

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2019

*certolizumab pegol***CIMZIA 200 mg, solution injectable en seringue préremplie**

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

CIMZIA 200 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

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

CIMZIA 200 mg, solution injectable en cartouche pour dispensateur de dose

B/2 (CIP : 34009 300 989 3 6)

Laboratoire UCB PHARMA

Code ATC	L04AB05 (immunosuppresseur anti-TNF)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données : - résultats finaux à 3 ans de l'étude post-inscription ECLAIR, - données d'utilisation chez la femme en âge de procréer, enceinte ou allaitante ayant conduit à une modification du RCP
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM européenne par procédure centralisée 01/10/2009 : AMM initiale dans la polyarthrite rhumatoïde 18/10/2013 : Extension d'indication dans la spondyloarthrite axiale 25/11/2013 : Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique 16/05/2014 : Renouvellement de l'AMM 16/12/2015 : Extension d'indication dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARD). 21/04/2017 : ajout de la nouvelle présentation en cartouche 08/01/2018 : ajout d'effets indésirables et ajout des données chez les femmes en âge de procréer, la grossesse et l'allaitement 07/06/2018 : extension d'indication dans le psoriasis ¹ PGR
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, en dermatologie et en médecine interne. Médicament d'exception
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB05 Certolizumab pegol

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité CIMZIA suite au dépôt des résultats finaux de l'étude post-inscription ECLAIR. Cette étude avait été demandée par la Commission dans son avis du 10 mars 2010 relatif à l'inscription de CIMZIA dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les résultats d'une analyse intermédiaire sur les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été pris en compte dans l'avis de renouvellement d'inscription du 2 décembre 2015 modifié le 22 juin 2016. Les résultats intermédiaires portant sur le suivi des patients à 1an ont été fournis par le laboratoire en janvier 2017. Après analyse de ces données, le service évaluation des médicaments avait indiqué au laboratoire que les résultats définitifs de cette étude feraient l'objet d'un examen par la Commission et d'un avis de transparence.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni dans l'ensemble des indications AMM de CIMZIA (PR, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrites axiales et psoriasis), des données chez la femme en âge de procréer, enceinte ou allaitante.

¹ L'évaluation de l'indication psoriasis fait l'objet d'un avis distinct de la Commission (avis du 6 février 2019).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 (MTX), est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités² 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 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.»

Psoriasis en plaques¹

CIMZIA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

² Pour rappel, cette indication (1ère ligne, naïfs de MTX) n'est pas remboursable, SMR insuffisant.

05.1 Résultats de l'étude post-inscription ECLAIR

► Rappel de l'analyse intermédiaire (avis du 2/12/2015 modifié le 22/06/2016)

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

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

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

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

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

► **Patients inclus**

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

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

A l'inclusion, le score moyen sur le DAS28³ était de 4,9 (1,3). L'activité de la PR a été qualifiée de « élevée » dans 41,1% des cas, de « modérée » dans 50,1% des cas et de « faible » dans 8,8% des cas.

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

³ Le DAS28 est un critère validé de mesure d'activité de la PR, à partir d'une analyse statistique multivariée. Le DAS 28 tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR, de la valeur de la vitesse de sédimentation globulaire et de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique de 100 millimètres.

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

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

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

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

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

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

➤ Représentativité de la population de l'étude

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ECLAIR ont été comparées sur les critères démographiques et de gravité de la pathologie avec les populations incluses dans les essais et les différentes cohortes disponibles : étude OPALE⁴ et étude CORPUS⁵ notamment.

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

Les études de phase III concernant le certolizumab pegol dans la PR sont les études RAPID 1⁶ et RAPID 2⁷ (ayant évalué l'efficacité de CZP en association au MTX) et l'étude FAST4WARD⁸ (ayant évalué l'efficacité de CZP en monothérapie). Les critères comme l'âge des patients et le pourcentage de femmes sont similaires. La durée moyenne de la maladie semble plus importante dans l'étude ECLAIR par rapport aux essais de phase III, alors que le degré de sévérité et d'activité est moins élevé (du fait de critères d'inclusion dans les essais de phase III sélectionnant des patients présentant une pathologie plus sévère et plus active).

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

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

⁴ Sarau A, Combe B, Blin P, et al. Survey of the therapeutic management of rheumatoid arthritis in France: the OPALE study. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(3):325-32

⁵ A. Sarau, J. Benichou, L. Guillevin, et al. Which patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, or juvenile idiopathic arthritis receive TNF- α antagonists in France? The CORPUS cohort study. Clinical and Experimental Rheumatology, 2015

⁶ Keystone E, Heijde Dv, Mason DJr, et al. Certolizumab pégol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week phase III, multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum. 2008

⁷ Smolen J, Landewé RB, Mease P et al. Efficacy and safety of certolizumab pégol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009.

⁸ Fleischmann R Vencovsky J, Van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pégol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis. 2009.

► Résultats finaux

La population d'analyse de l'efficacité de CIMZIA était composée de **733 patients (sur les 792 inclus) ayant reçu au moins une dose et n'ayant pas eu de déviation au protocole (population d'analyse)**. La population d'analyse de la tolérance a porté sur **776 patients** ayant reçu au moins une dose de traitement. Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée.

L'analyse des données d'efficacité a été réalisée sur 2 populations :

- « la population documentée » incluant les patients dont la visite est documentée (i.e. réalisée et analysée) ;
- « la population CIMZIA » correspondant aux patients dont la visite est documentée, qui recevaient toujours CIMZIA au moment de la visite, et qui n'ont pas arrêté temporairement le traitement pendant plus de 2, 4, 8, 12, 16 et 24 semaines consécutives respectivement à 3, 6, 12, 18, 24 et 36 mois.

Ainsi, l'analyse finale d'efficacité à 3 ans a été effectuée sur 430 patients (58,6% de la population d'analyse et 54,2% de la population incluse) qui avaient une visite à 3 ans analysée (population documentée), et 246 (33,5% de la population d'analyse et 31% de la population incluse) qui avaient une visite à 3 ans analysée et recevaient CIMZIA au moment de la visite (population CIMZIA), cf. tableau 1.

Tableau 1. Visites documentées (réalisées et analysées) jusqu'à la visite à 36 mois (3 ans) au sein de la population d'analyse (N=733)

Nombre de patients avec une visite documentée*	Population d'analyse N=733	
	Population documentée N	Population CIMZIA N
Inclusion M0, n (%)	733	733
M3, n (%)	672	566
M6, n (%)	611	452
M12, n (%)	559	378
M18, n (%)	472	310
M24, n (%)	469	296
M36, n (%)	430	246

*visite réalisée et analysée

A la date du gel de la base (à 3 ans), la durée moyenne de suivi était de $25,9 \pm 13,6$ mois dont en moyenne 21 ± 14 mois de traitement par CIMZIA.

Les caractéristiques des patients de l'analyse finale différaient peu de celles des analyses intermédiaires déjà prises en compte par la Commission. Concernant **les traitements antérieurs**, la quasi-totalité des patients (99,5%) avaient déjà été traités par DMARD dont 94,7% par méthotrexate. La proportion d'antécédent de traitement par biologique était de 33% dont 30,4% un autre anti-TNF. Les **principaux motifs d'arrêt** des traitements de fond antérieurs étaient une intolérance (37,7%), un échec secondaire (34,7%), une réponse partielle (33,2%) et un échec primaire (30,7%). Pour les biologiques, l'échec secondaire était le motif le plus fréquent d'arrêt alors que l'intolérance et les réponses partielles étaient plus fréquentes avec les csDMARD.

Concernant **les modalités de prescription de CIMZIA**, elles ont été majoritairement conformes au RCP. Au total, 90,7% des patients ont reçu une dose de charge de 400 mg à l'instauration, puis à S2 et S4. Il était prévu une dose d'entretien de 200 mg toutes les deux semaines pour 97,9% à 1 an. A 3 ans, la dose d'entretien était de 200 mg/toutes les 2 semaines pour 75% des patients, 200 mg/3 semaines pour 10,7%, 200 mg/4 semaines pour 6,4% et 400 mg/4 semaines pour 5%. CIMZIA a été administré chez 72,4% des patients en association à un traitement de fond conventionnel : le MTX à 61% et le léflunomide à 10,4%.

Données d'efficacité

Pour rappel, le critère de jugement principal de l'étude ECLAIR était la réponse EULAR à 12 mois basé sur le score du DAS28.

La proportion de patients répondeurs selon les critères EULAR a été de :

- 75,3% à 1 an (559 patients analysés), 79,6% à 18 mois, 76,5% à 2 ans et de 79,6% à 3 ans dans la population documentée (visite réalisée et analysée),
- 81,7% à 1 an (378 patients analysés), 84,2% à 18 mois, 81,1% à 2 ans et 87,3% à 3 ans dans la population CIMZIA (visite réalisée, analysée et patient toujours traité par CZP).

Le nombre de patients analysés a varié au cours du temps, le nombre de données manquantes a été relativement important cf. tableau 2.

Tableau 2. Proportion de patients obtenant une réponse EULAR à 18, 24 et 36 mois, par rapport à l'inclusion dans la population documentée et la population CIMZIA

	M18	M24	M36
Population documentée (Nombre de patients avec une visite documentée*)	N=472	N=469	N=430
Proportion de patients répondeurs n (%)	270 (79,6)	261 (76,5)	226 (79,6)
Données manquantes (n)	133	128	146
Population CIMZIA (Nombre de patients avec une visite documentée* et toujours sous CIMZIA au moment de la visite)	N=310	N=296	N=246
Proportion de patients répondeurs, n (%)	191 (84,1)	185 (81,1)	158 (87,3)
Données manquantes (n)	83	68	65

La proportion de patients en rémission selon les critères EULAR (DAS28 < 2,6, critère secondaire) a été de :

- 44% à 1 an (559 patients analysés), 49% à 2 ans et 51% à 3 ans dans la population documentée et,
 - 51% à 1 an (378 analysés), 56% à 2 ans et 58% à 3 ans dans la population CIMZIA
- L'évolution de ce critère au cours du suivi est présentée dans le tableau 2.

Tableau 3. Proportion de patients en rémission selon les critères EULAR à 18, 24 et 36 mois

	M18	M24	M36
Population documentée (Nombre de patients avec une visite documentée*)	N=472	N=469	N=430
Proportion de patients en rémission n (%)	179 (48,9)	172 (48,5)	153 (50,7)
Données manquantes (n)	106	114	128
Population CIMZIA (Nombre de patients avec une visite documentée* et toujours sous CIMZIA au moment de la visite)	N=310	N=296	N=246
Proportion de patients en rémission n (%)	144 (58,5)	132 (55,7)	112 (58,3)
Données manquantes (n)	64	106	54

*visite réalisée et analysée

La qualité de vie (critère secondaire) a été évaluée à l'aide des scores mentaux et physiques du questionnaire SF-36. Le taux de remplissage du questionnaire a été de 96,5% à l'inclusion et est resté élevé au long du suivi 73,3% à 84,1% dans la population documentée et 82,9% à 92,0% dans la population CIMZIA. A 3 ans, il a été noté une augmentation par rapport à l'inclusion de ces scores dans la population documentée de 4,7 points sur les composantes mentales et de 6,5 points pour les composantes physiques. A 1 an, cette augmentation avait été de 3,9 points et de 5,8 points. Les résultats ont été similaires dans la population CIMZIA.

Concernant **les arrêts de traitements**, 64,8% (475/733) des patients de la population d'analyse ont arrêté définitivement CIMZIA pour les raisons suivantes :

- résistance primaire au traitement : 34,8% (138/733) ;
- résistance secondaire au traitement : 19,2% (76/733) ;
- intolérance au traitement : 18,7% (74/733) ;
- décision du patient : 8,1% (32/733) ;
- réponse partielle au traitement : 3,3% (13/733) ;
- autre : 21,0% (83/733) ;
- données manquantes : 10,7% (79/733).

Parmi les patients ayant arrêté définitivement CIMZIA, 51,1% (203/397) ont reçu au moins un autre bDMARD : un autre anti-TNF (27%), un biologique ayant un mécanisme d'action différent (abatacept 15,4%, le tocilizumab à 13,6%, le rituximab à 8,3%). Certains patients ayant arrêté définitivement CIMZIA ont reçu un DMARD conventionnel utilisé seul ou en association (24,9%) principalement le méthotrexate (19,1%).

Le délai médian avant échec au traitement (patient non-répondeur EULAR et/ou l'arrêt définitif du traitement) a été estimé à 9,3 mois, le délai médian avant résistance au traitement à 35,9 mois et le délai médian avant l'arrêt du traitement à 21,8 mois.

Concernant la tolérance, 55,5% des patients ont rapporté des EI. Les plus fréquents jugés liés à CIMZIA ont été les infections (23,1%). Une proportion de 30,5% des patients ont eu un EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement principalement les infections. Des cancers ont été rapportés chez 20 patients notamment des carcinomes basocellulaires, carcinomes canauxaires invasifs du sein et les tumeurs pulmonaires malignes. Des hémorragies sévères ont été rapportées chez 7 patients dont une hémorragie subarachnoïde (2 patients). Au total, 5 patients sont décédés au cours de l'étude à la date du gel de base final, parmi lesquels 3 n'ont pas été jugés liés à CIMZIA (2 cas de cancers et 1 infarctus du myocarde) et 2 pour lesquels la causalité n'a pas été déterminée (un cancer du poumon et une cause inconnue).

Au total, aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié au cours de cette étude.

Concernant **l'utilisation de soins et services de santé**, pour les patients pour lesquels l'information était disponible, 45% ont consulté un professionnel de santé à 1 an, 40% à 2 ans et 37% à 3 ans principalement des rhumatologues. De plus, 16% ont été hospitalisés à 1 an, 15% à 2 ans et 20% à 3 ans.

Concernant l'impact socio-professionnel, **la proportion de patients sans activité professionnelle** au sein de la population documentée était d'environ 58% à 3 ans. Celle ayant eu au moins **un arrêt de travail** dans le dernier mois était de 21% à 3 ans. La PR était la cause des arrêts de travail pour 32% des patients.

05.2 Données chez la femme en âge de procréer, enceinte ou allaitante

Le RCP de CIMZIA a été principalement modifié à la rubrique 4.6 (fertilité, grossesse, allaitement) en juin 2018 pour intégrer les résultats de deux études pharmacocinétiques sur le transfert placentaire et le passage dans le lait maternel ainsi que les résultats d'études observationnelles sur le taux d'anomalies détectées chez les nouveau-nés de mères exposées à CIMZIA pendant la grossesse ou d'événements chez les femmes enceintes et leurs nouveaux nés.

En synthèse :

- chez la femme en âge de procréer une contraception appropriée doit être envisagée et poursuivie 5 mois après la dernière dose pour les femmes planifiant une grossesse,
- l'expérience clinique reste limitée au cours de la grossesse. Son utilisation ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si cela est nécessaire.
- son utilisation pendant l'allaitement est possible.

Cf. modifications du RCP en annexe.

05.3 Autres modifications du RCP

Il s'agit de l'ajout de 3 effets indésirables : aggravation des symptômes de dermatomyosite, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe (rectificatif du 8/01/2018). Ces effets indésirables sont associés à la classe des anti-TNF.

Cf. modifications du RCP en annexe (rubrique 4.8, effets indésirables).

05.4 Résumé & discussion

Les résultats finaux de l'étude ECLAIR, en apportant des données d'utilisation en vie réelle de CIMZIA chez des patients traités pendant 3 ans pour une PR, ont permis de répondre à la demande de la commission de la Transparence exprimée dans son avis du 10 mars 2010.

L'analyse finale a confirmé que les caractéristiques des patients à l'inclusion, les indications de CIMZIA et ses modalités d'utilisation (dose de charge et d'entretien) respectaient, dans la grande majorité des cas, les recommandations de l'AMM.

Cependant, ces données doivent être interprétées avec prudence en raison d'un risque de biais inhérents à la méthodologie de l'étude, notamment les biais de sélection des patients, de suivi et d'information.

Par ailleurs, l'analyse de la réponse EULAR ne fournit que des données très imprécises, difficiles à interpréter compte tenu d'une proportion importante de données manquantes (41% pour l'analyse en population documentée et 66% pour la population d'analyse CIMZIA sur le critère de jugement principal). En particulier, l'analyse dans la « population CIMZIA » qui n'a pris en compte que les patients toujours traités par CZP à la fin du suivi à 3 ans et pour lesquels des données étaient disponibles, induit une surestimation de l'efficacité en vie réelle, car l'arrêt du traitement ou l'absence de données sur la réponse EULAR à 3 ans pourrait être expliquée par un échec du traitement. Aucune méthode générale de remplacement des données manquantes n'a été appliquée dans l'analyse statistique.

La proportion d'arrêt définitif du traitement au cours des 3 années de suivi a été de 64,8% de la population d'analyse principalement pour résistance primaire au traitement (34,8%). La mise en perspective de ce taux d'arrêt avec celui d'autres anti-TNF est délicate en l'absence de données publiées d'utilisation en pratique courante française utilisant une méthodologie similaire et la même durée de suivi (3 ans).

Les données de tolérance de cette étude ont été conformes au profil de tolérance connu de CIMZIA. Une proportion de 30,5% des patients ont eu un EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement principalement les infections.

Le RCP a été mis à jour pour intégrer des données relatives à l'utilisation de CIMZIA chez la femme en âge de procréer, enceinte ou allaitante ainsi que 3 nouveaux effets indésirables.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions.

La Commission prend acte de ces modifications de RCP qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

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

07 ANNEXE : MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION (INSCRIPTION DE LA CARTOUCHE)

RCP du 15/12/2016 (RCP en vigueur – dernier Avis de la Commission du 27 septembre 2017)	RCP du 08/01/2018
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement Femmes en âge d'avoir des enfants Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour prévenir une grossesse et la poursuivre pendant au moins 5 mois après la dernière administration de Cimzia. <u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de Cimzia chez la femme enceinte. Les études chez l'animal, utilisant un anti-TNFα de rat chez le rongeur, n'ont révélé aucun signe évocateur d'une altération de la fertilité ou d'une fœtotoxicité. Cependant, ces données sont insuffisantes au regard d'une toxicité sur la reproduction humaine (voir rubrique 5.3). En raison de son effet inhibiteur sur le TNFα, Cimzia, administré pendant la grossesse, pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. En conséquence, Cimzia n'est pas recommandé pendant la grossesse. Les études précliniques suggèrent que le taux de transfert placentaire d'un homologue Fab-fragment du certolizumab pegol (sans fragment Fc) est faible ou négligeable (voir rubrique 5.3). Des données cliniques limitées montrent un faible taux de certolizumab pegol dans le plasma d'un enfant né d'une femme traitée. Par conséquent, ces enfants pourraient présenter un risque accru d'infections. L'administration de vaccins vivants aux enfants exposés <i>in utero</i> au certolizumab pegol n'est pas recommandée pendant au minimum 5 mois après la dernière dose administrée à la mère pendant sa grossesse (voir rubrique 4.4).	4.6 Fertilité, grossesse et allaitement Femmes en âge de procréer L'utilisation d'une contraception appropriée doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer. Pour les femmes planifiant une grossesse, la poursuite de la contraception doit être envisagée pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia en raison de son taux d'élimination (voir rubrique 5.2), mais la nécessité d'un traitement chez la femme doit également être prise en compte (voir ci-dessous). <u>Grossesse</u> Les données provenant de plus de 500 grossesses exposées à Cimzia avec des issues connues, collectées de manière prospective et incluant plus de 400 grossesses exposées au cours du 1er trimestre n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif de Cimzia. Cependant, l'expérience clinique disponible est trop limitée pour conclure, avec une certitude raisonnable, qu'il n'y a pas de risque accru associé à l'administration de Cimzia pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal, utilisant un anti-TNFα de rat chez le rongeur, n'ont révélé aucun signe évocateur d'une altération de la fertilité ou d'une fœtotoxicité. Cependant, ces données sont insuffisantes au regard d'une toxicité sur la reproduction humaine (voir rubrique 5.3). En raison de son effet inhibiteur sur le TNFα, Cimzia, administré pendant la grossesse, pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Cimzia doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire. Les études précliniques suggèrent que le taux de transfert placentaire d'un homologue Fab-fragment du certolizumab pegol (sans fragment Fc) est faible ou négligeable (voir rubrique 5.3). Dans une étude clinique, 16 femmes ont été traitées par certolizumab pegol (200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines) pendant la grossesse. Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol mesurées chez 14 nourrissons à la naissance étaient inférieures à la limite de quantification (<i>Below the Limit of Quantification [BLQ]</i>) dans 13 échantillons ; l'un était de 0,042 µg/ml avec un ratio plasma nourrisson/mère à la naissance de 0,09 %. À la Semaine 4 et à la Semaine 8, toutes les concentrations chez les nourrissons étaient BLQ. La signification clinique des faibles concentrations de certolizumab pegol chez les nourrissons est inconnue. Il est recommandé d'attendre au moins 5 mois après la dernière administration de Cimzia chez la mère pendant la grossesse avant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués (par ex. vaccin BCG), à moins que le bénéfice de la vaccination

RCP du 15/12/2016 (RCP en vigueur – dernier Avis de la Commission du 27 septembre 2017)	RCP du 08/01/2018																						
<u>Allaitement</u> Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du certolizumab pegol dans le lait maternel humain ou animal. Les immunoglobulines humaines étant excrétées dans le lait maternel, le risque pour l'enfant ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le traitement avec Cimzia en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement avec Cimzia pour la femme.	<u>Allaitement</u> Dans une étude clinique menée chez 17 femmes allaitantes traitées par Cimzia, un transfert minimal de certolizumab pegol du plasma dans le lait maternel a été observé. Le pourcentage de la dose maternelle de certolizumab pegol ayant atteint un nourrisson au cours de 24 heures a été estimée entre 0,04 % à 0,30 %. Par ailleurs, puisque le certolizumab pegol est une protéine qui se dégrade dans le tractus gastro-intestinal après administration orale, une très faible biodisponibilité absolue est attendue chez le nourrisson allaité.																						
<u>Fertilité</u> Des effets sur la motilité des spermatozoïdes et une tendance à une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés chez des rongeurs mâles, sans effet apparent sur la fertilité (voir rubrique 5.3).	<u>Fertilité</u> Des effets sur la motilité des spermatozoïdes et une tendance à une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés chez des rongeurs mâles, sans effet apparent sur la fertilité (voir rubrique 5.3).																						
Lors d'une étude clinique évaluant les effets du certolizumab pegol sur la qualité du sperme, 20 hommes adultes volontaires sains ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 400 mg de certolizumab pegol par voie sous-cutanée ou un placebo. Pendant la période de suivi de 14 semaines, aucun effet du traitement par certolizumab pegol n'a été observé sur la qualité du sperme par rapport au placebo.	Lors d'un essai clinique évaluant les effets du certolizumab pegol sur la qualité du sperme, 20 hommes adultes volontaires sains ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 400 mg de certolizumab pegol par voie sous-cutanée ou un placebo. Pendant la période de suivi de 14 semaines, aucun effet du traitement par certolizumab pegol n'a été observé sur la qualité du sperme par rapport au placebo.																						
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables																						
[...] Tableau 1 Effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation <table><tr><th>Classe de systèmes d'organes</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables</th></tr><tr><td rowspan="2">Infections et infestations</td><td>Fréquent</td><td>infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)</td></tr><tr><td>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</td><td>Peu fréquent</td><td>cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)</td></tr></table>	Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables	Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)	[...] Tableau 1 Effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation <table><tr><th>Classe de systèmes d'organes</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables</th></tr><tr><td rowspan="2">Infections et infestations</td><td>Fréquent</td><td>infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)</td></tr><tr><td>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</td><td>Peu fréquent</td><td>cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)</td></tr></table>	Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables	Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables																					
Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)																					
	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)																					
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)																					
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables																					
Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)																					
	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)																					
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)																					

RCP du 15/12/2016 (RCP en vigueur – dernier Avis de la Commission du 27 septembre 2017)		
	Rare	tumeur gastro-intestinale, mélanome
	Indéterminée	carcinome à cellules de Merkel*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie)
	Peu fréquent	anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose
	Rare	pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, anomalies morphologiques des globules blancs
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps
	Rare	œdème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux)
Affections endocriniennes	Rare	affections de la thyroïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids
	Rare	hémosidérose
Affections psychiatriques	Peu fréquent	anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés)
	Rare	tentative de suicide, délire, altération mentale
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles
	Peu fréquent	neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements
	Rare	convulsion, inflammation des nerfs crâniens, altération de la coordination ou de l'équilibre
	Indéterminée	sclérose en plaques*, syndrome de Guillain-Barré*
Affections oculaires	Peu fréquent	troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	acouphènes, vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations
	Rare	péricardite, bloc auriculo-ventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent	hypertension
	Peu fréquent	hémorragie ou saignement (toute localisation),

RCP du 08/01/2018		
	Rare	tumeur gastro-intestinale, mélanome
	Indéterminée	carcinome à cellules de Merkel*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie)
	Peu fréquent	anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose
	Rare	pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, anomalies morphologiques des globules blancs
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps
	Rare	œdème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux), aggravation des symptômes de dermatomyosite**
Affections endocriniennes	Rare	affections de la thyroïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids
	Rare	hémosidérose
Affections psychiatriques	Peu fréquent	anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés)
	Rare	tentative de suicide, délire, altération mentale
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles
	Peu fréquent	neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements
	Rare	convulsion, inflammation des nerfs crâniens, altération de la coordination ou de l'équilibre
	Indéterminée	sclérose en plaques*, syndrome de Guillain-Barré*
Affections oculaires	Peu fréquent	troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	acouphènes, vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations
	Rare	péricardite, bloc auriculo-ventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent	hypertension

RCP du 15/12/2016 (RCP en vigueur – dernier Avis de la Commission du 27 septembre 2017)			RCP du 08/01/2018		
		hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, œdème (incluant œdème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies)		Peu fréquent	hémorragie ou saignement (toute localisation), hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, œdème (incluant œdème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies)
	Rare	accident vasculaire cérébral, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie		Rare	accident vasculaire cérébral, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux
	Rare	pneumopathie interstitielle, pneumonie		Rare	pneumopathie interstitielle, pneumonie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées	Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées
	Peu fréquent	ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée		Peu fréquent	ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée
	Rare	odynophagie, hypermotilité		Rare	odynophagie, hypermotilité
Affections hépatobiliaires	Fréquent	hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques)	Affections hépatobiliaires	Fréquent	hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques)
	Peu fréquent	hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie		Peu fréquent	hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie
	Rare	cholélithiase		Rare	cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption
	Peu fréquent	alopécie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal		Peu fréquent	alopécie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal
	Rare	exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux		Rare	exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux, syndrome de Stevens-Johnson** , érythème polymorphe**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux	Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux
	Rare	néphropathie (incluant néphrite)			
Affections des organes de	Peu fréquent	troubles du cycle menstruel et saignements			

RCP du 15/12/2016 (RCP en vigueur – dernier Avis de la Commission du 27 septembre 2017)		
reproduction et du sein		utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires
	Rare	troubles de la fonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection
	Peu fréquent	frissons, syndrome pseudo-grippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices
	Rare	fistule (toute localisation)
Investigations	Peu fréquent	élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation
	Rare	hyperuricémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	lésions cutanées, retard à la cicatrisation
* Ces événements indésirables sont liés à la classe des anti-TNF ; cependant, leur fréquence avec le certolizumab pegol est inconnue. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V.		
5.3 Données de sécurité préclinique		
[...] Les études de distribution ont démontré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3 PF sont négligeables. Les données issues d'un modèle humain de transfert placentaire en circuit fermé <i>in vitro</i> suggèrent que le transfert au compartiment fœtal est faible ou négligeable (voir rubrique 4.6).		
[...]		
10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 15/12/2016		

RCP du 08/01/2018		
	Rare	néphropathie (incluant néphrite)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires
	Rare	troubles de la fonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection
	Peu fréquent	frissons, syndrome pseudo-grippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices
	Rare	fistule (toute localisation)
Investigations	Peu fréquent	élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation
	Rare	hyperuricémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	lésions cutanées, retard à la cicatrisation
* Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF ; cependant, leur fréquence avec le certolizumab pegol est inconnue. ** Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <u>www.ansm.sante.fr</u>.		
5.3 Données de sécurité préclinique		
[...] Les études de distribution ont démontré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3 PF sont négligeables. Le certolizumab pegol ne se lie pas au récepteur Fc néonatal humain (FcRn). Les données issues d'un modèle humain de transfert placentaire en circuit fermé <i>ex vivo</i> suggèrent que le transfert au compartiment fœtal est faible ou négligeable. De plus, des expériences de transcytose médiée par le FcRn dans des cellules transfectées avec le FcRn humain ont mis en évidence un passage négligeable (voir rubrique 4.6).		
[...]		
10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 08/01/2018		