

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 juillet 2014

CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée¹

Boîte de 2 seringues pré-remplies de 1 ml avec aiguille rétractable avec tampon alcoolisé
(CIP : 34009 275 765 8.4)

CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée²

Boîte de 2 seringues pré-remplies en verre avec tampons alcoolisés de 1 ml
(CIP : 34009 397 320 0.8)

Laboratoire UCB PHARMA SA

DCI	certolizumab pégol
Code ATC (2012)	L02BG05 (anti-TNF)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) uniquement pour les seringues en verre (CIP : 34009 397 320 0.8) Collectivités (CSP L.5123-2) pour les 2 présentations
Indication concernée	« Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant : la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la Spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS. »

¹ Demande d'inscription uniquement aux Collectivités

² Demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité de CIMZIA versus placebo, - l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo de 30% attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas été atteinte dans l'étude AS001, - l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles, <p>la Commission de la transparence considère que CIMZIA (certolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (incluant la spondylarthrite ankylosante active sévère et la spondyloarthrite axiale active sévère non étayée par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) active sévère en échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, en l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de définir avec précision la place de CIMZIA dans la prise en charge par rapport aux autres anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab et golimumab).</p> <p>Dans le traitement de la spondyloarthrite axiale, active sans signes radiologiques, en l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de hiérarchiser CIMZIA par rapport à HUMIRA.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	01/10/2009 : AMM dans la polyarthrite rhumatoïde 18/10/2013 : AMM dans la spondyloarthrite axiale 25/11/2013 : AMM dans le rhumatisme psoriasique
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	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF L04AB05 certolizumab pégol
--------------------	--

02 CONTEXTE

CIMZIA (certolizumab pégol) est un anti-TNF inscrit sur la liste des spécialités remboursables en ville et pris en charge à l'hôpital depuis août 2010 dans la polyarthrite rhumatoïde. Il a obtenu une extension dans le traitement du rhumatisme psoriasique (en cours d'évaluation par la Commission) et dans la spondyloarthrite axiale (objet de la présente évaluation).

Depuis 2003, 4 anti-TNF ont obtenu une AMM dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante : ENBREL (étanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et SIMPONI (golimumab). Leur efficacité a été démontrée sur l'activité de la maladie mais leur effet bénéfique en termes de réduction de la progression des dommages articulaires n'est pas établi à ce jour dans cette indication. HUMIRA a aussi l'AMM dans la spondyloarthrite non étayée par radiographies.

CIMZIA est donc avec HUMIRA (adalimumab), le deuxième anti-TNF à disposer d'une AMM dans cette indication.

Pour rappel, les concepts de spondyloarthrite axiale et de spondyloarthrite axiale non étayée par examens radiographiques sont relativement récents. Historiquement, seule la spondylarthrite ankylosante était diagnostiquée en faisant notamment appel à la classification de New York modifiée (1984)^{3,4} qui nécessite la présence de dommages structuraux évolués (sacro-iliite visible

³ Van der Linden S et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 1984;27:361–368

⁴ Critères de New York modifiés :

A – Diagnostic

1. Critères cliniques

a) lombalgie et raideur depuis plus de 3 mois, qui s'améliorent avec l'exercice mais ne sont pas soulagées par le repos

à la radiographie). Une nouvelle classification se fondant à la fois sur les résultats de radiographies, d'IRM, ainsi que sur les symptômes cliniques a été proposée par un consensus international d'experts (ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society)⁵. Elle permet notamment d'identifier des formes précoces sans signes radiologiques. Elle prend en compte les patients ayant moins de 45 ans lors de l'apparition des premiers symptômes, et ayant une rachialgie depuis au moins 3 mois. Les critères incluent :

- soit la présence d'une sacro-iliite visible à la radiographie ou à l'IRM et au moins un paramètre clinique ou d'anamnèse listé,
- soit la présence de l'antigène leucocytaire humain HLA-B27 et au moins 2 paramètres cliniques ou d'anamnèse listés.

Les paramètres cliniques sont les suivants : rachialgies inflammatoires, arthrite, enthésite, uvéite, dactylite, psoriasis, maladie de Crohn/rectocolite hémorragique, bonne réponse aux AINS, histoire familiale de spondyloarthrite axiale, HLA-B27, CRP élevée.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES *

Indication faisant l'objet de la demande :

« **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 (AINS),

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA,

Spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS. »

Autres indications non concernées par la demande :

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, est inadéquate.

b) diminution de la mobilité du rachis lombaire dans les plans sagittal et frontal

c) diminution de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales ajustées à l'âge et au sexe².

Critères radiologiques

Sacro-iliite de grade ≥ 2 bilatérale ou sacroiliite de grades 3-4 unilatérale

B – Gradation

1. spondylarthrite ankylosante avérée si le critère radiologique est associé à au moins 1 critère clinique

2. spondylarthrite ankylosante probable si présence :

a) de 3 critères cliniques

b) du critère radiologique sans signe ou symptôme clinique (d'autres causes de sacroiliites doivent être envisagées)

⁵ Sieper J et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis, Ann Rheum Dis 2009;68 Suppl 2:1-44

* Libellé de l'AMM

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.

Rhumatisme psoriasique

«CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. »

04 POSOLOGIE

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.

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de CIMZIA chez l'adulte ayant une spondyloarthrite axiale est de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La spondyloarthrite (anciennement dénommée spondylarthropathie) regroupe différentes entités rhumatologiques d'expression clinique variée (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrites accompagnant des entérocolopathies, spondylarthropathies indifférenciées). Des recommandations françaises relatives à la prise en charge de la spondyloarthrite ont été élaborées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2013⁶.

L'objectif de la prise en charge est de réduire la douleur et la raideur rachidienne, de ce fait, de préserver ou d'améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie. L'objectif du traitement devrait être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie. Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'utilisation en première intention des AINS à titre de traitement symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

Les traitements de fond (ex : sulfasalazine, méthotrexate) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

Dans la spondylarthrite ankylosante, cinq anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et désormais certolizumab) ont une AMM après échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Dans les spondyloarthrites axiales actives sévères non étayées par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, seuls 2 anti-TNF : l'adalimumab et désormais le certolizumab ont une AMM en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS.

Selon les recommandations de la SFR, chez les patients atteints de spondyloarthrite ayant une perte de réponse, une inefficacité primaire ou une intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF peut être bénéfique.

⁶ Wendling D et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Seul l'adalimumab - HUMIRA a le même libellé d'indication que CIMZIA suite à une modification de son libellé d'indication en juillet 2012.

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
HUMIRA S.C. adalimumab ABBVIE	« traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS. »	20/02/2013 (modification du libellé)	important	L'extension d'indication dans la forme non radiographique ne modifie pas « l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) attribuée à HUMIRA dans la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel », dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1
	« traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. »	18 octobre 2006 (inscription dans l'extension indication)	Important	La Commission de la transparence considère qu'HUMIRA partage l'amélioration du service médical (ASMR II) des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

D'autres anti-TNF sont indiqués dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (ils n'ont pas d'AMM dans la forme non radiographique) :

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
ENBREL S.C. Etanercept PFIZER	traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel	25/02/2004 (inscription dans l'extension d'indication)	Important	ENBREL apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) par rapport à la prise en charge conventionnelle (AINS et essais de traitements d'action lente) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante sévère et active, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
REMICADE I.V. Infliximab MSD	traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel	01/09/2004 (inscription dans extension d'indication)	Important	REMICADE partage l'amélioration du service médical rendu d'ENBREL (niveau II) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

SIMPONI S.C. golimumab MSD	traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel	01/02/2012 (inscription)	Important	La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante
-------------------------------------	---	-----------------------------	-----------	---

► Conclusion

HUMIRA est le comparateur pertinent de CIMZIA dans l'indication spondyloarthrite axiale. Les autres anti-TNF sont les comparateurs cliniquement pertinents dans la spondylarthrite ankylosante.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, la spécialité CIMZIA était prise en charge dans l'extension d'indication dans la spondyloarthrite axiale dans 7 pays de l'UE : Allemagne, Grèce, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède et Danemark). Aucune évaluation du NICE n'était disponible.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude clinique versus placebo a été fournie par le laboratoire dans le cadre de cette extension d'indication.

08.1 Efficacité

L'efficacité du certolizumab pégol - CZP (CIMZIA) sous-cutané dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques repose sur les résultats d'une seule étude contrôlée versus placebo de phase III (RAPID-axSpA ou AS001). Le 1^{er} patient a été inclus en mars 2010. CIMZIA n'a pas été comparé à un autre anti-TNF.

Etude AS001

Méthodologie et objectifs :

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du CZP sur les signes et symptômes de la spondyloarthrite axiale chez des patients adultes. Elle a comporté 5 périodes :

- une période de recrutement des patients de 1 à 5 semaines ;
- une période randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 ;
- une période sans groupe placebo en simple aveugle pour CZP entre la semaine 24 et 48 ;
- une période ouverte entre S48 et S204 et ;
- une période d'évaluation de la tolérance entre S204 et S212 ou suivi jusqu'à 10 semaines après la dernière injection du traitement d'étude.

A la date de dépôt de ce dossier, la période ouverte est en cours et doit s'achever en octobre 2014.

Critères d'inclusion

Ont été inclus des patients d'âge ≥ 18 ans :

- ayant une spondyloarthrite axiale depuis au moins 3 mois selon les critères ASAS ;
- active définie par un BASDAI ≥ 4 et une rachialgie ≥ 4 sur une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 0 à 10,
- ayant des signes objectifs d'inflammation définis par une CRP $> 7,9$ mg/l (valeur limite normale) et/ou une sacro-iliite visible à l'IRM dans les 3 mois précédant l'inclusion),
- en échec à au moins un AINS.

Au maximum 40% des patients pouvaient avoir été prétraités par anti-TNF, le précédent traitement par anti-TNF étant arrêté au moins 3 mois avant l'inclusion sauf pour l'éta nercept pour lequel le délai était de 28 jours.

Pour inclure à la fois des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques (dans le but d'effectuer des analyses dans ces 2 sous-groupes), le protocole prévoyait d'inclure 50% de patients positifs aux critères de New York donc ayant une spondylarthrite ankylosante et 50% de patients négatifs à ces critères donc ayant une spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques (au moins la moitié d'entre-eux devaient avoir une sacro-iliite à l'IRM et les autres ont été recrutés sur la base de la présence du HLA-B27 et de 2 autres critères cliniques ASAS).

Lors de la période de sélection des patients, une radiographie de l'articulation sacro-iliaque n'a pas été réalisée de manière systématique, les anciennes radiographies du patient pouvaient être utilisées. Les patients ont été classés dans les sous-groupes spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques sur la base soit d'une radiographie initiale réalisée et interprétée au niveau local sur le site investigateur (par un rhumatologue ou un

radiologue) ou sur la base de la lecture locale de la radiographie sacro-iliaque la plus récente disponible.

Puis, par amendement, des radiographies systématiques de l'articulation sacro-iliaque ont été effectuées et lues de manière centralisée pour le suivi de la progression radiographique au cours de l'étude.

Une sous-étude avec suivi des scores IRM du rachis et sacro-iliaque a été conduite sur des sites sélectionnés disposant d'une IRM.

La randomisation a été stratifiée sur le site investigateur, les critères de New York modifiés⁴ et sur l'exposition à un anti-TNF.

Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus notamment les patients :

- ayant déjà été traités par plus d'un anti-TNF ;
- en échec primaire défini comme l'absence de réponse dans les 12 premières semaines de traitement avec un anti-TNF ;
- ayant été exposés à plus de 2 biothérapies.

Traitements

Au cours de la phase double aveugle de 24 semaines, les patients ont été randomisés pour recevoir :

- le placebo ou ;
- le CZP en traitement d'induction à la posologie de 400 mg à S0, 2 et 4 puis en traitement d'entretien 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines.

Des traitements concomitants étaient autorisés :

- les AINS à dose stable 2 semaines avant une évaluation ;
- les antalgiques (paracétamol, opioïdes,..)
- des corticoïdes (par voie orale, dose maximale \leq 10 mg d'équivalent prednisone par jour, par voie intra-articulaire et IV après les 48 semaines) ;
- DMARD autorisés (sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine et/ou méthotrexate) à dose stable sauf intolérance au cours des 48 premières semaines de l'étude).

Le protocole prévoyait un traitement de secours pour les patients du groupe placebo qui n'avaient pas obtenu une réponse minimale définie par l'absence de réponse ASAS20 à S14 et S16 par rapport à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés à nouveau à S16, dans l'un des 2 groupes CZP et ont reçu en induction 400 mg de CZP à S16, S18 et S20 puis un traitement d'entretien par 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines.

Critère principal d'efficacité

La proportion de patients obtenant une réponse ASAS20 à la semaine 12. La réponse ASAS20 est définie comme une amélioration d'au moins 20% par rapport à la valeur d'inclusion et une amélioration absolue d'au moins 1 unité sur une échelle d'évaluation numérique de 0 à 10 d'au moins 3 des 4 domaines suivants :

- activité de la maladie évaluée par le patient via une échelle d'évaluation numérique gradée de 0 à 10 (NRS -Patient's Global Assessment of disease activity PtGADA)
- douleur évaluée par une échelle d'évaluation numérique de la douleur rachidienne gradée de 0 à 10 (Total Spinal Pain NRS score)
- capacité fonctionnelle évaluée par le score BASFI⁷ (échelle numérique de 0-10)

⁷ BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) évalue le handicap dans la vie quotidienne en se basant sur la réponse du patient à 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va de 0 (sans aucune difficulté) à 10 (impossible). Le score total est la moyenne des

- inflammation évaluée par le score moyen des items 5 et 6 du BASDAI⁸ (NRS de 0-10), et sans aggravation dans le 4^{ème} domaine.

De multiples critères secondaires ont été évalués. Parmi eux, on note :

- la proportion de patients obtenant une réponse ASAS20 à la semaine 24,
- la proportion de patients obtenant une réponse ASAS40 aux semaines 12 et 24
- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice fonctionnel BASFI aux semaines 12 et 24,
- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice fonctionnel BASDAI aux semaines 12 et 24
- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice fonctionnel BASMI⁹ aux semaines 12 et 24,
- la rémission partielle selon les critères ASAS¹⁰

Pour les patients pour lesquels le suivi IRM était disponible, ont été évalués :

- la variation du score IRM du rachis de l'équipe de Berlin - ASspiMRI-A¹¹ (Ankylosing Spondylitis spine MRI score for activity) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion,
- la variation du score SPARCC¹² sacro-iliaque (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a pris en compte le critère principal de jugement de l'efficacité. A partir des données publiées pour les autres anti-TNF dans l'indication spondylarthrite ankylosante, un nombre de 105 patients dans chaque groupe de traitement est apparu suffisant pour mettre en évidence une différence versus placebo estimée à 30% (hypothèse conservatrice) avec une puissance de 99% pour l'ensemble de la population de l'étude. Les deux sous-populations (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite non étayée par examens radiographiques) ont été prises en compte dans le calcul de l'effectif.

Analyses statistiques

Une analyse hiérarchique avec ordre pré-défini pour la réalisation des tests pour le critère principal et certains critères secondaires a été mise en œuvre en raison de la multiplicité des analyses.

L'ordre prédéfini était le suivant :

- **le taux de réponse ASAS20 à S12 pour CZP 200 mg/2 semaines;**
- **le taux de réponse ASAS20 à S12 pour CZP 400 mg/ 4 semaines;**
- le taux de réponse ASAS20 à S24 pour CZP 200 mg/2 semaines;
- le taux de réponse ASAS20 à S24 pour CZP 400 mg/ 4 semaines;
- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice BASFI à S12 pour CZP groupés ;

réponses aux questions et varie de 0 à 10 et la différence minimale cliniquement pertinente est de 1 unité sur une échelle numérique de 0 -10.

⁸ BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 10 (extrême) sur une échelle numérique de 0-10. Le score total est la moyenne des 5 valeurs suivantes : les 4 premières questions du BASDAI et la valeur moyenne des questions 5 et 6. Il varie entre 0 et 10 et la différence minimale cliniquement pertinente est de 1 unité.

⁹ BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) linéaire évalue la mobilité rachidienne et la fonctionnalité selon cinq critères cliniques : rotation cervicale, distance tragus-mur, flexion latérale du rachis, test de Schober modifié (flexion lombaire), distance intermalléolaire. Il varie de 0-10, plus le score est élevé plus le patient a une limitation de ses mouvements à cause de sa spondylarthrite axiale.

¹⁰ La rémission partielle ASAS est un score ≤ 2 unités pour chacune des composantes du score ASAS (activité de la maladie, douleur, inflammation et capacité fonctionnelle).

¹¹ ASspiMRI quantifie l'inflammation de 23 unités vertébrales du rachis de C2 à S1. Ce score varie de 0 à 69

¹² SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) : échelle de score validée basée sur l'utilisation de l'IRM pour évaluer le degré d'inflammation et de dommage structural à la fois au niveau du rachis (zones thoracique, cervicale et lombaire) et au niveau des articulations sacro-iliaques. Le score SPARCC-IRM pour les sacro-iliaques a une échelle variant de 0 à 72. Pour les spondyloarthrites axiales non radiologiques, une IRM est considérée positive lorsque le score SPARCC IRM est ≥ 2 pour à la fois les articulations sacro-iliaques et le rachis.

- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice BASDAI à S12 pour CZP groupés ;
- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice BASFI à S 24 pour CZP groupés ;
- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice BASDAI à S24 pour CZP groupés ;
- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice BASMI à S12 pour CZP groupés ;
- la variation par rapport à l'inclusion de l'indice BASMI à S24 pour CZP groupés.

Dans le cas où le premier test était significatif, la seconde hypothèse pouvait être testée avec le même $\alpha = 0,05$ versus placebo et ainsi de suite sauf en cas de non atteinte de significativité pour un critère de la liste.

*** en gras, les analyses concernant le critère principal**

Les analyses ont été réalisées en ITT, chez l'ensemble des patients randomisés. Des analyses ont été conduites dans différents sous-groupes.

Résultats :

➤ Disposition et caractéristiques démographiques et cliniques des patients
cf. tableau 1.

Population globale :

Au total, 325 patients ont été randomisés dont 107 dans le groupe placebo, 111 dans le groupe CZP 200 mg/2 semaines et 107 dans le groupe CZP 400 mg/4 semaines.

La majorité des patients inclus était des hommes (61,5%), d'âge moyen $39,6 \pm 11,9$ ans. La durée moyenne de la maladie depuis le diagnostic était de 7,7 ans, la CRP médiane était de 13,9 mg/l (68,6% des patients avaient une CRP >valeur limite normale), 78,5% des patients avaient l'antigène HLA-B27, le BASDAI moyen était de $6,4 \pm 1,6$. Parmi eux, 16% avaient déjà été traités par un anti-TNF (la proportion était plus élevée avec le placebo 24,3% versus 13,5% avec CZP 200 mg/2 semaines et 10,3% avec CZP 400 mg/4 semaines). A noter que 87,7% des patients ont reçu concomitamment des AINS, 16,9% des corticoïdes systémiques et 32,3% des DMARD dont 15,4% le méthotrexate et 17,2% la sulfasalazine.

Sous-groupes :

Sur la base des radiographies effectuées localement, 178 patients sur les 325 soit 54,8% de l'effectif ont été classés comme ayant une sacro-iliite radiographique donc dans le sous-groupe spondylarthrite ankylosante selon les critères de New York modifiés. Parmi les 147 patients classés dans le sous-groupe spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques, 80 répondaient au critère IRM de l'ASAS et 67 aux critères cliniques ASAS.

Un total de 153 patients a été inclus dans la sous-étude IRM.

Tableau1. Caractéristiques démographiques et médicales des patients dans l'étude AS001

	PBO n=107	CZP 200 mg n=111	CZP 400 mg n=107	Total n=325	Spondylarthrite ankylosante n=178	Spondyloarthrite non radiographique n=147
Âge moyen (années) (ET)	39,9 (12,4)	39,1 (11,9)	39,8 (11,3)	39,6 (11,9)	41,5 (11,6)	37,4 (11,8)
Hommes, n (%)	65 (60,7)	67 (60,4)	68 (63,6)	200 (61,5)	72,5	48,3%
Durée moyenne des symptômes (années) (min, max)	7,7 (0,3 ; 50,9)	6,9 (0,3 ; 34,2)	7,9 (0,3 ; 44,8)	7,7 (0,3 ; 50,9)	9,1 (0,3 ; 50,9)	5,5 (0,3 ; 41,5)
Durée des symptômes < 5 ans n (%)	42 (39,3%)	50 (45,0%)	34 (31,8%)	126 (38,8%)	57 (32,0%)	69 (46,9%)
Positif pour HLA-B27, n (%)	87 (81,3%)	87 (78,4%)	81 (75,7%)	255 (78,5%)	145 (81,5%)	110 (74,8%)
CRP mg/L, médian (min, max)	15,0 (0,1 ; 156,2)	12,7 (0,1 ; 174,8)	12,3 (0,1 ; 159,9)	13,9 (0,1 ; 174,8)	14,3 (0,1 ; 174,8)	11,9 (0,1 ; 156,2)
CRP > ULN, n (%)	77 (72,0%)	75 (67,6%)	71 (66,4%)	223 (68,6%)	130 (73,0%)	93 (63,3%)
CRP ≥15 mg/L, n (%)	53 (49,5%)	42 (37,8%)	38 (35,5%)	133 (40,9%)	80 (44,9%)	53 (36,1%)
BASDAI, [#] Moyenne (ET)	6,4 (1,7) n=106	6,5 (1,6) n=111	6,4 (1,5) n=107	6,4 (1,6) n=324	6,4 (1,6)	6,5 (1,5)
BASFI, [#] Moyenne (ET)	5,5 (2,1) n=106	5,3 (2,3) n=111	5,4 (2,3) n=107	5,4 (2,3) n=324	5,7 (2,2)	4,9 (2,3)
BASMI, [#] Moyenne (ET)	4,0 (1,8) n=106	3,7 (1,6) n=111	3,8 (1,7) n=107	3,8 (1,7) n=324	4,4 (1,7)	3,2 (1,5)
Arthrite périphérique, † n (%)	48 (44,9%)	45 (40,5%)	31 (29,0%)	124 (38,2%)	62 (34,8%)	62 (42,2%)
Enthésites, ‡ n (%)	81 (75,7%)	72 (64,9%)	76 (71,0%)	229 (70,5%)	122 (68,5%)	107 (72,8%)
Score SF-36 PCS [#] Moyenne (ET)	32,6 (7,8) n=106	32,1 (7,2) n=111	32,8 (7,62) n=107	32,5 (7,5) n=324	32,0 (7,3) n=178	33,1 (7,8) n=146
Score SF-36MCS [#] Moyenne (ET)	39,5 (12,7) n=106	41,2 (11,8) n=111	40,7 (11,9) n=107	40,5 (12,1) n=324	40,9 (12,0) n=178	40,0 (12,3) N=146
Traitement concomitant AINS, n (%)	92 (86,0%)	97 (87,4%)	95 (88,8%)	284 (87,4%)	162 (91,0%)	123 (83,7%)
Traitement DMARD autorisé concomitant, n (%)	40 (37%)**	31 (27,9%)	34 (32%)**	105 (32%)**	63 (35,4%)	37 (25,2%)
Exposition antérieure à un anti-TNF, n (%)	26 (24,3%)	15 (13,5%)	11 (10,3%)	52 (16%)	36 (20,2%)	16 (10,9%)

[#]FAS (données non disponibles pour le RS), † défini par au moins une articulation gonflée sur les 44 recherchées, ‡ défini par un score de ≥ 1 point du MASES
CRP ULN=7,9 mg/L, ET : Ecart-type, PCS : physical composant summary, MCS : mental composant summary

** source rapport clinique, EPAR

➤ Arrêts de traitement :

La majorité (91,7%) des patients inclus ont terminé les 24 semaines de la période double aveugle : 27 patients ont arrêté le traitement (15 avec les 2 doses de CZP et 12 dans le groupe placebo) principalement en raison d'une violation du protocole (2,2%) et de la survenue d'un événement indésirable (2,2%).

➤ Echappement :

A la semaine 16, 56 patients du groupe placebo ont été randomisés à nouveau dans le groupe CZP 200 mg/2 semaines (27) ou CZP 400 mg/4 semaines (29) jusqu'à la fin de l'étude

➤ Résultats sur le critère principal – réponse ASAS 20

La proportion de patients ayant obtenu une réponse ASAS20 à la semaine 12 a été statistiquement plus importante avec CZP 200 mg/2 semaines (57,7%) et CZP 400 mg/4 semaines (63,6%) qu'avec le placebo (38,3%), $p < 0,004$ avec CZP 200 mg/2 semaines et $p < 0,001$ avec CZP 400 mg/4 semaines. La différence absolue versus placebo a donc été de 19,3% pour la posologie de 200 mg/2 semaines et de 25,2% pour celle de 400 mg/4 semaines. L'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo attendue de 30% utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires dans cette étude n'a donc pas été atteinte.

➤ Résultats sur les critères secondaires

Une différence statistiquement significative en faveur du CZP versus placebo a aussi été observée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires évalués qu'ils aient été ou non hiérarchisés, cf. tableaux 2, 3 et 4.

Critères secondaires hiérarchisés

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la 12^{ème} semaine et 24^{ème} semaine dans l'étude AS001

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	CZP 200 mg / 2 semaines N = 111	CZP 400 mg / 4 semaines N = 107	CZP groupé N=218
Différence versus placebo			
1. réponse ASAS 20 à S24 %, [IC 95%], p	37,7% [25,4; 50] p<0,001	41,1% [28,9, 53,3] p<0,001	39,4% [28,8, 50] p<0,001
2. variation BASFI à S12 moyenne ± écart type, p	-1,48±0,24 p<0,001	-1,49±0,28 p<0,001	-1,49±0,24 p<0,001
3. variation BASDAI à S12 moyenne ± écart type, p	-1,61±0,28 p<0,001	-1,59±0,28 p<0,001	1,6±0,24 p<0,001
4. variation BASFI à S24 moyenne ± ET p	-1,96 ±0,29 p<0,001	-1,8±0,29 p<0,001	-1,88 ±0,25 p<0,001
5. variation BASDAI à S24 moyenne ± ET p	-2,03± 0,29 p<0,001	-1,96 ±0,29 p<0,001	-1,99 ±0,25 p<0,001
6. variation BASMI linéaire à S12 moyenne ± ET p	-0,47 ± 0,12 p<0,001	-0,33 ± 0,12 p=0,005	-0,40 ± 0,10 p<0,001
7. variation BASMI linéaire à S24 moyenne ± ET p	-0,47 ± 0,12 p<0,001	-0,41 ± 0,12 p<0,001	-0,44 ± 0,11 p<0,001

Autres critères secondaires pertinents évalués dans l'étude :

L'analyse de ces critères n'a pas fait l'objet d'une analyse hiérarchique permettant de prendre en compte la multiplicité des tests effectués.

Tableau 3. Réponse ASAS 40 aux semaines 12 et 24 et rémission partielle ASAS à S12 et S24

	CZP 200 mg / 2 semaines N = 111	CZP 400 mg / 4 semaines N = 107	CZP groupé N= 218
Réponse ASAS 40	Difference versus placebo		
à S12 %, [IC 95%], p	25,3% [13,6; 37,1] p<0,001	30,7% [18,7, 42,6] p<0,001	27,9% [18,1, 37,8] p<0,001
à S24 %, [IC 95%], p	36,3% [24,7; 47,8] p<0,001	37,2% [25,6, 48,9] p<0,001	36,7% [27,2, 46,3] p<0,001
Rémission partielle	Difference versus placebo		
à S12 % p	19,6% [11, 28,3] p<0,001	20,5 [11,6, 29,4] p<0,001	20,1 [13,4, 26,8] p<0,001
à S24 % p	22,1 [12,1, 32,2] p<0,001	21,4 [11,2, 31,6] p<0,001	21,8 [13,7, 29,9] p<0,001

Tableau 4. Variations des scores IRM à la semaine 12

Variations des scores IRM	CZP 200 mg / 2 semaines N = 49	CZP 400 mg / 4 semaines N = 54	CZP groupé N= 103
Difference versus placebo			
ASspiMRI-A à S12 moyenne ± ET p	-3,26± 0,76 p<0,001	-2,75± 0,74 p<0,001	-3±0,65 p<0,001
SPARCC à S12 moyenne ± ET p	-4,93 ±1,36 p<0,001	-6,16 ±1,33 p<0,001	-5,54 ±1,19 p<0,001

Le score SPARCC initial était plus élevé dans le groupe placebo (17,10) que dans les groupes CZP (10,05 avec 200 mg et 11,31 avec 400 mg).

Le score ASspiMRI-A initial était moins élevé dans le groupe CZP 400 mg (3,79) que dans le groupe placebo (5,38) et CZP 200 mg (5,97). Des ajustements ont été réalisés afin de prendre en compte ces différences de scores à l'inclusion.

Autres analyses prévues au protocole de l'étude :

- Selon la forme de la maladie

Les patients avaient été stratifiés selon qu'ils remplissaient ou non les critères de New York modifiés.

Une analyse en sous-groupe a été réalisée chez les patients ayant une spondylarthrite ankylosante et chez ceux ayant une spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques classés ainsi sur la base d'une lecture locale de leurs radiographies. La supériorité du CZP à la posologie de 400 mg/4 semaines versus placebo a été mise en évidence dans les 2 sous-populations (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques). Pour la posologie de 200 mg/2 semaines, la supériorité versus placebo n'a été mise en évidence que dans la sous-population spondylarthrite ankylosante (cf. tableau 5).

Tableau 5. Réponse ASAS 20 à S12 pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques sur la base de la lecture radiographique locale

	Placebo	CZP 2 × 200 mg	CZP 1 × 400 mg	CZP Total
Population SA	n =57	n =65	n =56	n =121
%	36,8%	56,9%	64,3%	60,3%
Différence vs. placebo, % [IC95%]	-	20,1% [-2,5 ; 32,5]	27,4% [9,7 ; 45,2]	23,5% [8,2 ; 38,7]
p	-	=0,026	=0,003	=0,003
Population nr-axSpA	n =50	n =46	n =51	n =97
%	40,0%	58,7%	62,7%	60,8%
Différence vs. placebo, % [IC95%]	-	18,7% [-1,0 ; 38,4]	22,7% [3,8 ; 41,7]	20,8% [4,1 ; 37,5]
p	-	=0,067	=0,021	=0,017

Sur les critères secondaires, les résultats ont été significatifs en faveur des 2 groupes CZP dans les 2 sous-populations, sur les critères secondaires hiérarchisés (réponse ASAS 20 à S 24, BASFI à 12 et 24 semaines, BASDAI à 12 et 24 semaines), sauf sur le BASMI linéaire dans la sous-population spondylarthrite ankylosante à S12 (200 mg/2 semaines et 400 mg/4 semaines) et S24 (400 mg/ 4 semaines). Concernant les scores IRM, les résultats ont été significatifs sauf pour le CZP 200 mg/2 semaines qui n'a pas été supérieur au placebo dans la sous-population spondylarthrite ankylosante sur le SPARCC à S12 et dans la sous-population sans signes radiologiques sur le ASspiMRI-A à S12.

Des discordances d'interprétation radiographique entre la lecture centralisée et la lecture locale ont été mises en évidence et ont entraîné des erreurs de répartition des patients dans les 2 sous-populations (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques), ce qui limite l'interprétation des résultats de ces analyses. En effet, la stratification a été effectuée localement par l'investigateur avant relecture centralisée des radiographies de l'articulation sacro-iliac. Il est apparu d'une part que 50% des patients considérés par le centre investigateur local comme n'ayant pas de sacro-iliite radiographique ont été considérés par le lecteur centralisé comme en ayant une et par conséquent auraient dû être classés dans le groupe spondylarthrite ankylosante. D'autre part, 21% de ceux ayant été classés localement dans le groupe spondylarthrite ankylosante n'avaient pas selon le lecteur centralisé de dommages à la radiographie.

Au total, sur la base de l'interprétation centralisée de la radiographie, 184 patients ont une spondylarthrite ankylosante et 98 patients avaient une spondyloarthrite sans signes radiologiques dans l'étude AS001 (43 patients n'ont pas eu d'évaluation par le lecteur centralisé). Pour mémoire, sur la base des radiographies effectuées localement, 178 patients avaient été classés dans le sous-groupe spondylarthrite ankylosante et 147 patients dans le sous-groupe spondyloarthrite sans signes radiologiques).

Compte tenu des discordances d'interprétation radiographique, une analyse *post-hoc* de sensibilité sur la base de la lecture centralisée des radiographies a été réalisée. Cette dernière a conforté la supériorité du CZP à la posologie de 400 mg/4 semaines versus placebo dans les sous-populations atteintes de spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques. Pour la posologie de 200 mg/2 semaines, une supériorité versus placebo n'a été

observée que dans la sous-population spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques (cf. tableau 6).

Tableau 6. Réponse ASAS 20 à S12 pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et

	Placebo	CZP 2 × 200 mg	CZP 1 × 400 mg	CZP Total
Population SA	n =57	n =66	n =61	n =127
%	45,6%	60,6%	68,9%	64,6%
Différence vs. placebo, % [IC95%]	-	15% [-2,5 ; 32,5]	23,2% [5,9 ; 40,6]	19,0% [3,6 ; 34,3]
p	-	=0,097	=0,010	=0,018
Population nr-axSpA	n=35	n =33	n =30	n =63
%	20,0%	42,4%	46,7%	44,4%
Différence vs. placebo, % [IC95%]	-	22,4% [1,0 ; 43,9]	26,7% [4,4 ; 48,9]	24,4% [6,4 ; 42,5]
p	-	=0,046	=0,023	=0,011

Au total, cette analyse *post-hoc* a montré que les résultats du groupe 400 mg et des 2 doses groupées (200 et 400 mg) ont globalement été du même ordre que ceux de l'analyse initiale (significatifs versus placebo). En revanche, les résultats du groupe 200 mg/2 semaines ont été divergents ce qui limite le niveau de preuve de l'efficacité à cette posologie.

- Selon l'exposition ou non à un anti-TNF

Chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, la réponse ASAS20 a été statistiquement significative avec le CZP versus placebo (différence de 22,5% [9,8 ; 35,1] avec CZP groupé, p <0,001). Chez ceux ayant été pré-traités par anti-TNF, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les groupes CZP et le placebo.

Données à 48 semaines

Les données disponibles suggèrent un maintien de la réponse ASAS 20 entre S24 et S48 chez les patients traités par CZP.

	CZP 200 mg/ 2 semaines	CZP 400 mg / 4 semaines
	n =111	n =107
Semaine 12 n (%)	64 (57,7)	67 (62,6)
Semaine 24 n (%)	74 (66,7)	73 (68,2)
Semaine 36 n (%)	80 (72,1)	77 (72,0)
Semaine 48 n (%)	79 (71,2)	77 (72,0)

Comparaison indirecte

Aucune proposition de comparaison indirecte aux autres anti-TNF n'a été fournie.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

- Issue de l'étude clinique

Au cours des 24 semaines comparatives versus placebo de l'étude, 70,4% des patients traités par CZP groupés (76,6% avec CZP 200 mg/2 semaines et 74,8% avec CZP 400 mg/4 semaines) et 62,6% avec le placebo ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). La fréquence des EI liés au traitement a été de 33,2% avec CZP groupés (36,9% avec CZP 200 mg/2 semaines et 33,6% avec CZP 400 mg/4 semaines) et de 20,6% avec le placebo. La fréquence des EI graves a été de 4,7% avec CZP groupé (3,6% avec CZP 200 mg/2 semaines et 6,5% avec CZP 400 mg/4 semaines) et de 4,7% avec le placebo. La fréquence des EI ayant entraîné un arrêt définitif du traitement a été de 2,2% avec CZP groupé (1,8% avec CZP 200 mg/2 semaines et 3,7% avec CZP 400 mg/4 semaines) et de 1,9% avec le placebo. Aucun décès n'a été rapporté.

Les EI rapportés les plus fréquemment avec CZP qu'avec le placebo ont été : les infections (34,7% vs 23,4% placebo), les « affections de la peau et du tissu cutané » (14,6% vs 13,1%), les « affections gastro-intestinales » (13,9% vs 14%), les « investigations » (13,5% vs 6,5%) et les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (12,4% vs 7,5%). Les EI liés au traitement les plus fréquents avec CZP ont été les nasopharyngites (8,8% vs 6,5% avec le placebo), les céphalées (6,2% vs 6,5%) et l'augmentation de la concentration plasmatique en créatine phosphokinase (5,1% vs 1,9%).

Les EI graves les plus fréquents ont été les infections (1,1% dans les groupes CZP vs 0% pour le placebo).

Aucun décès, aucun cas de tumeur maligne, aucune maladie auto-immune n'ont été rapportés au cours des 24 semaines de l'étude. Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-CZP détectables à au moins une occasion jusqu'à la semaine 24 a été de 3,3% soit 10 patients.

Au total, l'étude AS001 n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance pour CZP.

Issues des PSUR

L'analyse des données de pharmacovigilance disponibles n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. CIMZIA fait par ailleurs l'objet d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance coordonné par le centre régional de pharmacovigilance de Nancy.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du certolizumab pégol - CZP (CIMZIA) dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active ont été évaluées dans une étude (AS001) versus placebo. Un total de 325 patients ayant une spondylarthrite ankylosante active ou une spondyloarthrite axiale non étayée par examens radiographiques active ont été inclus. L'activité de la maladie était définie par un BASDAI ≥ 4 et une rachialgie ≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10, et des signes objectifs d'inflammation (CRP $> 7,9$ mg/l et/ou sacro-iliite visible à l'IRM dans les 3 mois précédant l'inclusion). Ces patients devaient être en échec à au moins un AINS et pouvaient avoir été déjà traités par un anti-TNF (cela a été le cas pour 16% des patients inclus qui étaient en échec secondaire). Le BASDAI moyen était de $6,4 \pm 1,6$ et la CRP médiane était de 13,9 mg/l.

Des traitements concomitants à dose stable par AINS, antalgiques, corticoïdes, DMARD (sulfasalazine et/ou hydroxychloroquine et/ou méthotrexate), étaient autorisés sous certaines conditions. A noter que 87,7% des patients ont reçu concomitamment des AINS, 16,9% des corticoïdes et 32,3% des DMARD dont 15,4% du méthotrexate et 17,2% de la sulfasalazine.

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 24 semaines le placebo ou une dose charge de CZP (400 mg à S0, 2 et 4) suivi d'un traitement d'entretien par 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la réponse ASAS 20 à 12 semaines. L'ASAS 40 critère plus cliniquement pertinent a été évalué en tant que critère secondaire.

La proportion de patients obtenant une ASAS 20 à la semaine 12 a été statistiquement plus importante avec CZP 200 mg/2 semaines (57,7%) et CZP 400 mg/4 semaines (63,6%) qu'avec le placebo (38,3%), soit une différence versus placebo de 19,3% avec CZP 200 mg/2 semaines ($p = 0,004$) et de 25,2% avec CZP 400 mg/4 semaines ($p < 0,001$). L'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo attendue de 30% utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires dans cette étude n'a donc pas été atteinte.

Une différence statistiquement significative a été observée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires évalués notamment sur la réponse ASAS 40.

Compte tenu d'erreurs de classification des patients dans les sous-populations spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques dans cette étude liées à des discordances d'interprétation radiographique entre la lecture centralisée et la lecture locale, l'interprétation des résultats issus des analyses dans ces 2 sous-populations est délicate. Une analyse de sensibilité *post-hoc* a toutefois confirmé que les résultats restaient en faveur du CZP à la posologie de 400 mg quel que soit le mode (local ou centralisé) de lecture des radiographies considéré. Les résultats du groupe 200 mg/2 semaines étaient toutefois divergents, ce qui en limite le niveau de preuve.

Chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, la réponse ASAS20 a été statistiquement significative avec le CZP versus placebo (différence de 22,5% [9,8 ; 35,1] avec CZP groupé, $p < 0,001$). Chez ceux ayant été prétraités par anti-TNF, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les groupes CZP et le placebo.

CIMZIA n'a pas été comparé autres anti-TNF indiqués dans la spondylarthrite ankylosante, en particulier à l'adalimumab indiqué aussi dans la spondyloarthrite axiale. Aucune proposition de comparaison indirecte n'a été fournie par le laboratoire.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette indication, les événements indésirables les plus fréquemment associés au certolizumab péglol ont été les infections. Cependant, les données de tolérance à long terme sont limitées. La phase ouverte de l'étude AS001 susceptible de mieux la documenter est en cours.

08.4 Programme d'études

En plus du suivi de l'étude AS001 (résultats finaux attendus pour le 2^{ème} semestre 2016) permettant d'apprécier l'efficacité et la tolérance à plus long terme (jusqu'à 204 semaines) de CZP, le laboratoire s'est engagé auprès de l'EMA à réaliser une étude post-AMM. Cette étude doit permettre de disposer d'informations notamment :

- sur la durée de traitement nécessaire chez les patients répondeurs ;
- la proportion de patients atteints de spondyloarthrite axiale précoce traités de manière précoce qui atteignent la rémission (activité faible de la maladie) et la maintiennent 48 semaines après arrêt du traitement ou diminution de la dose ;
- l'efficacité et la tolérance du « re-traitement ».

Le protocole devra être validé par l'EMA et les résultats de cette étude sont attendus pour janvier 2019.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, CIMZIA (certolizumab péglol) en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines est une alternative aux anti-TNF disponibles lorsqu'un traitement par anti-TNF est envisagé c'est-à-dire dans les formes sévères, actives réfractaires aux AINS. Selon les recommandations de la SFR, chez les patients ayant une

perte de réponse, une inefficacité primaire ou une intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF peut être bénéfique. Cependant, en l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de définir avec précision la place du certolizumab dans la prise en charge par rapport aux autres anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab et golimumab).

Dans le traitement de la spondyloarthrite axiale, active sans signes radiologiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS, CIMZIA est une alternative à HUMIRA qui était, jusqu'à présent, le seul anti-TNF à disposer d'une AMM dans cette indication. Aucune étude n'a comparé CIMZIA à HUMIRA, ce qui ne permet pas de les hiérarchiser.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La spondyloarthrite axiale incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.

► Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques dans cette indication (adalimumab- HUMIRA et, dans la spondylarthrite ankylosante, les autres anti-TNF).

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention, après échec ou en cas d'intolérance ou contre-indication aux AINS.

► Intérêt de santé publique :

Tenant compte du :

- poids faible sur la santé publique, représenté par les patients répondant de façon insuffisante aux AINS en raison des faibles effectifs touchés malgré la gravité de la maladie ;
 - du besoin de santé publique identifié,
 - des données disponibles d'efficacité non comparatives versus traitement actif notamment autres anti-TNF et des données tolérance actuellement limitées,
- il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique de la spécialité CIMZIA dans le traitement de la spondyloarthrite axiale par rapport aux alternatives existantes.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CIMZIA est important dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités « dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère incluant la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'efficacité de CIMZIA versus placebo,
- l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo de 30% attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas été atteinte dans l'étude AS001,
- l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles,

la Commission de la transparence considère que CIMZIA (certolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (incluant la spondylarthrite ankylosante active sévère et la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiologiques de spondylarthrite ankylosante mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) active sévère en échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).

010.3 Population cible

Compte tenu de son libellé d'indication AMM, la population cible de CIMZIA dans son extension d'indication est définie par les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale active sévère incluant spondylarthrite ankylosante active sévère en échec (réponse insuffisante ou intolérance) des AINS et la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiologiques de spondylarthrite ankylosante mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP en échec des AINS.

Les critères de classification de la spondyloarthrite axiale (ASAS) étant relativement récents les données épidémiologiques s'y référant sont limitées et concernent surtout la spondylarthrite ankylosante. Cependant, la population cible de CIMZIA dans cette pathologie peut être approchée à partir de données épidémiologiques françaises collectées par la Société française de rhumatologie (SFR) en 2001.

En effet, selon l'étude épidémiologique de la SFR¹³, la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) a été estimée à 0,4%. Sur la base d'une population française adulte de plus de 18 ans de 50,9 millions (INSEE 2012), il y aurait environ 203 500 personnes atteintes de spondyloarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19% soit environ 96 700 personnes atteintes de rhumatismes psoriasiques en France. En faisant l'approximation que toutes les spondyloarthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des spondyloarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de spondyloarthrite axiale (SA et spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques) à 106 800 patients.

Les données issues de l'étude Rudwaleit¹⁴ (2012) ayant permis de valider les critères ASAS de 2009, de l'étude épidémiologique SPEED¹⁵ (réalisée par le laboratoire, abstract) et de l'étude française DECLIC¹⁶ (abstract), toutes deux ayant utilisé les critères ASAS 2009, montrent que parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60% seraient des spondyloarthrites axiales sans

¹³ Saraux A et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France : 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1431-1435

¹⁴ Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:777-783.

¹⁵ Reveille et al. The prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: Estimates from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012.

¹⁶ Dougados et al. EULAR 2012 Performances of spondyloarthritis sets of criteria for diagnostic and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: the DECLIC study. AB0896

signes radiologiques et 40% des spondylarthrites ankylosantes. La population des patients atteints de spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques peut donc être estimée à 64 000 patients (42 700 patients pour les SA).

Selon les experts, environ 15% des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels dans les 2 formes de spondyloarthrite axiale soit environ :

- 9600 patients atteints de spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques et,
- 6 400 patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Compte tenu d'une mauvaise classification des patients dans l'étude AS001 liée à des discordances d'interprétation radiographiques, il n'est pas possible d'utiliser les données de cette étude pour estimer la proportion de patients atteints de spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques ayant des signes objectifs d'inflammation. En se basant sur les résultats de l'étude ayant évalué HUMIRA dans cette population (ABILITY-1), cette proportion peut être estimée à 77%. Par conséquent, la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale sans signes radiologiques sévère, avec des signes objectifs d'inflammation peut être estimée à 7300 patients.

En conclusion

La population cible de CIMZIA dans la spondyloarthrite axiale active sévère en échec des AINS est estimée à 13 700 patients dont :

- 6 400 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active sévère en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS ;
- 7 300 patients atteints de spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiologiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que CIMZIA est un médicament d'exception.

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer des résultats de l'étude post-AMM demandée par l'EMA dont les résultats sont attendus pour janvier 2019 ainsi que des résultats finaux de suivi de l'étude AS001 attendus pour le 2^{ème} semestre 2016.