

Elle est aussi la première étude comparative, randomisée en double-aveugle à avoir évalué l'efficacité d'un traitement par un second anti-TNF (certolizumab pégol ou adalimumab) en cas d'échec primaire d'un 1^{er} anti-TNF.

Pour rappel, lors des précédentes évaluations de CIMZIA dans la PR, la Commission a considéré :

- Dans la population de 2^{ème} ligne et plus (échec du MTX), que le SMR de CIMZIA était important et qu'il n'apportait 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 maladie (avis du 10 mars 2010)
- Dans la population de 1^{ère} ligne (naïfs de MTX), le SMR était insuffisant (avis du 7 septembre 2016).

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 traités¹ par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARD).

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.

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. »

Cf. RCP.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase IV EXXELERATE de supériorité ayant comparé l'association certolizumab péglol (CZP) + méthotrexate (MTX) à l'association adalimumab (ADA) + MTX, chez des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde en échec au MTX.

	Etude EXXELERATE ² (175 centres dont 8 centres en France)
Schéma de l'étude	Étude d'une durée de 2 ans (104 semaines) de supériorité, randomisée, contrôlée, en double aveugle jusqu'à la semaine 12 (3 mois) puis en simple aveugle pour l'investigateur jusqu'à la semaine 104 (2 ans).
Dates de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 15/12/2011 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient inclus) : 31/01/2016
Objectifs principaux	Deux objectifs principaux ont été définis pour cette étude : - Démontrer la supériorité à court terme (12 semaines) d'un traitement associant CZP + MTX <i>versus</i> ADA + MTX ; - Démontrer la supériorité à long terme (2 ans) d'un traitement associant CZP + MTX <i>versus</i> ADA + MTX chez les patients répondeurs à S12³.
Critères d'inclusion	• âge > 18 ans ou plus, • avec un diagnostic de PR selon la définition EULAR/EULAR 2010, • avec facteur rhumatoïde et/ou anticorps anti-peptides cycliques citrullinés positifs, • PR d'activité modérée à sévère définie : - o au moment de la sélection par ≥ 4 articulations atteintes sur 28, DAS28⁴ (VS) > 3,2 et CRP ≥ 10 mg/L ou VS ≥ 28 mm/h) - o à l'inclusion par ≥ 4 articulations atteintes sur 28 et DAS28 (VS) > 3,2 • ne répondant pas de manière satisfaisante au MTX selon l'investigateur et après une durée minimale de traitement de 12 semaines au moment du recrutement, • recevant le MTX par voie orale ou sous-cutanée à la dose de 15 à 25 mg/semaine au moment du recrutement à une posologie stable au moins 28 jours avant l'inclusion, • en cas d'utilisation de corticoïdes à l'inclusion, la posologie ≤ 10 mg devait être stable depuis au moins 28 jours avant l'inclusion.
Parmi les critères de non-inclusion	- antécédent de traitement par un traitement de fond biologique ou par un anti-JAK
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (sans stratification) pour recevoir en double aveugle jusqu'à la semaine 12 conformément aux posologies approuvées par l'AMM : - CZP + MTX à la posologie de 400 mg aux semaines 0,2 et 4 puis 200 mg toutes les 2 semaines aux semaines 6, 8 et 10, - ADA + MTX à posologie de 40 mg toutes les 2 semaines. A la semaine 12, les patients ont été classés comme répondeurs [définis comme ceux ayant obtenu un score DAS28 (VS) $\leq 3,2$ (activité faible) ou une réduction de ce score $\geq 1,2$ par rapport à l'inclusion] ou non répondeurs. Les patients répondeurs ont poursuivi leur traitement antérieur (CZP + MTX ou ADA + MTX) jusqu'à la semaine 104. Les patients non répondeurs ont changé de traitement (switch): - ceux initialement randomisés dans le groupe CZP + MTX, ont reçu ADA 40 mg toutes les 2 semaines + MTX - ceux initialement randomisés dans le groupe ADA + MTX, ont reçu CZP (400 mg aux semaines 12,14 et 16 puis 200 mg toutes les 2 semaines + MTX A la semaine 24, les patients n'ayant toujours pas obtenu de réponse malgré le switch ont été considérés comme réfractaires aux anti-TNF et ont arrêté le traitement. Cf. figure 1.

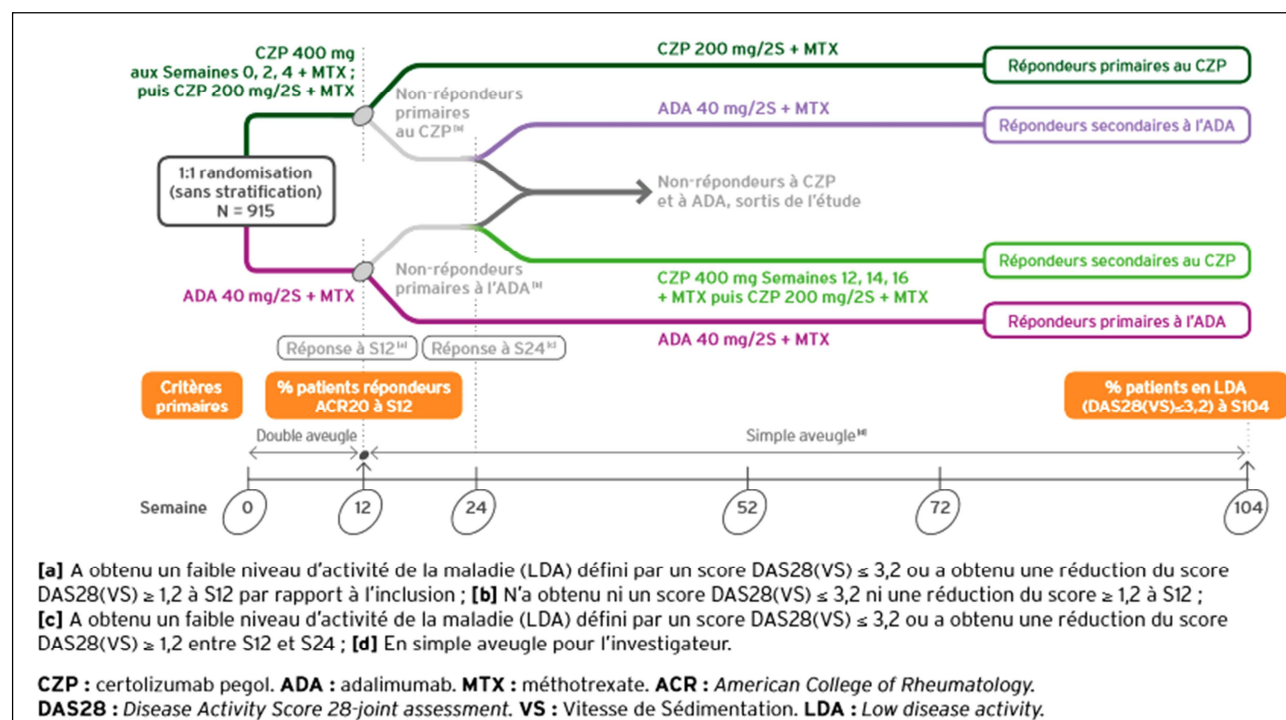
² Smolen J et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. Lancet 2016; 388:2763-74.

³ La réponse à 12 semaines était définie par un score DAS 28 (VS) $\leq 3,2$ (i.e. activité faible de la PR) ou une réduction de ce score $\geq 1,2$ par rapport à l'inclusion.

⁴ Disease activity score, il s'agit du score d'activité de la maladie. Le DAS 28 porte sur 28 articulations.

Critères principaux de jugement	Deux co-critères de jugement principaux ont été définis: - proportion de patients avec une réponse ACR20⁵ à S12 ; - proportion de patients, parmi les répondeurs à S12, avec une activité faible de la maladie à S104 définie par un score DAS28 (VS) $\leq 3,2$ ou une réduction de ce score $\geq 1,2$ par rapport à l'inclusion. Les patients non répondeurs à S12 ont été considérés dans l'analyse de l'efficacité quel que soit le résultat obtenu après leur switch comme non répondeurs à S104).
Taille de l'échantillon	Il a été estimé que 892 patients (446 par groupe de traitement) étaient nécessaires pour détecter une différence significative entre les 2 traitements avec une puissance de 90%. Il était attendu : - à S12, une proportion de patients répondeurs ACR20 de 62% avec CZP + MTX <i>versus</i> 50% avec ADA + MTX et, - à S104, une proportion de patients avec une activité faible de la maladie de 37,5% avec CZP + MTX <i>versus</i> 26,3% sous ADA + MTX.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse principale d'efficacité réalisée en Full analysis set c'est-à-dire les patients randomisés avec des évaluations initiales, à S12 et S104 disponibles. La méthode de Hochberg a été utilisée pour prendre en compte la multiplicité des analyses (S12 et S104). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

Figure 1. Schéma de l'étude EXXELERATE



⁵ 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 :

- 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

► Résultats :

► Répartition des patients

Parmi les 1 488 patients recrutés, 915 ont été randomisés, dont 457 dans le groupe CZP + MTX et 458 dans le groupe ADA + MTX. Un patient du groupe ADA + MTX n'a pas reçu le traitement étudié. La population Full Analysis Set (FAS) pour l'évaluation de l'efficacité a porté sur 908 patients qui avaient des mesures disponibles pour les deux critères de jugement à S0, S12 et S104.

► Arrêts de traitement

Entre l'inclusion et la semaine 12, 61/908 patients ont arrêté le traitement principalement en raison de violations du protocole (26 dont 10 avec CZP versus 16 avec ADA) ou de survenue d'un événement indésirable (EI), 15 patients dont 7 avec CZP versus 8 avec ADA.

Entre la 12^e et la 104^e semaine, 265/908 patients ont arrêté l'étude principalement en raison de la survenue d'un EI (114 dont 56 avec CZP versus 58 avec ADA).

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de $53,2 \pm 12,6$ ans, la durée médiane de leur maladie était de 3,57 ans dans le groupe CZP + MTX et de 3,06 ans dans le groupe ADA + MTX. Ils avaient tous reçu au moins un traitement de fond de la PR notamment le MTX avant leur inclusion dans l'étude. Deux patients par groupe avaient reçu un anti-TNF, ce qui est contraire au protocole de l'étude (critère de non-inclusion). Ces deux patients n'ont pas été inclus dans l'analyse.

► Résultats sur les deux co-critères principaux de jugement

La supériorité du CZP+MTX par rapport à l'ADA+MTX n'a pas été démontrée sur les 2 co-critères principaux de l'étude :

- à la semaine 12, la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 a été de 69,2% (314/454) dans le groupe CZP+MTX versus 71,4% (324/454) dans le groupe ADA+MTX, OR=0,90 (IC95% [0,67 ; 1,20]) NS.
- à la semaine 104, la proportion de patients répondeurs à S12³ ayant maintenu une activité faible de leur maladie (DAS28 (VS) $\leq 3,2$ ou une réduction de ce score $\geq 1,2$ par rapport à l'inclusion) a été de 35,5% (161/454) dans le groupe CZP+MTX versus 33,5% (152/454) dans le groupe ADA+MTX, OR = 1,09 (IC95% [0,82 ; 1,45]) NS.

► Résultats exploratoires d'intérêt concernant le changement d'anti-TNF en cas de non réponse primaire

Pour rappel, les patients en échec primaire à 12 semaines (absence de réponse initiale) ont changé d'anti-TNF. Dans cette étude, l'évaluation de la réponse au traitement à 12 semaines³ après le switch, a suggéré que :

- 78,6% (n = 359) des patients randomisés dans le groupe CZP + MTX et 80,6% (n = 369) de ceux randomisés dans le groupe ADA + MTX étaient répondeurs primaires,
- 14,7% (n = 67) traités par CZP + MTX et 12,9% (n = 59) traités par ADA étaient non-répondeurs primaires.

Parmi les patients non répondeurs primaires qui ont changé de traitement, une évaluation de leur réponse au 2^{ème} anti-TNF a été effectuée à S24 soit 12 semaines de traitement après le switch. Il a été suggéré :

- sur 65⁶ non répondeurs au CZP+MTX à S12, 40 (62%) ont été répondeurs à l'ADA +MTX à S24,
- sur 57⁶ non répondeurs à l'ADA +MTX à S12, 33 (56%) ont été répondeurs au CZP+MTX à S24,

⁶ Des différences d'effectifs concernant les patients non répondeurs à S12 ayant changé de traitement sont à noter. Les résultats fournis à S24 portent sur 65 non répondeurs au CZP au lieu des 67 identifiés dans l'analyse à S12 et sur 57 non répondeurs à l'ADA au lieu des 59 patients. Selon le laboratoire, ces différences d'effectifs sont liées à des erreurs d'attribution de traitement. Les résultats pris en compte sont issus du rapport de l'étude et de la publication.

- 36 patients sont restés non répondeurs malgré le switch et ont arrêté de l'étude.

05.2 Tolérance

Les données de tolérance ont porté sur 914 patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. L'incidence des événements indésirables (EI) a été similaire entre les 2 groupes de traitement : 75,4% des patients traités par CZP + MTX versus 73,8% avec ADA + MTX. Les EI les plus fréquents ont été les infections : 54,1% avec CZP + MTX versus 52,4% avec ADA + MTX.

Les infections les plus fréquentes ont été les rhinopharyngites (15,3% des patients traités par CZP + MTX versus 12,8% avec ADA + MTX) et les infections des voies aériennes supérieures (fréquence respective de 10,3% versus 11,5%). La proportion d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 12,6% avec CZP + MTX et de 12% avec ADA + MTX, principalement pour infections (6,8% avec CZP + MTX et 6,7%, avec ADA + MTX) notamment des tuberculoses latentes.

Trois décès sont survenus dans chacun des groupes de traitement, seul un cas d'aspergillose rapporté avec ADA+MTX a été jugé lié au traitement :

- les 3 décès rapportés avec CZP + MTX étaient dus à une maladie coronaire (chez un patient randomisé dans le groupe ADA + MTX ayant changé pour CZP + MTX), à un infarctus du myocarde et un adénocarcinome pulmonaire.
- les 3 décès rapportés avec ADA + MTX, étaient dus à une aspergillose bronchopulmonaire (jugée liée au traitement), une pneumonie et une mort subite.

Chez les patients non répondeurs ayant changé de traitement, 44% ont rapporté un EI principalement infectieux (16,8%). un décès a été rapporté dû à une maladie coronaire, chez un patient randomisé dans le groupe ADA + MTX ayant changé pour CZP + MTX.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte des résultats de l'étude EXXELERATE qui :

- n'ont pas démontré la supériorité du certolizumab pégol en association au méthotrexate par rapport à l'adalimumab + MTX chez des patients en échec du méthotrexate aussi bien à 3 mois qu'à 2 ans.
- ont suggéré l'efficacité d'un traitement par un second anti-TNF en cas d'échec primaire d'un 1^{er} anti-TNF,
- n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

En conséquence, elle considère que ces résultats ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations. Cette étude conforte sa recommandation de stratégie thérapeutique d'envisager le recours à un deuxième anti-TNF en cas d'échec d'un 1^{er} anti-TNF.