



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

CIMZIA 200 mg, solution injectable

Boîte de 2 seringues pré-remplies de 1 ml et 2 tampons alcoolisés (CIP : 397 320.0)

Laboratoires UCB PHARMA SA

certolizumab pegol

Code ATC (2009) : L04AB05

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle

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

Date de l'AMM : 01/10/2009 (centralisée, pays rapporteur : Suède)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1.1. Principe actif

Certolizumab pegol. Il s'agit d'un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNF alpha, exprimé dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol.

1.2. Indications

« 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 (DMARDs¹), 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. »

1.3. Posologie

« Le traitement par CIMZIA doit être initié et contrôlé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Une Carte Spéciale de Surveillance devra être remise aux patients traités par CIMZIA.

Posologie

La dose initiale recommandée de CIMZIA pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 400 mg (2 injections de 200 mg chacune, le même jour) aux semaines 0, 2 et 4, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines. Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par CIMZIA.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue au cours des 12 premières semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement.

Oubli d'une dose

Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent puis, de s'injecter les doses suivantes toutes les 2 semaines aux dates initialement prévues.

Enfant et adolescent (< 18 ans)

CIMZIA est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison de l'absence de données d'efficacité et de tolérance dans cette population de patients.

Sujet âgé (≥ 65 ans)

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

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet de l'âge.

Insuffisant rénal et insuffisant hépatique

CIMZIA n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Mode d'administration

Le contenu total (1 ml) de la seringue pré remplie doit être injecté, par voie sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection adaptés sont la cuisse ou l'abdomen.

Après une formation adaptée à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter CIMZIA, si leur médecin le juge approprié et avec un suivi médical adéquat. »

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04 : Immunosuppresseurs
L04A : Immunosuppresseurs
L04AB : Anti TNF- α
L04AB05 : Certolizumab pegol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Il s'agit des autres médicaments anti-TNF alpha indiqués dans le traitement de la PR :

- ENBREL (étanercept)
- HUMIRA (adalimumab)
- REMICADE (infliximab)
- SIMPONI (golimumab), non inscrit sur la liste des spécialités remboursables

Les spécialités ENBREL, HUMIRA et REMICADE sont également indiquées en première intention c'est-à-dire chez les patients naïfs de traitement par le MTX.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres biothérapies indiquées dans la PR :

- KINERET (anakinra) : antagoniste du récepteur de l'interleukine-1
- ORENCIA (abatacept) : inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T
- MABTHERA (rituximab) : anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B
- ROACTEMRA (tocilizumab) : anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine-6

Les traitements de fond classiques de la PR :

Spécialités à base de méthotrexate (médicament de fond de référence), sulfasalazine, léflunomide, sels d'or, azathioprine, D-pénicillamine et tiopronine.

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements de fond : les spécialités à base de ciclosporine.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le plan de développement du certolizumab pegol dans la PR repose sur 4 études cliniques de phase III :

- deux études (RAPID 1² et RAPID 2³) ayant servi à l'obtention de l'AMM. L'efficacité de CIMZIA a été évaluée dans ces deux études en association au MTX à la posologie retenue par l'AMM, soit une injection SC de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 puis 200 mg toutes les 2 semaines. Les patients inclus étaient insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX (dose moyenne de MTX à l'inclusion 13,6 mg/semaine dans l'étude RAPID 1 et 12,5 mg/semaine dans l'étude RAPID 2).
- deux études complémentaires FAST4WARD⁴ et CDP870-014 (non publiée), ayant évalué l'efficacité de CIMZIA à une posologie différente de celle retenue par l'AMM : 400 mg toutes les 4 semaines. Seule l'étude FAST4WARD sera décrite car elle a permis l'obtention de l'indication en monothérapie.

Le critère principal de jugement d'efficacité commun à ces études était la proportion de patients répondeurs ACR20⁵ à la 24^{ème} semaine. La réduction de la progression des dommages structuraux a été évaluée dans une seule étude (RAPID 1) à l'aide du score total de Sharp modifié par Van der Heijde⁶ (mTSS).

La méthodologie de ces trois études est décrite dans le tableau 1 ci-après.

² Keystone E et al. Certolizumab pegol 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 Nov;58(11):3319-29.

³ Smolen J et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):797-804.

⁴ Fleischmann R et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):805-11.

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

⁶ La méthodologie du mTSS permet de quantifier l'érosion des articulations et la réduction de l'interligne articulaire pour 44 et 40 articulations respectivement. Plus le dommage est important et plus le score est élevé

Tableau 1. Synthèse de 3 études de phase III ayant évalué l'efficacité de certolizumab pegol dans la PR

Etude	Type d'étude	Patients N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Groupes de randomisation	Critères principaux d'évaluation
RAPID 1 CDP870-027 (février 2005- septembre 2006)	Contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle durée : 52 semaines	982	Patients adultes avec PR active (>9 articulations douloureuses ou gonflées), diagnostiquée selon les critères de l'ACR depuis au moins 6 mois, non contrôlée par MTX (> 10 mg par semaine).	- Pbo + MTX toutes les 2 semaines - n= 199 - CZP 400 mg aux semaines 0, 2, 4 + MTX puis CZP 200 mg + MTX toutes les 2 semaines* - n= 393 - CZP 400 mg + MTX toutes les 2 semaines - n= 390 (MTX par voie orale à une dose moyenne de 13,6 mg/semaine)	% de patients répondeurs ACR 20 à S24 Evolution du mTSS entre l'inclusion et S52.
RAPID 2 CDP870-050 (janvier 2005- septembre 2006)	Contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle durée : 24 semaines	619	Patients adultes avec PR active (>9 articulations douloureuses ou gonflées), diagnostiquée selon les critères de l'ACR depuis au moins 6 mois, non contrôlée par MTX (> 10 mg par semaine).	- Pbo + MTX toutes les 2 semaines- n= 127 - CZP 400 mg + MTX aux semaines 0, 2, 4 puis CZP 200 mg + MTX toutes les 2 semaines - n= 246 - CZP 400 mg + MTX toutes les 2 semaines - n= 246 (MTX par voie orale, dose moyenne de 12,5 mg/semaine)	% de patients répondeurs ACR 20 à S24
FAST4WARD CDP870-011 (juin 2003-juillet 2004)	Contrôlée vs Pbo randomisée double aveugle durée : 24 semaines	220	Patients adultes avec PR active (>9 articulations douloureuses ou gonflées), diagnostiquée selon les critères de l'ACR depuis au moins 6 mois, non contrôlée par au moins un traitement de fond classique.	- Pbo toutes les 4 semaines – n= 109 - CZP 400 mg toutes les 4 semaines - n= 111	% de patients répondeurs ACR 20 à S24

CZP : certolizumab pegol, MTX : méthotrexate, Pbo : placebo, * correspond à la posologie retenue par l'AMM

Résultats :

3.1.1. Etudes réalisées chez des patients ayant une PR en échec de MTX

➤ Etude RAPID 1

Caractéristiques des patients inclus :

L'âge moyen était de 52 ans, la durée moyenne de la PR était de 6,14 ans. Les patients avaient une PR modérée à sévère avec un nombre moyen d'articulations douloureuses de 31 et d'articulations gonflées de 22. La dose moyenne de MTX à l'inclusion était de 13,6 mg/semaine. Environ 4% des patients avaient un antécédent de traitement par anti-TNF alpha.

L'analyse des résultats a été réalisée en ITT (cf. tableaux 2 et 3).

Tableau 2. Proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20 à 24 semaines dans l'étude RAPID 1 (critère principal).

	Pbo + MTX	CZP poso. AMM	CZP 400 mg + MTX
Sujets répondeurs (%)	27/198 (13,6)	228/ 388 (58,8)	236/ 388 (60,8)
p vs Pbo + MTX		< 0,001	< 0,001

CZP : certolizumab pegol, MTX : méthotrexate, Pbo : placebo
Poso AMM : 400 mg à S0, S2, S4 + MTX puis 200 mg toutes les 2 semaines

Une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) a été mise en évidence en faveur du groupe traité par CZP à la posologie de l'AMM en association au MTX, par rapport au groupe placebo + MTX sur le pourcentage de patients répondeurs ACR 20 à 24 semaines.

Tableau 3. Evolution du score de Sharp modifié par Van der Heijde (mTSS) entre l'inclusion et 52 semaines dans l'étude RAPID 1 (co-critère principal)

	Pbo + MTX	CZP poso. AMM	CZP 400 mg + MTX
Valeur basale			
N	199	391	389
Moyenne (écart-type)	39 (44,5)	38,4 (49,4)	38,3 (47,1)
Evolution du mTSS entre l'inclusion et la semaine 52			
N	181	364	363
Moyenne (écart-type)	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	0,2 (4,8)
p vs Pbo + MTX		< 0,001	< 0,001

CZP : certolizumab pegol, MTX : méthotrexate, Pbo : placebo
Poso AMM : 400 mg à S0, S2, S4 + MTX puis 200 mg toutes les 2 semaines

La progression des signes radiographiques a été significativement moindre chez les patients traités par CZP que chez ceux du groupe placebo à la semaine 52.

Le pourcentage d'arrêt de traitement a été important en particulier dans le groupe placebo + MTX. Les principaux motifs d'arrêt de traitement étaient le manque d'efficacité, la survenue d'effets indésirables et la décision du patient (cf. tableau 4).

Tableau 4. Résultats des principaux arrêts de traitement (étude RAPID 1)

	Pbo + MTX N = 199 (%)	CZP poso. AMM N = 393 (%)	CZP 400 mg + MTX N = 390 (%)	Total N = 982 (%)
Arrêts de traitement n (%)	156 (78,4)	138 (35,1)	116 (29,7)	410 (41,8)
Principales raisons d'arrêts de traitement				
Manque d'efficacité n (%)	141 (70,9)	98 (24,9)	74 (19,0)	313 (31,9)
Effet indésirable n (%)	3 (1,5)	17 (4,3)	22 (5,6)	42 (4,3)
Décision du patient n (%)	10 (5,0)	15 (3,8)	11 (2,8)	36 (3,7)

CZP : certolizumab pegol, MTX : méthotrexate, Pbo : placebo
Poso AMM : 400 mg à S0, S2, S4 + MTX puis 200 mg toutes les 2 semaines

Une phase d'extension ouverte d'une durée de 2 ans a montré un maintien de l'efficacité de CZP.

➤ Etude RAPID 2

Caractéristiques des patients inclus :

L'âge moyen était de 51,9 ans et la durée moyenne de la PR, de 6,16 ans. Les patients avaient une PR modérée à sévère avec un nombre moyen d'articulations douloureuses de 30 et d'articulations gonflées de 21. La dose moyenne de MTX à l'inclusion était de 12,5 mg/semaine. Environ 5% des patients avaient un antécédent de traitement par anti-TNF alpha.

L'analyse des résultats a été réalisée en ITT. Une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) a été mise en évidence en faveur du groupe traité par CZP à la posologie de l'AMM en association au MTX, par rapport au groupe traité par placebo + MTX sur la réponse ACR 20 à 24 semaines (cf. tableau 5).

Tableau 5. Proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20 à 24 semaines (critère principal) dans l'étude RAPID 2.

	Pbo + MTX	CZP poso. AMM	CZP 400 mg + MTX
n (%)	11/127 (8,7)	141/246 (57,3)	141/245 (57,6)
p vs Pbo + MTX		<0,001	<0,001

CZP : certolizumab pegol, MTX : méthotrexate, Pbo : placebo
Poso AMM : 400 mg à S0, S2, S4 + MTX puis 200 mg toutes les 2 semaines

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été important notamment dans le groupe placebo + MTX. Les principaux motifs d'arrêt de traitement étaient le manque d'efficacité et la survenue d'effets indésirables (cf. tableau 6).

Tableau 6. Résultats des principaux arrêts de traitement (RAPID 2)

	Pbo + MTX N = 127	CZP poso. AMM N = 246	CZP 400 mg + MTX N = 246	Total N = 619
Arrêts de traitements n (%)	110 (86,6)	72 (29,3)	65 (26,4)	247 (39,9)
Principales raisons d'arrêts de traitement				
Manque d'efficacité n (%)	107 (84,3)	54 (22,0)	53 (21,5)	214 (34,6)
Effet indésirable n (%)	2 (1,6)	11 (4,5)	6 (2,4)	19 (3,1)

CZP : certolizumab pegol, MTX : méthotrexate, Pbo : placebo
Poso AMM : 400 mg à S0, S2, S4 + MTX puis 200 mg toutes les 2 semaines

Une phase d'extension ouverte est en cours.

3.1.2. Données complémentaires

Etude FAST4WARD réalisée chez des patients ayant une PR en échec des traitements de fond classiques (posologie hors AMM)

Caractéristiques des patients inclus :

L'âge moyen était de 53,8 ans et la durée moyenne de la PR, de 8,7 ans dans le groupe CZP 400 mg et de 10,4 ans dans le groupe placebo. Les patients avaient une PR modérée à sévère avec un nombre moyen d'articulations douloureuses de 29 et d'articulations gonflées de 20,5.

L'analyse des résultats a été réalisée en ITT (cf. tableau 7).

Tableau 7. Proportion de patients ayant atteint une réponse ACR 20 à 24 semaines (critère principal) dans l'étude FAST4WARD.

	Pbo	CZP 400 mg /4 semaines
Sujets répondeurs (%)	10/108 (9,3%)	50/110 (45,5%)
p vs Pbo		<0,001

CZP : certolizumab pegol, Pbo : placebo

Une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) a été mise en évidence en faveur du groupe traité par CZP 400 mg par rapport au groupe traité par placebo sur la réponse ACR 20 à la 24^{ème} semaine.

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été important notamment dans le groupe placebo. Les principaux motifs d'arrêts de traitement étaient le manque d'efficacité et la survenue d'effets indésirables (cf. tableau 8).

Tableau 8. Résultats des principaux arrêts de traitement (FAST4WARD)

	Pbo N = 109	CZP 400 mg N = 111	Total N = 220
Arrêts de traitements n (%)	81 (74,3)	35 (31,5)	116 (52,7)
Principales raisons d'arrêts de traitements			
manque d'efficacité n (%)	75 (68,8)	24 (21,6)	99 (45)
effet indésirable n (%)	2 (1,8)	5 (4,5)	7 (3,2)

CZP : certolizumab pegol, MTX : méthotrexate, Pbo : placebo

Le CHMP⁷ a considéré que les résultats de cette étude étaient cliniquement pertinents et a accordé à CIMZIA l'indication en monothérapie. Cependant, compte tenu des proportions de répondeurs ACR 20 plus élevées chez les patients traités par CZP en association au MTX et de la forte proportion d'auto-anticorps développés chez les patients traités en monothérapie par CZP, l'association au MTX est recommandée en première intention.

Une phase d'extension ouverte est en cours.

⁷ EMA/664021/2009. Assessment report for Cimzia. EPAR

Données comparatives versus les autres anti-TNF

Aucune étude n'a comparé CZP aux autres anti-TNF alpha disponibles dans le traitement de la PR notamment l'adalimumab, l'étanercept ou l'infliximab. Le laboratoire a proposé une méta-analyse⁸ de comparaison indirecte du CZP à ces médicaments. L'objectif était de démontrer la non-infériorité du CZP par rapport aux autres anti-TNF alpha en termes d'efficacité. Toutefois, cette méta-analyse comporte des limites méthodologiques qui limitent l'interprétation des résultats, en particulier :

- la procédure de sélection des articles (critères, expert) n'est pas assez précise ;
- une analyse basée sur les données en per protocole aurait été intéressante.

3.2. Tolérance

Ont été prises en compte dans l'analyse de la tolérance de CIMZIA (certolizumab pegol – CZP), les données issues des études cliniques contrôlées et des phases d'extension ainsi que les données de pharmacovigilance (ATU nominatives en France et PSURs de la Suisse et des Etats-Unis).

3.2.1. Tolérance dans les essais cliniques

CIMZIA a été étudié chez 2367 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde dans des études contrôlées et ouvertes (phases d'extension) d'une durée maximale de 57 mois. Des arrêts de traitement pour événement indésirable ont été rapportés chez 5% des patients traités par CZP et chez 2,5% des patients ayant reçu le placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été les infections avec une fréquence de 15,5% avec CZP et 7,6% avec le placebo et les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec une fréquence de 10% avec CZP et de 9,7% avec le placebo.

Décès

Au total, 32 décès ont été rapportés avec CZP et 1 avec le placebo. Dix dans les études contrôlées (9 avec CZP et 1 avec placebo) et 23 dans les phases ouvertes. La majorité de ces décès était d'origine cardiaque (19 cas) ou infectieuse (6 cas).

Infections

L'incidence des infections a été plus élevée avec CZP (0,91 par patient-année) qu'avec le placebo (0,72 par patient-année). Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires hautes et basses, à herpes virus et urinaires. L'incidence des cas d'infections graves a été plus élevée avec CZP (0,06 par patient-année) qu'avec le placebo (0,02 par patient-année). Les infections graves incluaient des tuberculoses (CZP : 0,5% vs placebo : 0%) et des infections opportunistes invasives (zona, pneumocystose...).

Réactions au site d'injection

Dans les études cliniques, 6,4% des patients traités par CZP et 6,5% des patients ayant reçu le placebo ont eu des réactions au site d'injection (érythème, prurit, hématome, douleur, gonflement ou ecchymoses). Des douleurs au site d'injection ont été observées chez 1,5% des patients traités par CZP, mais aucune n'a nécessité l'arrêt du traitement.

Cancers

Selon le RCP, chez les patients traités par CZP, en dehors des carcinomes cutanés non mélanomes, 30 cancers, dont 3 cas de lymphome ont été observés. L'incidence des lymphomes a été de 0,07 pour 100 patients-année et celui des mélanomes de 0,02 pour 100 patients-année.

Malgré les limites des comparaisons indirectes, le risque de cancers estimé pour CZP ne semble pas plus élevé que celui estimé à partir des données disponibles pour les autres anti-TNF alpha.

⁸ Non publiée, réalisée par le REES (réseau d'évaluation en économie de la santé).

Immunogénicité

Selon le RCP, « le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-CZP détectables à au moins une occasion a été de 7,7% dans les études de phase III contrôlées versus placebo dans la PR. Environ un tiers des patients anticorps positifs (2,6 % de la population totale) avait des anticorps ayant une activité neutralisante in vitro. Les patients traités simultanément par immunosuppresseurs (MTX) ont eu un taux de formation d'anticorps plus faible que les patients ne prenant pas d'immunosuppresseurs à l'inclusion. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament et, chez certains patients, à une réduction de l'efficacité. »

Événements indésirables cardiovasculaires

Dans les études cliniques, 61 patients traités par CZP (3,4%) et 13 patients du groupe placebo (2%) ont eu un événement indésirable cardiovasculaire. Le pourcentage de patients ayant une hypertension artérielle a été plus important dans le groupe CZP (5,1%) que dans le groupe placebo (1,2%). Cependant, aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes CZP et placebo sur les variations de la pression artérielle par rapport aux valeurs basales. Un événement indésirable cardiovasculaire grave (trouble ischémique coronarien, arythmie) a été rapporté chez 16 patients traités par CZP (0,9%) et 3 patients du groupe placebo (0,5%). Une insuffisance cardiaque congestive a été rapportée chez 10 patients traités par CZP. CZP comme les autres anti-TNF alpha est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère.

3.2.2. Données issues des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) en France

Entre le 5 mai 2006 (date d'octroi de la première ATU) et le 4 mai 2009, 123 patients ont reçu au moins une injection de CZP dans le cadre d'ATU nominatives dans l'indication de la maladie de Crohn (patients en échec ou intolérants à l'infliximab et l'adalimumab).

Au total, 9 cas de pharmacovigilance dont 5 cas graves ont été rapportés. Dans 6 cas sur 9, les effets indésirables ont conduit à l'arrêt définitif du traitement. Aucun décès n'a été rapporté. Les effets indésirables rapportés étaient cardiovasculaires (1 insuffisance cardiaque avec insuffisance rénale), infectieux (1 pneumonie, 1 zona), cutanés (1 urticaire, 1 aggravation d'éruption psoriasiforme). Des symptômes évocateurs d'une maladie sérique ont également été rapportés dans 2 cas. Par ailleurs, 2 cas de grossesse exposées au CZP ont été notifiés (évolution normale). CZP n'est pas recommandé pendant la grossesse.

3.2.3. Données issues des PSUR (Suisse et des Etats-Unis)

Selon les données cumulées des deux PSUR semestriels disponibles couvrant la période du 7 septembre 2007 au 6 septembre 2008, l'exposition en post-marketing était de 1 976 patients. Au total, 55 cas ont été rapportés par des professionnels de santé dont 5 cas graves aux Etats-Unis :

- 1 cas d'épisclérite, glaucome à angle fermé et zona,
- 1 cas d'hémorragie gastro-intestinale,
- 1 cas de petit mal, arthralgies et syndrome pseudo-grippal,
- 1 cas de convulsions généralisées et
- 1 cas de nausées, vomissements, diarrhée, distension abdominale et suspicion d'iléus intestinal.

3.2.4. Conclusion sur les données de tolérance

Au total, la tolérance de CIMZIA ne semble pas différente de celle des autres anti-TNF alpha actuellement commercialisés, bien que les données à long terme soient encore limitées avec CZP. Comme pour les autres médicaments de cette classe, CIMZIA fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui prévoit la surveillance des risques identifiés et potentiels, notamment infectieux et carcinogènes.

3.3. Conclusion

L'efficacité de CIMZIA en association au MTX pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été démontrée dans deux études cliniques contrôlées (RAPID 1 et RAPID 2) chez un total de 1601 patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX (dose > 10 mg/semaine). Le taux de réponse ACR 20 à 24 semaines (critère principal) a été plus important dans le groupe traité par CIMZIA à la posologie de 400 mg à S0, S2, S4 puis 200 mg toutes les 2 semaines en association au MTX que dans le groupe traité par placebo + MTX :

- 58,8% avec CIMZIA + MTX et 13,6% avec le placebo + MTX, $p < 0,001$ dans l'étude RAPID 1;
- 57,3% avec CIMZIA + MTX et 8,7% avec le placebo + MTX, $p < 0,001$ dans l'étude RAPID 2.

La progression des dommages structuraux, évaluée par le score total de Sharp modifié par Van der Heijde (mTSS) à 52 semaines (co-critère principal dans l'étude RAPID 1) a été significativement moindre dans le groupe traité par CIMZIA (0,4 point) que dans le groupe traité par placebo (2,8 points), $p < 0,001$.

Une phase d'extension ouverte d'une durée de 2 ans de l'étude RAPID 1 a montré un maintien de l'efficacité de CIMZIA chez 449 patients.

Dans une étude clinique (FAST4WARD), CIMZIA en monothérapie a été supérieur au placebo chez des patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX. Le taux de réponse ACR 20 à 24 semaines a été de 45,5% avec CIMZIA et de 9,3% avec le placebo, $p < 0,001$. Cependant, la posologie de CIMZIA utilisée : 400 mg toutes les 4 semaines, ne correspond pas à la posologie recommandée par l'AMM.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé CIMZIA aux autres anti-TNF alpha disponibles. Une méta-analyse de comparaison indirecte suggérant la non-infériorité de CZP par rapport aux autres anti-TNF alpha a été fournie par le laboratoire. Cependant, elle comporte des limites méthodologiques qui rendent difficiles l'interprétation de ses résultats.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les études cliniques ont été les infections et les « troubles généraux et anomalies au site d'injection ». La tolérance de CIMZIA ne semble pas différente de celle des autres anti-TNF alpha actuellement commercialisés, bien que les données à long terme soient encore limitées. Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui intègre notamment la surveillance du risque infectieux et carcinogène.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

CIMZIA est un traitement curatif.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention. Sa place dans la prise en charge de la PR chez les patients n'ayant pas répondu ou intolérants aux médicaments de fond, dont le méthotrexate, est importante.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau induit par la polyarthrite rhumatoïde, maladie chronique grave et invalidante, est important. Celui induit par la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de leur qualité de vie demeure un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques) malgré l'existence de thérapeutiques disponibles.

La spécialité CIMZIA devrait contribuer au même titre que les autres anti-TNF à la réponse à ce besoin identifié.

Au vu des données cliniques disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CIMZIA dans cette indication.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par CIMZIA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique.

Le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. La posologie maximale tolérée est de 25 mg/semaine mais doit être adaptée au contexte clinique et à la tolérance au traitement.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade à :

- un autre traitement de fond classique en monothérapie ou ;
- une association de traitements de fond classiques ou ;
- un anti-TNF alpha.

Les anti-TNF α tels que l'éтанercept et l'adalimumab, sont employés seuls ou en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate. L'infliximab doit être employé en association à un médicament de fond, en particulier le méthotrexate. Les anti-TNF α peuvent, selon les recommandations de la HAS de 2007, être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Cependant, selon les experts, environ 30% des patients ont une réponse inadéquate ou insuffisante aux anti-TNF à 2 ans.

En cas d'échec du traitement anti-TNF, les alternatives peuvent être :

- le recours à un autre anti-TNF,
- le recours à une des deux biothérapies « de troisième intention » disponibles : le rituximab (anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B), l'abatacept (inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T), le tocilizumab (anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine-6). Le tocilizumab est également indiqué en deuxième intention c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques incluant le MTX.

Place de CIMZIA dans la stratégie thérapeutique

CIMZIA constitue une alternative aux autres anti-TNF alpha disponibles dans la prise en charge de la PR. En association au MTX, il peut être employé en cas de réponse inadéquate aux médicaments de fond classiques y compris le MTX. Il peut également être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Aucune étude ne l'a comparé aux autres anti-TNF alpha. On ne dispose pas de donnée ayant évalué son efficacité chez les patients en échec à un des trois anti-TNF alpha : adalimumab, étanercept, infliximab.

4.4. Population cible

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France peut être estimée à l'aide de l'étude Guillemin et Saraux de 2001⁹ à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans.

En appliquant ce chiffre aux données INSEE 2009 (48 750 000), la population atteinte de PR en France peut être estimée à 151.000 patients.

Par ailleurs, en se fondant sur les données de la CNAMTS¹⁰ relatives au nombre de personnes en ALD pour PR, après ajustement, la population de patients ayant une PR grave évolutive en 2009 peut être estimée à environ 200.000 patients.

En effet, selon les données CNAMTS, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive était de 150.032 personnes en 2007, une augmentation de 6,2% a été observée entre 2005 et 2006, entre 2006 et 2007, elle a été de 6,8%. En supposant que le taux d'augmentation des ALD pour polyarthrite continue d'augmenter à un rythme de 6% par an, le nombre de personnes en ALD pour PR grave en 2009 serait d'environ 168.576.

En considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on peut estimer à 191.000 le nombre de personnes souffrant de polyarthrite grave évolutive en France en 2009.

Selon avis d'expert, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate. Environ 18% des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement (avis d'expert) soit une population comprise entre 16.000 et 20.000 patients.

⁹ Guillemin F, Saraux A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1427-1430.

¹⁰ Points de repère n°20 - novembre 2008 - les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007.

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond classique et susceptible d'être traitée par CIMZIA est au maximum comprise entre 16.000 à 20.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

4.5.3. Médicament d'exception :

La commission recommande de donner à CIMZIA un statut de médicament d'exception.

4.5.4. Demande d'étude post-inscription :

A la demande de la Direction générale de la santé, la Commission de Transparence souhaite qu'une étude de suivi sur le long terme, chez des patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde, soit réalisée pour CIMZIA® et dont les objectifs seront :

- de décrire les modalités de prescription (posologie, association avec le méthotrexate et autres co-prescriptions, ...) et les patients traités (données socio-démographiques, 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 alpha avec les motifs d'arrêts, le recours à d'autres biothérapies,...) et l'utilisation de soins et services de santé.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.