

Résumé des Caractéristiques du Produit
Cimzia®solution injectable en seringue préremplie (page1)
Cimzia®solution injectable en stylo prérempli (page 33)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml.

Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), exprimé dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune. Le pH de la solution est d'environ 4,7.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).

Il a été montré que Cimzia ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.

Spondyloarthrite axiale

Cimzia est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :

Spondylarthrite ankylosante (SA) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique)

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 (également appelée spondyloarthrite axiale non radiographique)

Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

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 (DMARDs) est inadéquate.

Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Psoriasis en plaques

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

Pour plus de détails sur les effets thérapeutiques, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Cimzia doit être initié et contrôlé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des pathologies dans lesquelles Cimzia est indiqué. Une Carte Spéciale de Rappel devra être remise aux patients traités par Cimzia.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, psoriasis en plaques

Dose de charge

La dose initiale recommandée de Cimzia chez l'adulte est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4. Pour la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Dose d'entretien

Polyarthrite rhumatoïde

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.

Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Spondyloarthrite axiale

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.

Rhumatisme psoriasique

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant un rhumatisme psoriasique est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.

Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Pour les indications mentionnées ci-dessus, 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.

Psoriasis en plaques

Après la dose initiale, la dose d'entretien de Cimzia chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques est de 200 mg toutes les 2 semaines. Une dose de 400 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée chez les patients ayant une réponse insuffisante (voir rubrique 5.1).

Les données disponibles chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue en 16 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé au cours des 16 premières semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

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, d'injecter les doses suivantes aux dates prévues.

Populations particulières

Population pédiatrique (< 18 ans)

La sécurité et l'efficacité de Cimzia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patient âgé (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet de l'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisant rénal et insuffisant hépatique

Cimzia n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Le contenu total (1 ml) de la seringue préremplie 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 et avec un suivi médical adéquat, les patients peuvent s'auto-injecter Cimzia avec la seringue préremplie, si leur médecin le juge approprié. La seringue préremplie à aiguille rétractable est réservée à l'usage hospitalier. Le médecin et le patient doivent discuter du choix de la technique d'injection le plus approprié.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA, classes III/IV) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter les signes et symptômes d'infections, dont la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par certolizumab pegol. L'élimination du certolizumab pegol pouvant durer jusqu'à 5 mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période (voir rubrique 4.3).

Le traitement par Cimzia ne doit pas être initié chez les patients ayant des infections évolutives, cliniquement importantes, y compris des infections chroniques ou localisées, tant que celles-ci ne sont pas contrôlées (voir rubrique 4.3).

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Cimzia doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave, l'administration de

Cimzia doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin devra faire preuve de prudence avant d'utiliser Cimzia chez des patients ayant des antécédents d'infections récidivantes ou opportunistes ou des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent ne pas présenter de symptômes caractéristiques d'une infection, dont la fièvre, en raison de leur maladie et des traitements médicamenteux concomitants. La détection précoce de toute infection, en particulier les tableaux cliniques atypiques d'infection grave, est donc essentielle pour minimiser les retards de diagnostic et d'initiation d'un traitement.

Des infections graves, incluant sepsis et tuberculose (miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), et des infections opportunistes (par ex. : histoplasmosse, nocardiose, candidose) ont été rapportées chez des patients traités par Cimzia. Certains de ces événements ont eu une issue fatale.

Tuberculose

Avant l'initiation du traitement par Cimzia, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche d'antécédents personnels de tuberculose, de contacts antérieurs éventuels avec des personnes atteintes de tuberculose active et d'exposition à des traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, tels qu'une intradermo-réaction à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être réalisés chez tous les patients (en tenant compte des recommandations nationales). Il est recommandé de reporter la date de réalisation de ces tests sur la Carte de Rappel du Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test intradermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

En cas de diagnostic d'une tuberculose active avant ou pendant le traitement, Cimzia ne doit pas être initié ou doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion d'une tuberculose inactive (« latente »), un médecin ayant une expertise dans le traitement de la tuberculose doit être consulté. Dans toutes les situations décrites ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Cimzia devra être très soigneusement évalué.

En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux adapté doit être mis en œuvre avant de commencer le traitement par Cimzia, en tenant compte des recommandations nationales. Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de Cimzia chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, pour lesquels l'administration d'un traitement antituberculeux approprié n'a pu être confirmée, ainsi que chez les patients à risque significatif de tuberculose malgré un test négatif pour une tuberculose latente. En cas de suspicion d'une tuberculose latente, des tests biologiques de dépistage de la tuberculose devront être envisagés avant de commencer le traitement par Cimzia, que le patient ait ou non été vacciné par le BCG.

Malgré la prise d'un traitement prophylactique ou concomitant pour la tuberculose, des cas de réactivation de la tuberculose ont été observés chez des patients traités par anti-TNF, y compris Cimzia. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par Cimzia.

Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une tuberculose (par ex. : toux persistante, cachexie/amaigrissement, fébricule, apathie), pendant ou après le traitement par Cimzia.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un antagoniste du TNF, y compris le certolizumab pegol. Certains cas ont eu une issue fatale.

Une infection par VHB doit être recherchée avant d'initier un traitement par Cimzia. Pour les patients dont le test d'infection par le VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Chez les porteurs du VHB nécessitant un traitement par Cimzia, une surveillance étroite des signes et des symptômes d'infection active par le VHB doit être mise en place et maintenue tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt. Aucune donnée pertinente n'est disponible sur le traitement des patients porteurs du VHB par un antiviral en association avec un anti-TNF afin de prévenir une réactivation du VHB. En cas de réactivation du VHB, Cimzia doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel des anti-TNF dans le développement de cancers n'est pas connu. Des précautions doivent être prises quand un traitement par anti-TNF est envisagé chez des patients ayant des antécédents de cancer ou lorsqu'on choisit de poursuivre le traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes, leucémies ou autres tumeurs malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Lors des études cliniques avec Cimzia et d'autres anti-TNF, plus de cas de lymphomes et autres cancers ont été rapportés chez les patients traités par un anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle recevant un placebo (voir rubrique 4.8). Depuis la commercialisation, des cas de leucémies ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes du TNF. Il existe un risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, très active et inflammatoire, rendant difficile l'estimation du risque.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de tumeurs malignes ou poursuivant Cimzia après le développement d'un cancer.

Cancers cutanés

Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF, y compris le certolizumab pegol (voir rubrique 4.8). Un examen cutané régulier est recommandé, en particulier pour les patients ayant des facteurs de risque de cancer cutané.

Population pédiatrique

Depuis la commercialisation, des cas de tumeurs malignes, certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes (jusqu'à l'âge de 22 ans) traités par des anti-TNF (âge d'initiation du traitement \leq 18 ans). La moitié environ de ces cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes et incluaient des cancers rares, habituellement associés à une immunosuppression. Le risque de développement de tumeurs malignes chez les enfants et adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Depuis la commercialisation, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et une issue généralement fatale. La majorité des cas rapportés avec les anti-TNF sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur par azathioprine et/ou 6-mercaptopurine de façon concomitante à un anti-TNF au moment du diagnostic ou avant celui-ci. Le risque de développement d'un lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Cimzia ne peut être exclu.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre anti-TNF, l'infliximab, chez des patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), modérée à sévère, plus de cancers, majoritairement du poumon et de la tête et du cou, ont été rapportés chez les patients traités par infliximab que chez ceux du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme

important. En conséquence, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un anti-TNF chez les patients souffrant de BPCO ainsi que chez les patients présentant un risque accru de cancer du fait d'un tabagisme important.

Insuffisance cardiaque congestive

Cimzia est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Lors d'une étude clinique réalisée avec un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive ont été observées. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont aussi été rapportés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Cimzia. Cimzia doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA, classes I/II). Le traitement par Cimzia doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque congestive.

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopenie, y compris d'anémie aplasique, ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables hématologiques comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex. : leucopénie, pancytopenie, thrombocytopénie) ont été rapportés avec Cimzia (voir rubrique 4.8). Il doit être conseillé à tous les patients traités par Cimzia de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins ou une infection (par ex. : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt du traitement par Cimzia devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

Evènements neurologiques

L'utilisation des anti-TNF a été associée, dans de rares cas, à l'apparition ou l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladies démyélinisantes, y compris de sclérose en plaques. Chez les patients ayant une maladie démyélinisante, préexistante ou de survenue récente, les bénéfices et risques d'un traitement par anti-TNF doivent être soigneusement évalués avant l'initiation d'un traitement par Cimzia. De rares cas de troubles neurologiques, y compris des troubles convulsifs, des névrites et des neuropathies périphériques, ont été rapportés chez des patients traités par Cimzia.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rarement rapportées après administration de Cimzia. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Cimzia. En cas de survenue d'une réaction grave, l'administration de Cimzia doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de Cimzia chez des patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité grave à d'autres anti-TNF ; la prudence est nécessaire chez ces patients.

Sensibilité au latex

Le protecteur d'aiguille à l'intérieur du capuchon amovible de la seringue préremplie Cimzia contient un dérivé de latex de caoutchouc naturel (voir rubrique 6.5). Un contact avec du latex de caoutchouc naturel peut provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibles au latex. Jusqu'à présent, la présence de protéine de latex antigénique n'a pas été détectée dans le capuchon amovible de l'aiguille de la seringue préremplie Cimzia. Néanmoins, un risque potentiel de réactions d'hypersensibilité ne peut pas être complètement exclu chez les personnes sensibles au latex.

Immunosuppression

Le facteur de nécrose tumorale (TNF) étant un médiateur de l'inflammation et un modulateur des réponses immunitaires cellulaires, il est possible que les anti-TNF, y compris Cimzia, provoquent une immunosuppression affectant les défenses du patient contre les infections et les cancers.

Processus auto-immuns

Le traitement par Cimzia peut entraîner la formation d'anticorps antinucléaires (AAN) et, peu fréquemment, le développement d'un syndrome lupique (voir rubrique 4.8). L'impact d'un traitement à

long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome lupique à la suite d'un traitement par Cimzia, le traitement doit être interrompu. Cimzia n'a pas été spécifiquement étudié dans une population atteinte de lupus (voir rubrique 4.8).

Vaccinations

Les patients traités par Cimzia peuvent être vaccinés, à l'exception des vaccins vivants. Il n'y a pas de données disponibles sur la réponse aux vaccins vivants ou sur la transmission secondaire d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Cimzia. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Cimzia.

Au cours d'un essai clinique contrôlé *versus* placebo chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, une réponse immunitaire similaire a été observée dans les groupes Cimzia et placebo lors de l'administration simultanée du vaccin pneumococcique polysidique et du vaccin grippal et de Cimzia. Les patients traités par Cimzia et méthotrexate ont eu une réponse immunitaire humorale plus faible que les patients recevant Cimzia seul. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Utilisation concomitante avec d'autres substances biologiques

Des infections graves et des neutropénies ont été rapportées au cours des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra (antagoniste de l'interleukine 1) ou d'abatacept (modulateur du CD28) et d'un autre anti-TNF, l'éta nercept, sans bénéfice clinique supérieur comparé à l'anti-TNF utilisé seul. En raison de la nature des effets indésirables observés lors du traitement par l'association d'un autre anti-TNF avec, soit l'abatacept, soit l'anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra ou d'abatacept et d'autres anti-TNF. Par conséquent, l'utilisation du certolizumab pegol en association avec l'anakinra ou l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Cimzia est limitée. La demi-vie de 14 jours du certolizumab pegol doit être prise en considération si une intervention chirurgicale est programmée. Un patient traité par Cimzia, nécessitant une intervention chirurgicale, doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection et des actions appropriées mises en œuvre.

Détermination du temps de céphaline activé (TCA)

Une interférence avec certains tests de la coagulation a été détectée chez des patients traités par Cimzia. Cimzia peut entraîner des valeurs du TCA faussement élevées chez des patients sans anomalie de la coagulation. Cet effet a été observé avec les tests PTT-Lupus Anticoagulant (LA) et Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate de Diagnostica Stago ainsi que les tests APTT-SP silice liquide HemosIL et silice lyophilisée HemosIL d'Instrumentation Laboratories. D'autres tests de détermination du TCA pourraient également être affectés. Aucune donnée ne prouve que le traitement par Cimzia ait un effet sur la coagulation *in vivo*. Au cours du traitement par Cimzia, l'interprétation de résultats anormaux des tests de la coagulation devra être prudente. Aucune interférence avec la détermination du temps de thrombine (TT) et du taux de prothrombine (TP) n'a été observée.

Patients âgés

Lors des études cliniques, il a été observé une incidence apparemment plus élevée d'infections chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux plus jeunes ; cependant, l'expérience est limitée. Le traitement des patients âgés devra être envisagé avec prudence et une attention particulière portée au risque d'infections.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le traitement concomitant avec le méthotrexate, les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antalgiques n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol lors d'une analyse pharmacocinétique de population.

L'association du certolizumab pegol et d'anakinra ou d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

La co-administration de Cimzia et de méthotrexate n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du méthotrexate. Lors de la comparaison entre études, la pharmacocinétique du certolizumab pegol apparaît similaire à celle précédemment observée chez le volontaire sain.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

L'utilisation d'une contraception appropriée doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer. Pour les femmes planifiant une grossesse, la poursuite de la contraception doit être envisagée pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia en raison de son taux d'élimination (voir rubrique 5.2), mais la nécessité d'un traitement chez la femme doit également être prise en compte (voir ci-dessous).

Grossesse

Les données provenant de plus de 500 grossesses exposées à Cimzia avec des issues connues, collectées de manière prospective et incluant plus de 400 grossesses exposées au cours du 1er trimestre n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif de Cimzia. Cependant, l'expérience clinique disponible est trop limitée pour conclure, avec une certitude raisonnable, qu'il n'y a pas de risque accru associé à l'administration de Cimzia pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal, utilisant un anti-TNF α de rat chez le rongeur, n'ont révélé aucun signe évocateur d'une altération de la fertilité ou d'une fœtotoxicité. Cependant, ces données sont insuffisantes au regard d'une toxicité sur la reproduction humaine (voir rubrique 5.3). En raison de son effet inhibiteur sur le TNF α , Cimzia, administré pendant la grossesse, pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né.

Cimzia doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.

Les études précliniques suggèrent que le taux de transfert placentaire d'un homologue Fab-fragment du certolizumab pegol (sans fragment Fc) est faible ou négligeable (voir rubrique 5.3).

Dans une étude clinique, 16 femmes ont été traitées par certolizumab pegol (200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines) pendant la grossesse. Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol mesurées chez 14 nourrissons à la naissance étaient inférieures à la limite de quantification (*Below the Limit of Quantification [BLQ]*) dans 13 échantillons ; l'un était de 0,042 $\mu\text{g/ml}$ avec un ratio plasma nourrisson/mère à la naissance de 0,09 %. À la Semaine 4 et à la Semaine 8, toutes les concentrations chez les nourrissons étaient BLQ. La signification clinique des faibles concentrations de certolizumab pegol chez les nourrissons est inconnue. Il est recommandé d'attendre au moins 5 mois après la dernière administration de Cimzia chez la mère pendant la grossesse avant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués (par ex. vaccin BCG), à moins que le bénéfice de la vaccination l'emporte clairement sur le risque théorique d'une administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez les nourrissons.

Allaitement

Dans une étude clinique menée chez 17 femmes allaitantes traitées par Cimzia, un transfert minimal de certolizumab pegol du plasma dans le lait maternel a été observé. Le pourcentage de la dose maternelle de certolizumab pegol ayant atteint un nourrisson au cours de 24 heures a été estimée entre 0,04 % à 0,30 %. Par ailleurs, puisque le certolizumab pegol est une protéine qui se dégrade dans le tractus gastro-

intestinal après administration orale, une très faible biodisponibilité absolue est attendue chez le nourrisson allaité.

Par conséquent, Cimzia peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Des effets sur la motilité des spermatozoïdes et une tendance à une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés chez des rongeurs mâles, sans effet apparent sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

Lors d'un essai clinique évaluant les effets du certolizumab pegol sur la qualité du sperme, 20 hommes adultes volontaires sains ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 400 mg de certolizumab pegol par voie sous-cutanée ou un placebo. Pendant la période de suivi de 14 semaines, aucun effet du traitement par certolizumab pegol n'a été observé sur la qualité du sperme par rapport au placebo.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cimzia peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (incluant vertiges, troubles de la vision et fatigue) peuvent survenir après administration de Cimzia (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Polyarthrite rhumatoïde

Cimzia a été étudié chez 4 049 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 92 mois.

Dans les études contrôlées *versus* placebo, les patients traités par Cimzia ont eu une durée d'exposition environ 4 fois supérieure à celle des patients du groupe placebo. Cette différence d'exposition est principalement due aux sorties prématurées d'étude, plus fréquentes chez les patients ayant reçu le placebo. Par ailleurs, les études RA-I et RA-II prévoyaient une sortie obligatoire à la semaine 16 pour les non-répondeurs ; la majorité de ces derniers avait reçu du placebo.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables au cours des études contrôlées a été de 4,4 % chez les patients traités par Cimzia et de 2,7 % chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été observés dans les classes de systèmes d'organes « Infections et infestations », chez 14,4 % des patients traités par Cimzia et 8,0 % des patients recevant le placebo, « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », chez 8,8 % des patients traités par Cimzia et 7,4 % des patients recevant le placebo et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » chez 7,0 % des patients traités par Cimzia et 2,4 % des patients recevant le placebo.

Spondyloarthrite axiale

Cimzia a été étudié chez 325 patients ayant une spondyloarthrite axiale active (y compris une spondyloarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale non radiographique) dans l'étude clinique AS001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 156 semaines. Cimzia a également été étudié chez 317 patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique dans une étude contrôlée *versus* placebo pendant 52 semaines (AS0006). Dans ces deux études, le profil de tolérance de ces patients a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Rhumatisme psoriasique

Cimzia a été étudié chez 409 patients ayant un rhumatisme psoriasique dans l'étude clinique PsA001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 168 semaines. Le profil de tolérance chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique traités par Cimzia a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Psoriasis en plaques

Cimzia a été étudié chez 1 112 patients ayant un psoriasis dans des études contrôlées et en ouvert avec une durée maximale de suivi de 18 mois. Les profils de tolérance de Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines étaient généralement similaires.

Au cours des essais cliniques contrôlés jusqu'à la semaine 16, la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables graves était de 3,5 % pour Cimzia et de 3,7 % pour le placebo.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables dans les études cliniques contrôlées était de 1,5 % chez les patients traités par Cimzia et de 1,4 % chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés jusqu'à la semaine 16 ont été observés dans les classes de système d'organes « Infections et infestations », chez 6,1 % des patients traités par Cimzia et 7 % des patients recevant le placebo, « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », chez 4,1 % des patients traités par Cimzia et 2,3 % des patients recevant le placebo et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », chez 3,5 % des patients traités par Cimzia et 2,8 % des patients recevant le placebo.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables collectés principalement au cours des essais cliniques contrôlés *versus* placebo et des cas rapportés après commercialisation possiblement liés à Cimzia sont listés dans le Tableau 1 ci-dessous, par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)
	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions précancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)
	Rare	tumeur gastro-intestinale, mélanome
	Indéterminée	carcinome à cellules de Merkel*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie)
	Peu fréquent	anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, anomalies morphologiques des globules blancs
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps
	Rare	œdème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux), aggravation des symptômes de dermatomyosite**
Affections endocriniennes	Rare	affections de la thyroïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids
	Rare	hémossidérose
Affections psychiatriques	Peu fréquent	anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés)
	Rare	tentative de suicide, délire, altération mentale
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles
	Peu fréquent	neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements
	Rare	convulsion, inflammation des nerfs crâniens, altération de la coordination ou de l'équilibre
	Indéterminée	sclérose en plaques*, syndrome de Guillain-Barré*
Affections oculaires	Peu fréquent	troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	acouphènes, vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations
	Rare	péricardite, bloc auriculo-ventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent	hypertension
	Peu fréquent	hémorragie ou saignement (toute localisation), hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, œdème (incluant œdème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies)
	Rare	accident vasculaire cérébral, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux
	Rare	pneumopathie interstitielle, pneumonie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées
	Peu fréquent	ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée
	Rare	odynophagie, hypermotilité
Affections hépatobiliaires	Fréquent	hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques)
	Peu fréquent	hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	cholélithiase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption
	Peu fréquent	alopécie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal
	Rare	exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux, syndrome de Stevens-Johnson**, érythème polymorphe**, réactions lichénoïdes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux
	Rare	néphropathie (incluant néphrite)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires
	Rare	troubles de la fonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection
	Peu fréquent	frissons, syndrome pseudo-grippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices
	Rare	fistule (toute localisation)
Investigations	Peu fréquent	élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation
	Rare	hyperuricémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	lésions cutanées, retard à la cicatrisation

* Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF, cependant, leur incidence avec le certolizumab pegol est inconnue.

** Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés peu fréquemment avec Cimzia dans d'autres indications : sténose et obstruction gastro-intestinales, altération de l'état général, avortement spontané et azoospermie.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des cas d'infections a été de 1,03 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 0,92 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires hautes, des infections urinaires, des infections des voies respiratoires basses et des infections à herpès virus (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo, il y a eu plus de nouveaux cas d'infections graves dans les groupes de traitement par Cimzia (0,07 par patient-année ; toutes doses confondues) que dans les groupes placebo (0,02 par patient-année). Les infections graves les plus fréquentes incluaient des pneumonies et des tuberculoses. Les infections graves incluaient également des infections opportunistes

invasives (par ex. : pneumocystose, œsophagite fongique, nocardiose et zona disséminé). Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps (voir rubrique 4.4).

Le taux d'incidence des nouveaux cas d'infection dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo dans le psoriasis était de 1,37 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 1,59 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections virales (notamment des infections par le virus de l'herpès). L'incidence des infections graves était de 0,02 par patient-année chez les patients traités par Cimzia. Aucune infection grave n'a été rapportée chez les patients recevant le placebo. Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

En dehors des carcinomes cutanés non mélanomes, 121 cancers, dont 5 cas de lymphomes, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans la PR au cours desquelles 4 049 patients au total ont été traités, représentant 9 277 patients-année. Le taux d'incidence des lymphomes a été de 0,05 pour 100 patients-année et le taux d'incidence des mélanomes de 0,08 pour 100 patients-année lors des études cliniques de Cimzia dans la polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un cas de lymphome a également été observé lors de l'étude clinique de phase III dans le rhumatisme psoriasique.

En dehors des cancers de la peau non-mélanomes, 9 cancers, dont 1 cas de lymphome, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans le psoriasis au cours desquelles 1 112 patients au total ont été traités, représentant 1 481 patients-année.

Processus auto-immuns

Au cours des études pivots, parmi les sujets qui étaient AAN négatifs à l'inclusion, 16,7 % de ceux traités par Cimzia et 12,0 % des patients sous placebo sont devenus AAN positifs. Parmi les sujets anticorps anti-ADNdb négatifs à l'inclusion, 2,2 % de ceux traités par Cimzia et 1,0 % des patients sous placebo, sont devenus anticorps anti-ADNdb positifs. Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo et des études d'extension en ouvert dans la polyarthrite rhumatoïde, des cas de syndrome lupique ont été rapportés peu fréquemment. De rares cas de maladies à médiation immunitaire ont été rapportés ; leur imputabilité au traitement par Cimzia n'est pas connue. L'impact du traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas connu.

Réactions au site d'injection

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, 5,8 % des patients traités par Cimzia ont présenté des réactions au site d'injections telles qu'érythème, prurit, hématome, douleur, gonflement ou ecchymoses contre 4,8 % des patients recevant le placebo. Des douleurs au site d'injection ont été observées chez 1,5 % des patients traités par Cimzia, aucun cas n'ayant nécessité l'arrêt du médicament.

Élévation de la créatine phosphokinase

La fréquence des élévations de la créatine phosphokinase (CPK) était généralement plus importante chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale (axSpA) que chez ceux présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR). La fréquence était augmentée à la fois chez les patients recevant du placebo (2,8 % *vs* 0,4 % dans les populations axSpA et PR, respectivement) et ceux traités par Cimzia (4,7 % *vs* 0,8 % dans les populations axSpA et PR, respectivement). Dans l'étude axSpA, les élévations de CPK ont été de nature transitoire, essentiellement faibles à modérées, sans signification clinique connue et n'ont pas entraîné de sortie d'étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée au cours des études cliniques. Des doses répétées allant jusqu'à 800 mg par voie sous-cutanée et jusqu'à 20 mg/kg par voie intraveineuse ont été administrées. En cas de surdosage, il est recommandé d'instaurer une surveillance étroite des patients à la recherche de réactions ou effets indésirables et de débiter immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), Code ATC : L04AB05

Mécanisme d'action

Cimzia a une affinité élevée pour le TNF α humain auquel il se lie avec une constante de dissociation (Kd) de 90 pmol. Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire clé qui joue un rôle central dans les processus inflammatoires. Cimzia neutralise de manière sélective le TNF α (CI90 de 4 ng/ml pour l'inhibition du TNF α humain dans le test de cytotoxicité *in vitro* sur cellules de fibrosarcome murin L929) mais ne neutralise pas la lymphotoxine α (TNF β).

Il a été montré que Cimzia neutralise le TNF α humain membranaire et soluble de manière dose-dépendante. L'incubation de monocytes humains avec Cimzia a entraîné une inhibition dose-dépendante de la production de TNF α induit par les lipopolysaccharides (LPS) et d'IL1 β .

Cimzia ne contient pas la région du fragment cristallisable (Fc), normalement présente dans un anticorps complet. C'est pourquoi, *in vitro*, il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit, *in vitro*, ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées lors de 2 études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients âgés ≥ 18 ans ayant une polyarthrite rhumatoïde active diagnostiquée selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR), RA-I (RAPID 1) et RA-II (RAPID 2). Les patients avaient ≥ 9 articulations gonflées et douloureuses et ils avaient une PR active depuis au moins 6 mois avant le début de l'étude. Au cours des deux études, Cimzia a été administré par voie sous-cutanée, en association avec le MTX par voie orale, préalablement administré pendant au moins 6 mois et à des doses stables d'au moins 10 mg par semaine pendant 2 mois. Il n'y a aucune expérience de l'administration de Cimzia en association avec des DMARDs autres que le MTX.

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées chez des patients adultes, naïfs de DMARDs, ayant une PR active lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (C-EARLY). Dans cette étude, les patients étaient âgés ≥ 18 ans, avaient ≥ 4 articulations gonflées et ≥ 4 articulations douloureuses et un diagnostic de PR active, modérée à sévère et évolutive depuis moins d'1 an (tel que défini par les critères de classification de l'ACR / *European League Against Rheumatism* [EULAR] de 2010). A l'inclusion, la durée de la maladie depuis le diagnostic était en moyenne de 2,9 mois et les patients étaient naïfs de traitement par DMARDs (y compris MTX). Pour les deux bras Cimzia et placebo, le MTX a été initié à la semaine 0 (10 mg/semaine), augmenté jusqu'à la dose maximale tolérée jusqu'à la semaine 8 (dose autorisée : min 15 mg/semaine, max 25 mg/semaine), et maintenu tout au long de l'étude (la dose moyenne de MTX après la semaine 8 pour les bras placebo et Cimzia était de 22,3 mg/semaine et 21,1 mg/semaine, respectivement).

Tableau 2 Description des essais cliniques

Numéro de l'étude	Nombre de patients	Posologie	Objectifs de l'étude
RA-I (52 semaines)	982	400 mg (Semaines 0, 2, 4) avec MTX 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux. Co-critères principaux d'évaluation : ACR 20 à la semaine 24 et modification du mTSS à la semaine 52 par rapport au score initial
RA-II (24 semaines)	619	400 mg (Semaines 0, 2, 4) avec MTX 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux. Critère principal d'évaluation : ACR 20 à la semaine 24.
C-EARLY (jusqu'à la semaine 52)	879	400 mg (Semaines 0, 2, 4) avec MTX 200 mg toutes les 2 semaines avec MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux chez les patients naïfs de DMARDs. Critère principal d'évaluation : pourcentage de patients en rémission persistante* à la semaine 52

mTSS : score total de Sharp modifié

*La rémission persistante à la semaine 52 est définie par un DAS28(VS) < 2,6 aux Semaines 40 et 52.

Signes et symptômes

Les résultats des études cliniques RA-I et RA-II sont présentés dans le Tableau 3. Des réponses ACR 20 et ACR 50 supérieures de façon statistiquement significative par rapport au placebo ont été obtenues, respectivement, à partir de la semaine 1 et de la semaine 2, dans les deux études cliniques. Les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (RA-I) et 24 (RA-II). Sur les 783 patients initialement randomisés dans RA-I, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase de traitement contrôlée *versus* placebo et sont entrés dans l'étude d'extension en ouvert. Parmi ceux-ci, 427 ont terminé les 2 années de l'étude d'extension en ouvert et ont donc eu une exposition à Cimzia de 148 semaines au total. La réponse ACR 20 à cette échéance était de 91 %. La réduction du DAS28 (VS) par rapport à la valeur initiale a également été significativement plus importante ($p < 0,001$) à la semaine 52 (RA-I) et à la semaine 24 (RA-II) par rapport au placebo, et s'est maintenue jusqu'à 2 ans dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude RA-I.

Tableau 3 Réponse ACR dans les études cliniques RA-I et RA-II

	Etude RA-I Association avec le méthotrexate (24 et 52 semaines)		Etude RA-II Association avec le méthotrexate (24 semaines)	
Réponse	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 246
ACR 20				
Semaine 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Semaine 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
Semaine 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Semaine 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
Semaine 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Semaine 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
Réponse clinique majeure ^a	1 %	13 %**		

Cimzia *versus* placebo : *p ≤ 0,01, ** p < 0,001

^a La réponse clinique majeure est définie comme l'obtention d'une réponse ACR 70 lors de chaque évaluation sur une période continue de 6 mois.

Les valeurs de p (test de Wald) sont citées pour la comparaison des traitements en utilisant une régression logistique avec le traitement et la région comme facteurs.

Pourcentage de réponse basé sur le nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles (n) concernant ce critère d'évaluation et cette échéance et qui peut différer de N.

Les critères principaux et secondaires majeurs de l'étude C-EARLY ont été atteints. Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Etude C-EARLY : pourcentage de patients en rémission persistante et en faible activité de la maladie persistante à la semaine 52

Réponse	Placebo+MTX N = 213	Cimzia 200 mg+MTX N = 655
Rémission persistante* (DAS28[VS] < 2,6 aux Semaines 40 et 52)	15,0 %	28,9 %**
Faible activité de la maladie persistante (DAS28[VS] ≤ 3,2 aux Semaines 40 et 52)	28,6 %	43,8 %**

*Critère principal de l'étude C-EARLY (jusqu'à la Semaine 52)

Population totale d'analyse, imputation des non-répondeurs pour les valeurs manquantes.

**Cimzia+MTX *vs* placebo+MTX : p < 0,001

La valeur de p est estimée par un modèle de régression logistique avec le traitement, la région et la durée depuis le diagnostic de PR (≤ 4 mois *vs* > 4 mois) comme variables.

Une diminution plus importante du DAS28(VS) par rapport à l'inclusion a été observée chez les patients du groupe Cimzia+MTX par rapport au groupe placebo+MTX, dès la Semaine 2 et jusqu'à la Semaine 52 (p < 0,001 à chaque visite). Les taux de rémission (DAS28[VS] < 2,6), la faible activité de la maladie (DAS28[VS] ≤ 3,2), les réponses ACR50 et ACR70 à chaque visite ont démontré que le traitement par Cimzia+MTX a permis d'obtenir des réponses plus rapides et plus importantes que le traitement par placebo+MTX. Ces résultats ont été maintenus pendant les 52 semaines de traitement chez des patients naïfs de DMARDs.

Réponse radiographique

Dans l'étude RA-I, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du mTSS et de ses composantes, le score d'érosion et le score de pincement articulaire, à la Semaine 52 par rapport aux scores initiaux. La progression des signes radiographiques a été significativement moindre chez les patients traités par Cimzia par rapport à ceux recevant le placebo, aux Semaines 24 et 52 (voir tableau 5). Dans le groupe placebo, 52 % des patients n'ont pas présenté de progression radiographique (mTSS \leq 0,0) à la Semaine 52 *versus* 69 % dans le groupe Cimzia 200 mg.

Tableau 5 Modifications sur 12 mois dans l'étude RA-I

	Placebo + MTX N = 199 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Différence moyenne
mTSS			
Semaine 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Score d'érosion			
Semaine 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Score de pincement articulaire			
Semaine 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Les valeurs de p ont été $< 0,001$ à la fois pour le mTSS et pour le score d'érosion et $\leq 0,01$ pour le score de pincement articulaire. Une analyse ANCOVA a été réalisée sur la variation du score par rapport à la valeur initiale pour chaque mesure, avec la région et le traitement comme facteurs et la valeur initiale du score comme covariable.

Sur les 783 patients initialement randomisés dans RA-I, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase de traitement contrôlée *versus* placebo et sont entrés dans la phase d'extension en ouvert. Le maintien de l'inhibition de la progression des dommages structuraux a été démontré dans un sous-groupe de 449 de ces patients qui ont été traités pendant au moins 2 ans par Cimzia (RA-I et étude d'extension en ouvert) et avaient des données évaluables à l'échéance des 2 ans.

Dans C-EARLY, l'inhibition de la progression radiographique a été plus importante dans le bras Cimzia+MTX par rapport au bras placebo+MTX à la Semaine 52 (voir Tableau 6). A la Semaine 52, 49,7 % des patients du groupe placebo+MTX n'ont présenté aucune progression radiographique (variation du mTSS \leq 0,5) *versus* 70,3 % dans le groupe Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tableau 6 Evolution radiographique à la Semaine 52 dans l'étude C-EARLY

	Placebo +MTX N = 163 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Différence*
mTSS			
Semaine 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	0,978 (-1,005 ; -0,500)
Score d'érosion			
Semaine 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	0,500 (-0,508 ; -0,366)
Score de pincement articulaire			
Semaine 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000 ; 0,000)

Population radiographique, extrapolation linéaire.

*Estimateur ponctuel de Hodges-Lehmann et intervalle de confiance asymptotique (Moses) à 95 %

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $p < 0,001$.

La valeur de p a été estimée par analyse ANCOVA avec le traitement, la région et la durée depuis le diagnostic de PR (≤ 4 mois vs > 4 mois) à l'inclusion comme variables et le niveau de la valeur initiale du score comme covariable.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans les études RA-I et RA-II, les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations significatives, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé – indice d'incapacité (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire – Disability Index) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS - Fatigue Assessment Scale), à partir de la Semaine 1 et jusqu'à la fin des études. Dans les deux études cliniques, les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations significativement plus importantes du SF-36, scores résumés des composantes physique et mentale (Physical and Mental Component Summaries) et du score de toutes les dimensions. L'amélioration des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie liée à l'état de santé (HRQoL – health related quality of life) a été maintenue pendant 2 ans dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude RA-I. Les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations statistiquement significatives du Work Productivity Survey (questionnaire de productivité au travail) par rapport au placebo.

Dans l'étude C-EARLY, les patients traités par Cimzia+MTX ont rapporté une amélioration significative de la douleur, évaluée par le PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain), par rapport au placebo+MTX à la Semaine 52, - 48,5 *versus* - 44,0 (moyenne des moindres carrés) ($p < 0,05$).

Etude clinique DoseFlex

L'efficacité et la sécurité de 2 schémas d'administration de Cimzia *versus* placebo (200 mg toutes les 2 semaines et 400 mg toutes les 4 semaines) ont été évaluées lors d'une étude clinique avec une période initiale en ouvert de 18 semaines suivie d'une période randomisée de 16 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active selon les critères de l'ACR et n'ayant pas répondu de manière adéquate au MTX.

Les patients ont reçu une dose de charge de Cimzia 400 mg aux Semaines 0, 2 et 4, suivie de Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines au cours de la période initiale en ouvert. Les répondeurs (réponse ACR 20) à la semaine 16 ont été randomisés à la semaine 18 pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines ou un placebo, en association avec le MTX, pendant 16 semaines supplémentaires (durée totale de l'étude : 34 semaines). Ces 3 groupes étaient bien équilibrés en termes de réponse clinique après la période initiale (ACR 20 : 83-84 % à la semaine 18).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était le taux de répondeurs ACR 20 à la semaine 34. Les résultats à la semaine 34 sont présentés dans le Tableau 7. Les deux schémas d'administration de Cimzia ont montré une réponse clinique prolongée et statistiquement significative par rapport au placebo à la semaine 34. Le critère d'évaluation ACR 20 a été atteint à la fois avec Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et avec Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines.

Tableau 7 Réponse ACR dans l'étude clinique DoseFlex à la semaine 34

Schéma d'administration de la semaine 0 à la semaine 16	Cimzia 400 mg + MTX aux semaines 0, 2 et 4, suivis de Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines		
Schéma d'administration de la semaine 18 à la semaine 34, période randomisée, en double aveugle	Placebo + MTX N = 69	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 70	Cimzia 400 mg + MTX toutes les 4 semaines N = 69
ACR 20 <i>p</i> *	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 <i>p</i> *	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 <i>p</i> *	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A : Non Applicable

*Les valeurs de *p* (test de Wald) pour la comparaison des traitements entre Cimzia 200 mg *versus* placebo et Cimzia 400 mg *versus* placebo sont estimées en utilisant un modèle de régression logistique avec le traitement comme variable

Spondyloarthrite axiale (sous-populations de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante)

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (AS001), chez 325 patients âgés ≥ 18 ans ayant une spondyloarthrite axiale active de l'adulte depuis au moins 3 mois, définie selon les critères ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) pour les spondyloarthrites axiales. La population totale de patients ayant une spondyloarthrite axiale incluait des sous-populations avec et sans signes radiographiques (spondyloarthrite axiale non radiographique [nr-axSpA]) de spondylarthrite ankylosante (SA) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique). Les patients avaient une maladie active, définie par un score d'activité de la maladie [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] ≥ 4 , un score de douleurs rachidiennes ≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10 et un taux de CRP élevé ou des signes de sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les patients devaient avoir eu une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un AINS. Au total, 16 % des patients avaient été précédemment exposés à un anti-TNF. Les patients ont été traités par une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux bras de traitement) ou par un placebo, suivi(e) de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines ou de 400 mg de Cimzia toutes les 4 semaines ou d'un placebo. 87,7 % des patients ont reçu des AINS concomitants. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse ASAS20 à la semaine 12.

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 156 semaines. La durée maximale de l'étude était de 204 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle pour la dose et de suivi en ouvert. Un total de 199 sujets (61,2 % des sujets randomisés) a terminé l'étude jusqu'à la Semaine 204.

Principaux résultats d'efficacité

Dans l'étude clinique AS001, la réponse ASAS20 a été obtenue à la semaine 12 chez 58 % des patients traités par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et chez 64 % des patients traités par Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines *versus* 38 % des patients recevant le placebo ($p < 0,01$). Dans l'ensemble de la population, le pourcentage de répondeurs ASAS20 était cliniquement pertinent et significativement plus élevé à chaque visite, de la semaine 1 à la semaine 24 dans les groupes de traitement par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines *versus* le groupe placebo ($p \leq 0,001$ à chaque visite). Aux semaines 12 et 24, le pourcentage de patients répondeurs ASAS40 a été plus élevé dans les groupes traités par Cimzia que dans le groupe placebo.

Des résultats comparables ont été obtenus dans les sous-populations de patients ayant une spondylarthrite ankylosante et de patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique. Chez la femme, la réponse ASAS20 *versus* placebo n'était statistiquement significative qu'après la semaine 12.

L'amélioration de la réponse ASAS 5/6, de la rémission partielle et du score BASDAI-50 a été statistiquement significative aux Semaines 12 et 24 et elle s'est maintenue jusqu'à la Semaine 48 dans l'ensemble de la population ainsi que dans les sous-populations. Les principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique AS001 sont présentés dans le Tableau 8.

Parmi les patients restant dans l'étude, les améliorations de tous les principaux résultats d'efficacité précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 204 dans la population totale ainsi que dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

Tableau 8 Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique AS001 (pourcentage de patients)

Paramètres	Spondylarthrite ankylosante		Spondyloarthrite axiale non radiographique		Spondyloarthrite axiale Population totale	
	Placebo N = 57	Cimzia tous schémas d'administration ^(a) N = 121	Placebo N = 50	Cimzia tous schémas d'administration ^(a) N = 97	Placebo N = 107	Cimzia tous schémas d'administration ^(a) N = 218
ASAS20^(b,c)						
Semaine 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Semaine 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
ASAS40^(c,d)						
Semaine 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Semaine 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6^(c,d)						
Semaine 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Semaine 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Rémission partielle^(c,d)						
Semaine 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Semaine 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50^(c,d)						
Semaine 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Semaine 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

(a) Cimzia tous schémas d'administration = Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, plus Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

(b) Population randomisée

(c) Les *p* (test de Wald) sont calculés pour la comparaison des traitements en utilisant une régression logistique avec le traitement et la région comme variables

(d) Population totale d'analyse

ND = non disponible

* $p \leq 0,05$, Cimzia *versus* placebo

** $p < 0,001$, Cimzia *versus* placebo

Mobilité rachidienne

La mobilité rachidienne a été évaluée au cours de la période en double aveugle, contrôlée versus placebo à différents moments, incluant l'inclusion, la Semaine 12 et la Semaine 24 au moyen du BASMI. Des différences cliniquement importantes et statistiquement significatives ont été observées à chaque visite chez les patients traités par Cimzia *versus* les patients ayant reçu le placebo. Une tendance à une différence *versus* placebo plus importante dans la sous-population de patients atteints de nr-axSpA que dans celle de patients atteints de SA a été observée ; ceci pourrait être dû aux moindres dommages structuraux chroniques des patients atteints de nr-axSpA.

L'amélioration du score BASMI obtenue à la Semaine 24 a été maintenue jusqu'à la Semaine 204 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique AS001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de leur capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI et de la douleur évaluée par les scores de douleurs dorsales totales et nocturnes (échelle numérique). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de la fatigue évaluée par l'item « fatigue » du BASDAI ainsi que de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) et par les scores résumés des composantes

physique et mentale et le score total du SF-36. Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la productivité associée à l'axSpA, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*) par rapport au placebo. Pour les patients restés dans l'étude, les améliorations de tous les résultats précités ont été en grande partie maintenues jusqu'à la Semaine 204.

Inhibition de l'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Dans une sous-étude d'imagerie conduite chez 153 patients, les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à la semaine 12 et exprimés par la variation par rapport à l'inclusion du score SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pour les articulations sacro-iliaques et du score ASSpiMRI-a modifié (score de Berlin) pour le rachis. A la Semaine 12, une inhibition significative des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques ainsi que dans le rachis a été observée dans le groupe de patients traités par Cimzia (toutes doses), dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations de patients atteints de spondylarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale non radiographique.

Parmi les patients restant dans l'étude, qui avaient à la fois des valeurs à l'inclusion et à la semaine 204, l'inhibition des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques (n = 72) et dans le rachis (n = 82) a été en grande partie maintenue jusqu'à la Semaine 204 dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA)

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 52 semaines (AS0006) chez 317 patients âgés ≥ 18 ans et atteints de spondyloarthrite axiale active survenue à l'âge adulte et de douleur dorsale depuis au moins 12 mois. Les patients devaient remplir les critères ASAS pour le diagnostic de nr-axSpA (sans tenir compte des antécédents familiaux et de la bonne réponse aux AINS) et présentaient des signes objectifs d'inflammation indiqués par des taux de protéine C réactive (CRP) supérieurs à la limite supérieure de la normale et/ou une sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), indiquant une maladie inflammatoire [CRP positive ($>$ LSN) et/ou IRM positive], mais sans signe radiographique définitif de lésions structurelles au niveau des articulations sacro-iliaques. Les patients avaient une maladie active définie par un score BASDAI ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10. Les patients devaient avoir été intolérants ou avoir présenté une réponse inadéquate à au moins deux AINS. Les patients ont été traités par placebo ou par une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, suivie par 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines. L'utilisation et l'ajustement de la dose du traitement standard (par ex. AINS, DMARD, corticoïdes, analgésiques) étaient autorisés à tout moment. La principale variable d'efficacité était l'amélioration majeure du score d'activité de la spondylarthrite ankylosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) à la semaine 52. La réponse ASDAS-MI était définie par une réduction du score ASDAS (amélioration) $\geq 2,0$ par rapport à la valeur de référence ou par l'obtention du score le plus faible possible. Le score ASAS 40 était un critère d'évaluation secondaire.

À l'inclusion, 37 % et 41 % des patients présentaient une activité de la maladie élevée (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$), et 62 % et 58 % des patients avaient une activité de la maladie très élevée (ASDAS $> 3,5$) dans le groupe CIMZIA et le groupe placebo, respectivement.

Réponse clinique

L'étude AS0006, réalisée chez des patients sans signes radiographiques d'inflammation dans les articulations SI, a confirmé l'effet précédemment démontré dans ce sous-groupe dans l'étude AS001.

À la semaine 52, une proportion plus importante statistiquement significative de patients traités par Cimzia a obtenu une réponse ASDAS-MI par rapport aux patients traités par placebo. Les patients traités par Cimzia ont également présenté des améliorations par rapport au placebo dans de multiples critères composites de la mesure de l'activité de la spondyloarthrite axiale, y compris la CRP. Aux semaines 12 et 52, les réponses ASAS 40 étaient significativement plus importantes qu'avec le placebo. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Réponses ASDAS-MI et ASAS 40 dans l'étude AS0006 (pourcentage de patients)

Paramètres	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg toutes les 2 semaines N = 159
ASDAS-MI Semaine 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Semaine 12	11 %	48 %*
Semaine 52	16 %	57 %*

^a Cimzia administré toutes les 2 semaines précédé par une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4.

* $p < 0,001$.

Tous les pourcentages reflètent la proportion de patients ayant répondu dans l'ensemble d'analyse complet.

À la semaine 52, le pourcentage de patients obtenant l'inactivité de la maladie au score ASDAS (ASDAS < 1,3) était de 36,4 % pour le groupe Cimzia par rapport à 11,8 % pour le groupe placebo.

À la semaine 52, les patients traités par Cimzia ont montré une amélioration cliniquement significative du score MASES par rapport au groupe placebo (variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion : - 2,4 ; - 0,2, respectivement).

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (PsA001), chez 409 patients âgés ≥ 18 ans et présentant un rhumatisme psoriasique actif de l'adulte depuis au moins 6 mois, défini selon les critères CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Les patients présentaient ≥ 3 articulations gonflées et douloureuses et une augmentation des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation. Les patients présentaient également des lésions cutanées de psoriasis actif ou des antécédents documentés de psoriasis et ils étaient en échec à au moins 1 DMARD. Un traitement antérieur par un anti-TNF était autorisé et 20 % des patients avaient été précédemment traités par anti-TNF. Les patients ont reçu une dose de charge de Cimzia 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux groupes de traitement) ou un placebo, suivi(e) soit de Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines soit d'un placebo toutes les 2 semaines. Les patients traités de manière concomitante par des AINS ou des DMARDs conventionnels représentaient respectivement 72,6 % et 70,2 % des patients. Les deux critères primaires d'évaluation étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 12 et la modification du score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. L'efficacité et la tolérance de Cimzia chez les patients ayant un RhPso dont les symptômes prédominants étaient une sacro-iliite ou une spondylarthrite ankylosante n'ont pas été analysées séparément.

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 168 semaines. La durée maximale de l'étude était de 216 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle et de suivi en ouvert. Un total de 264 patients (64,5 %) a terminé l'étude jusqu'à la Semaine 216.

Réponse ACR

Les patients traités par Cimzia ont présenté un taux de réponse ACR 20 significativement plus élevé à la semaine 12 et à la semaine 24 par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,001$). Le pourcentage de répondeurs ACR 20 était cliniquement pertinent dans les groupes de traitement Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines par rapport au groupe placebo à chaque visite après l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (valeur nominale de $p \leq 0,001$ à chaque visite). Les patients traités par Cimzia avaient également une amélioration significative des taux de réponse ACR 50 et 70. Aux semaines 12 et 24, une amélioration des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations

douloureuses/sensibles, dactylite et enthésite) a été observée chez les patients traités par Cimzia (valeur nominale de $p < 0,01$).

Les principaux résultats d'efficacité de l'essai clinique PsA001 sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique PsA001 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo N = 136	Cimzia ^(a) 200 mg toutes les 2 semaines N = 138	Cimzia ^(b) 400 mg toutes les 4 semaines N = 135
ACR 20			
Semaine 12	24 %	58 %**	52 %**
Semaine 24	24 %	64 %**	56 %**
ACR 50			
Semaine 12	11 %	36 %**	33 %**
Semaine 24	13 %	44 %**	40 %**
ACR 70			
Semaine 12	3 %	25 %**	13 %*
Semaine 24	4 %	28 %**	24 %**
Réponse	Placebo N = 86	Cimzia ^(a) 200 mg toutes les 2 semaines N = 90	Cimzia ^(b) 400 mg toutes les 4 semaines N = 76
PASI 75^(c)			
Semaine 12	14 %	47 %***	47 %***
Semaine 24	15 %	62 %***	61 %***
Semaine 48	N/A	%	%

(a) Administration toutes les 2 semaines, précédée d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

(b) Administration toutes les 4 semaines, précédée d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

(c) Pour les patients ayant un psoriasis ≥ 3 % de la surface corporelle à l'inclusion

* $p < 0,01$, Cimzia *versus* placebo

** $p < 0,001$, Cimzia *versus* placebo

*** $p < 0,001$ (valeur nominale), Cimzia *versus* placebo

Ces résultats concernent la population randomisée. Les différences de pourcentage de patients entre les groupes : Cimzia 200 mg–placebo, Cimzia 400 mg–placebo (et l'IC bilatéral à 95 % et la valeur de p correspondants) sont estimées par le test de Wald bilatéral d'erreur standard asymptotique. Pour les patients en échappement thérapeutique ou ayant des données manquantes, la méthode d'imputation des non-répondeurs (NRI) a été utilisée.

Parmi les 273 patients initialement randomisés pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 237 (86,8 %) recevaient toujours ce traitement à la semaine 48. Parmi les 138 patients randomisés à la Semaine 48 pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 92, 68 et 48 ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement. Parmi les 135 patients randomisés pour recevoir Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 89, 62 et 41 patients ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement.

Parmi les patients restant dans l'étude, les taux de répondeurs ACR 20, 50 et 70 ont été maintenus jusqu'à la Semaine 216. Ce fut également le cas pour les autres critères de l'activité périphérique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite).

Réponse radiographique

Dans l'étude clinique PsA001, l'inhibition de la progression des dommages structuraux a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, le score d'érosion (ES) et le score de pincement articulaire (JSN), à la semaine 24, par rapport à

l'inclusion. Pour le rhumatisme psoriasique, le mTSS a été modifié par l'ajout des articulations interphalangiennes distales de la main. Le traitement par Cimzia a inhibé la progression radiographique par rapport au placebo à la semaine 24, mesurée par la variation du score mTSS par rapport à l'inclusion (moyennes calculées par la méthode des moindres carrés [\pm ET] des scores de 0,28 [\pm 0,07] dans le groupe placebo *versus* 0,06 [\pm 0,06] dans le groupe Cimzia toutes doses ; $p = 0,007$). L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue dans le groupe Cimzia jusqu'à la Semaine 48 dans la sous-population de patients à risque plus élevé de progression radiographique (patients ayant un mTSS > 6 à l'inclusion). L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue jusqu'à la Semaine 216 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique PsA001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé – indice d'incapacité (HAQ-DI – *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), de la douleur évaluée par le PAAP (*Patient Assessment of Arthritis Pain*) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS – *Fatigue Assessment Scale*). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique du rhumatisme psoriasique (PsAQoL) et par les scores des composantes physique et mentale (*Physical and Mental Component*) du SF-36, ainsi que de la productivité associée au rhumatisme psoriasique, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*), par rapport au placebo. Les améliorations de tous les résultats précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 216.

Psoriasis en plaques

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées dans deux études contrôlées *versus* placebo (CIMPASI-1 et CIMPASI-2) et une étude contrôlée *versus* placebo et *versus* comparateur actif (CIMPACT) chez des patients âgés de ≥ 18 ans ayant du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère depuis au moins 6 mois. Les patients avaient un score PASI (indice d'étendue et de sévérité du psoriasis, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 , une atteinte ≥ 10 % de la surface corporelle (BSA, *Body Surface Area*), un score PGA ≥ 3 (évaluation globale du médecin, *Physician Global Assessment*) et nécessitaient un traitement systémique et/ou une photothérapie et/ou une chimiothérapie. Les patients en échec « primaire » à tout traitement biologique antérieur (défini par l'absence de réponse au cours des 12 premières semaines de traitement) ont été exclus des études de phase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 et CIMPACT). L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées par rapport à étanercept dans l'étude CIMPACT.

Dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, les co-critères primaires d'efficacité étaient le taux de répondeurs PASI 75 et le pourcentage de patients présentant un score PGA « blanchi » ou « quasiment blanchi » (avec une diminution d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion) à la Semaine 16. Dans l'étude CIMPACT, le critère primaire était le taux de répondeurs PASI 75 à la Semaine 12. Les taux de répondeurs PASI 75 et PGA à la semaine 16 étaient des critères secondaires. Le taux de répondeurs PASI 90 à la Semaine 16 était un critère secondaire dans les 3 études.

234 patients et 227 patients ont été évalués dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, respectivement. Dans les deux études, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) ou Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines. À la semaine 16, les patients randomisés dans les bras Cimzia et répondeurs PASI 50 ont continué à recevoir Cimzia jusqu'à la Semaine 48 à la même dose randomisée. Les patients qui avaient été initialement randomisés dans le bras placebo et qui avaient obtenu une réponse PASI 50, mais pas une réponse PASI 75 à la Semaine 16 ont reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (avec une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 16, 18, et 20). Les patients qui présentaient une réponse inadéquate à la Semaine 16 (non-répondeurs PASI 50) étaient éligibles à recevoir Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 48 en ouvert.

559 patients ont été évalués dans l'étude CIMPACT. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) ou Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la Semaine 16, ou étanercept 50 mg

deux fois par semaine jusqu'à la Semaine 12. Les patients qui avaient été initialement randomisés dans le bras Cimzia et répondeurs PASI 75 à la semaine 16 ont été de nouveau randomisés en fonction de leur schéma posologique initial. Les patients sous Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ont été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines ou le bras placebo. Les patients sous Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines ont été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou dans le bras placebo. L'étude était en double aveugle contrôlée *versus* placebo jusqu'à la Semaine 48. Tous les sujets non-répondeurs PASI 75 à la semaine 16 ont intégré un bras d'échappement et ont reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines.

Les patients étaient principalement des hommes (64 %) et des Caucasiens (94 %), avec un âge moyen de 45,7 ans (18 à 80 ans) ; parmi ceux-ci, 7,2% avaient ≥ 65 ans. Parmi les 850 patients randomisés pour recevoir le placebo ou Cimzia dans ces études contrôlées *versus* placebo, 29 % étaient naïfs de traitement systémique antérieur pour le traitement d'un psoriasis. 47 % avaient reçu une photothérapie ou une chimiothérapie antérieure et 30 % avaient reçu un traitement biologique antérieur pour le traitement d'un psoriasis. Parmi ces 850 patients, 14 % avaient reçu au moins un anti-TNF, 13 % avaient reçu un anti-IL-17 et 5 % avaient reçu un anti-IL-12/23. Dix-huit pourcent (18 %) des patients ont rapporté des antécédents de rhumatisme psoriasique à l'inclusion. Le score PASI moyen à l'inclusion était de 20 et variait entre 12 et 69. Le score PGA à l'inclusion était modéré (70 %) à sévère (30 %). La BSA moyenne à l'inclusion était de 25 % et variait entre 10 % et 96 %.

Réponse clinique aux Semaines 16 et 48

Les principaux résultats des études CIMPASI-1 et CIMPASI-2 sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Réponse clinique dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2 à la semaine 16 et à la semaine 48

	Semaine 16			Semaine 48	
CIMPASI-1					
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=88	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N=95	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=88
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	4,2 %	47,0 % *	57,9 % *	52,7 %	69,5 %
PASI 75	6,5 %	66,5 % *	75,8 % *	67,2 %	87,1 %
PASI 90	0,4 %	35,8 % *	43,6 % *	42,8 %	60,2 %
CIMPASI-2					
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=87	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N= 91	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N= 87
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	2,0 %	66,8 % *	71,6 % *	72,6 %	66,6 %
PASI 75	11,6 %	81,4 % *	82,6 % *	78,7 %	81,3 %
PASI 90	4,5 %	52,6 % *	55,4 % *	59,6 %	62,0 %

^{a)} Cimzia 200 mg administré toutes les 2 semaines précédé d'une dose de charge de 400 mg aux Semaines 0, 2, 4.

^{b)} Échelle PGA de 1 à 5. L'atteinte du critère « blanchi » (0) ou « quasiment blanchi » (1) était définie par l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rose, l'absence d'épaississement de la plaque et une desquamation absente ou minime.

* Cimzia vs placebo : $p < 0,0001$.

Les taux de répondeurs et les valeurs p pour les scores PASI et PGA ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression logistique dans lequel les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation

multiple avec la méthode MCMC. Les sujets ayant échappé ou été sortis de l'étude (sur la base d'une non atteinte de réponse PASI 50) ont été considérés comme des non-répondeurs à la Semaine 48. Les résultats sont issus de l'ensemble randomisé.

Les principaux résultats de l'étude CIMPACT sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Réponse clinique dans l'étude CIMPACT à la semaine 12 et à la semaine 16

	Semaine 12				Semaine 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=167	Étanercept 50 mg 2 fois par semaine N = 170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N=165	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=167
PASI 75	5 %	61,3 % ^{*,§}	66,7 % ^{*,§§}	53,3%	3,8 %	68,2 % [*]	74,7 % [*]
PASI 90	0,2 %	31,2 % [*]	34,0 % [*]	27,1%	0,3 %	39,8 % [*]	49,1 % [*]
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	1,9 %	39,8 % ^{**}	50,3 % [*]	39,2%	3,4 %	48,3 % [*]	58,4 % [*]

^{a)} Cimzia 200 mg administré toutes les 2 semaines précédé d'une dose de charge de 400 mg aux Semaines 0, 2, 4.

^{b)} Échelle PGA de 1 à 5. L'atteinte du critère « blanchi » (0) ou « quasiment blanchi » (1) était définie par l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rose, l'absence d'épaississement de la plaque et une desquamation absente ou minime.

* Cimzia vs placebo : $p < 0,0001$.

§ Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines *versus* étanercept 50 mg deux fois par semaine a démontré une non-infériorité (la différence entre l'étanercept et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines était de 8,0 %, IC à 95 % : -2,9, 18,9, avec une marge de non-infériorité préalablement définie de 10 %).

§§ Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines *versus* étanercept 50 mg deux fois par semaine a démontré une supériorité ($p < 0,05$).

** Cimzia vs Placebo $p < 0,001$. Taux de répondeurs et valeurs p basés sur un modèle de régression logistique.

Les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple basée sur la méthode MCMC. Les résultats sont issus de l'ensemble randomisé.

Dans les 3 études, le taux de répondeurs PASI 75 du bras Cimzia était significativement supérieur à celui du bras placebo à partir de la Semaine 4.

Les deux doses de Cimzia ont démontré une efficacité par rapport au placebo, quels que soient l'âge, le sexe, le poids corporel, l'IMC, l'antériorité du psoriasis, les antécédents de traitements systémiques et les antécédents de traitements biologiques.

Maintien de la réponse

Dans une analyse intégrée des études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, parmi les patients qui étaient répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 et qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines ou Cimzia 200 mg une semaine sur 2, les taux de maintien de la réponse à la Semaine 48 étaient de 98,0 % et de 87,5 %, respectivement. Parmi les patients qui présentaient un score PGA blanchi ou quasiment blanchi à la Semaine 16 et qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, les taux de maintien de la réponse à la Semaine 48 étaient de 85,9 % et de 84,3 % respectivement. Ces taux de réponse étaient calculés sur un modèle de régression logistique dans lequel les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple (méthode MCMC).

Dans l'étude CIMPACT, parmi les répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et qui avaient été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la Semaine 48 était supérieur dans les groupes Cimzia à celui du groupe placebo (98,0 %, 80,0 %, et 36,0 %, respectivement). Parmi les répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 qui avaient

reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et qui avaient été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 48 était également supérieur dans les groupes Cimzia à celui du groupe placebo (88,6 %, 79,5 %, et 45,5 %, respectivement). L'imputation des non-répondeurs a été utilisée pour les données manquantes.

Qualité de vie / Résultats rapportés par les patients

Des améliorations statistiquement significatives à la Semaine 16 (CIMPASI-1 et CIMPASI-2) du DLQI (indice dermatologique de qualité de vie, *Dermatology Life Quality Index*) Cimzia *versus* placebo ont été démontrées par rapport à l'inclusion. Les diminutions moyennes (améliorations) du DLQI par rapport à l'inclusion variaient de -8,9 à -11,1 avec Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, de -9,6 à -10,0 avec Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, *versus* -2,9 à -3,3 pour le placebo à la Semaine 16.

De plus, à la Semaine 16, le traitement par Cimzia était associé à une plus grande proportion de patients ayant obtenu un score DLQI de 0 ou 1 (Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, 45,5 % et 50,6 % respectivement ; Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 47,4 % et 46,2 % respectivement, *versus* placebo, 5,9 % et 8,2 % respectivement).

Les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations plus importantes par rapport au placebo dans l'échelle HADS-D (échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital - dimension dépressive, *Hospital Anxiety and Depression Scale*).

Les améliorations de tous les résultats précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 48.

Immunogénicité

Polyarthrite rhumatoïde

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion a été de 9,6 % dans les études contrôlées *versus* placebo dans la PR. Environ un tiers des patients anticorps positifs avait des anticorps ayant une activité neutralisante *in vitro*. Les patients traités simultanément par immunosuppresseurs (MTX) ont présenté 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.

Dans deux études à long terme (jusqu'à 5 ans d'exposition), en ouvert, le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion était de 13 % (8,4 % des patients ont présenté des anticorps anti-Cimzia de manière transitoire et 4,7 % supplémentaires de manière persistante). Le pourcentage total de patients ayant des anticorps et une baisse persistante de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 9,1 %. Comme pour les études contrôlées *versus* placebo, la présence d'anticorps a été associée à une réduction de l'efficacité chez certains patients.

Un modèle pharmacodynamique basé sur les données des études de phase III prévoit qu'environ 15 % des patients traités à la posologie recommandée (200 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge) et sans traitement concomitant par MTX, développeront des anticorps à 6 mois. Ce chiffre diminue avec l'augmentation de la dose de MTX associé. Ces données sont cohérentes avec les données observées.

Spondyloarthrite axiale

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion avant la semaine 24 a été de 4,4 % dans l'étude de phase III AS001 contrôlée *versus* placebo chez des patients ayant une spondyloarthrite axiale (sous-populations de spondyloarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale non radiographique). La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 192 semaines), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois a été de 9,6 % (4,8 % chez lesquels les anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 4,8 % chez lesquels ils étaient détectés à chaque

dosage). Le pourcentage total de patients étant anticorps positifs avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 6,8 %.

Rhumatisme psoriasique

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion jusqu'à la semaine 24 a été de 11,7 % dans l'étude de phase III contrôlée *versus* placebo chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 4 ans d'exposition), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois a été de 17,3 % (8,7 % chez lesquels les anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 8,7 % chez lesquels ils étaient détectés à chaque dosage). Le pourcentage total de patients étant anticorps positifs avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 11,5 %.

Psoriasis en plaques

Dans les études de phase III contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif, les pourcentages de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables au moins une fois jusqu'à la Semaine 48 étaient de 8,3 % (22/265) et de 19,2 % (54/281) pour Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, respectivement. Dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, 60 patients présentaient des anticorps anti-Cimzia, dont 27 étaient évaluable pour les anticorps neutralisants et testés positifs. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique en médicament et chez certains patients, à une efficacité réduite.

Pour toutes les indications

Les données ci-dessus reflètent le pourcentage de patients pour lesquels les résultats ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-Cimzia dosés par technique ELISA et elles dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. Par ailleurs, le taux d'anticorps observé lors d'un dosage peut être influencé par plusieurs facteurs, tels que la manipulation de l'échantillon, l'heure du recueil, les traitements concomitants et une maladie sous-jacente. C'est pourquoi, la comparaison du taux d'anticorps anti-Cimzia avec le taux d'anticorps dirigés contre d'autres anti-TNF n'est pas appropriée.

AxSpA non radiographique

Dans l'essai contrôlé *versus* placebo chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, en utilisant une méthode de dosage plus sensible et tolérante au médicament par rapport aux essais précédents, l'incidence globale des patients qui étaient positifs pour les anticorps anti-certolizumab pegol était de 97 % (248/255 patients) après une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Seuls les titres les plus élevés étaient associés à des taux plasmatiques réduits de certolizumab pegol, cependant aucun impact sur l'efficacité n'a été observé. Environ 22 % (54/248) des patients qui étaient positifs pour les anticorps anti-certolizumab pegol à tout moment, présentaient des anticorps qui ont été classés comme neutralisants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol ont généralement été proportionnelles à la dose. La pharmacocinétique observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis correspondait à celle observée chez les sujets sains.

Absorption

Après administration sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales de certolizumab pegol ont été atteintes entre 54 et 171 heures après l'injection. Le certolizumab pegol a une biodisponibilité (F) d'approximativement 80 % (de 76 % à 88 %) après une administration sous-cutanée par rapport à une administration intraveineuse.

Distribution

Le volume apparent de distribution (Vd/F) a été estimé à 8,01 L lors d'une analyse pharmacocinétique de population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et à 4,71 L lors d'une analyse pharmacocinétique de patients atteints de psoriasis en plaques.

Métabolisme et élimination

La PEGylation, fixation de polymères de PEG aux peptides par liaison covalente, retarde l'élimination de ces molécules de la circulation par plusieurs mécanismes incluant une diminution de la clairance rénale, une diminution de la protéolyse et une diminution de l'immunogénicité. Ainsi, le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps qui a été conjugué au PEG afin d'allonger la demi-vie plasmatique d'élimination terminale du fragment Fab' jusqu'à une valeur comparable à celle d'un anticorps complet. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) a été approximativement de 14 jours pour toutes les doses étudiées.

Après administration sous-cutanée, la clairance a été estimée à 21,0 ml/h lors d'une analyse pharmacocinétique de population atteinte de polyarthrite rhumatoïde, avec une variabilité interindividuelle de 30,8 % (CV) et une variabilité intra-individuelle de 22,0 %. La présence d'anticorps anti-certolizumab pegol, évalués par la technique ELISA précédente, a entraîné une augmentation de la clairance d'environ trois fois. Par rapport à une personne de 70 kg, un patient ayant une PR, a une clairance de 29 % inférieure et de 38 % supérieure, respectivement, pour un poids de 40 kg et 120 kg. Après administration sous-cutanée chez les patients atteints de psoriasis, la clairance était de 14 ml/h avec une variabilité inter-individuelle de 22,2 % (CV).

Le fragment Fab' contient des composés protéiques et devrait être dégradé en peptides et en acides aminés par protéolyse. Le composant PEG déconjugué est rapidement éliminé du plasma et est excrété par voie rénale dans une proportion inconnue.

Populations particulières

Insuffisant rénal

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du certolizumab pegol ou de sa fraction PEG. Cependant, une analyse pharmacocinétique de population chez des patients ayant une insuffisance rénale légère n'a pas montré d'effet de la clairance de la créatinine. Les données sont insuffisantes pour recommander des posologies dans l'insuffisance rénale modérée ou sévère. La pharmacocinétique de la fraction PEG du certolizumab pegol devrait dépendre de la fonction rénale mais n'a pas été évaluée chez l'insuffisant rénal.

Insuffisant hépatique

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol.

Patient âgé (≥ 65 ans)

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée chez le patient âgé. Aucun effet de l'âge n'a toutefois été observé lors d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, parmi lesquels 78 (13,2 % de la population) étaient âgés de 65 ans et plus, et dont le plus âgé avait 83 ans. Aucun effet de l'âge n'a été observé lors d'une analyse pharmacocinétique de patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

Sexe

Le sexe n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol. La clairance diminuant avec la diminution du poids corporel, les femmes peuvent généralement avoir une exposition systémique au certolizumab pegol légèrement plus élevée.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

D'après les données des essais cliniques de phase II et de phase III menés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne du certolizumab pegol entre deux administrations (C_{moy}) et l'efficacité (définie par le taux de répondeurs ACR 20). La C_{moy} produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR 20 (CE50) a été de 17 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95 % : 10-23 $\mu\text{g/ml}$). De même, d'après les données des essais cliniques

de phase III menés chez des patients atteints de psoriasis, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne de certolizumab pegol et le score PASI avec une concentration CE90 de 11,1 µg/ml.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études pivots de sécurité préclinique ont été conduites chez le singe Cynomolgus. Chez le rat et le singe, à des doses supérieures à celles administrées chez l'homme, l'histopathologie a révélé une vacuolisation cellulaire, principalement dans les macrophages, dans un certain nombre de sites (ganglions lymphatiques, sites d'injection, rate, surrénales, utérus, col utérin, plexus choroïde cérébral et cellules épithéliales des plexus choroïdes). Il est vraisemblable que cette observation soit due à la capture cellulaire de la fraction PEG. Les études fonctionnelles in vitro de macrophages humains vacuolisés ont indiqué que toutes les fonctions étudiées étaient conservées. Les études chez le rat ont indiqué que > 90 % du PEG administré étaient éliminés dans les 3 mois suivant l'administration d'une dose unique, l'urine étant la principale voie d'excrétion.

Le certolizumab pegol n'a pas de réactivité croisée avec le TNF de rongeur. C'est pourquoi, les études de toxicologie sur la reproduction ont été réalisées avec un réactif homologue reconnaissant le TNF de rat. L'intérêt de ces données pour l'évaluation du risque humain pourrait être limité. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le bien-être maternel ou la fertilité des femelles, les indices de développement embryon-fœtal, péri- et post-natal chez le rat, en utilisant un fragment Fab' de rongeur anti-TNF α de rat PEGylé (cTN3 PF), après suppression prolongée du TNF α . Chez les rats mâles, une réduction de la motilité des spermatozoïdes et une tendance à la réduction du nombre de spermatozoïdes ont été observées.

Les études de distribution ont démontré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3 PF sont négligeables. Le certolizumab pegol ne se lie pas au récepteur Fc néonatal humain (FcRn). Les données issues d'un modèle humain de transfert placentaire en circuit fermé *ex vivo* suggèrent que le transfert au compartiment fœtal est faible ou négligeable. De plus, des expériences de transcytose médiée par le FcRn dans des cellules transfectées avec le FcRn humain ont mis en évidence un passage négligeable (voir rubrique 4.6).

Les études précliniques n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ou clastogène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec certolizumab pegol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Voir également la rubrique 6.4 pour la durée de conservation liée au stockage à température ambiante jusqu'à 25 °C maximum.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies peuvent être conservées à température ambiante (jusqu'à 25 °C) sur une seule période de 10 jours au maximum et à l'abri de la lumière. Au terme de cette période, les seringues préremplies **doivent être utilisées ou jetées**.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I) de un ml munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle), contenant 200 mg de certolizumab pegol. Le protecteur d'aiguille est en caoutchouc styrène-butadiène qui contient un dérivé du latex de caoutchouc naturel (voir rubrique 4.4).

Boîte de 2 seringues préremplies et 2 tampons alcoolisés.

Multipack contenant 6 (3 boîtes de 2) seringues préremplies et 6 (3 packs de 2) tampons alcoolisés.

Multipack contenant 10 (5 boîtes de 2) seringues préremplies et 10 (5 packs de 2) tampons alcoolisés.

Boîte de 2 seringues préremplies à aiguille rétractable et 2 tampons alcoolisés (réservé à l'usage hospitalier).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des instructions détaillées pour la préparation et l'administration de Cimzia en seringue préremplie sont données dans la notice.

Ce médicament est à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/544/001

EU/1/09/544/002

EU/1/09/544/003

EU/1/09/544/004

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 octobre 2009

Date du dernier renouvellement : 16 mai 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cimzia 200 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml.

Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), exprimé dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune. Le pH de la solution est d'environ 4,7.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).

Il a été montré que Cimzia ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.

Spondyloarthrite axiale

Cimzia est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :

Spondylarthrite ankylosante (SA) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique)

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 (également appelée spondyloarthrite axiale non radiographique)

Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

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 (DMARDs) est inadéquate.

Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Psoriasis en plaques

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

Pour plus de détails sur les effets thérapeutiques, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Cimzia doit être initié et contrôlé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des pathologies dans lesquelles Cimzia est indiqué. Une Carte Spéciale de Rappel devra être remise aux patients traités par Cimzia.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, psoriasis en plaques

Dose de charge

La dose initiale recommandée de Cimzia chez l'adulte est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4. Pour la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Dose d'entretien

Polyarthrite rhumatoïde

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.

Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Spondyloarthrite axiale

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.

Rhumatisme psoriasique

Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant un rhumatisme psoriasique est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.

Lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Pour les indications mentionnées ci-dessus, 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.

Psoriasis en plaques

Après la dose initiale, la dose d'entretien de Cimzia chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques est de 200 mg toutes les 2 semaines. Une dose de 400 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée chez les patients ayant une réponse insuffisante (voir rubrique 5.1).

Les données chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue en 16 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé

au cours des 16 premières semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

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, d'injecter les doses suivantes aux dates prévues.

Populations particulières

Population pédiatrique (< 18 ans)

La sécurité et l'efficacité de Cimzia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patient âgé (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet de l'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisant rénal et insuffisant hépatique

Cimzia n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Le contenu total (1 ml) du stylo prérempli 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 et avec un suivi médical adéquat, les patients peuvent s'auto-injecter Cimzia avec le stylo prérempli, si leur médecin le juge approprié. Le médecin et le patient doivent discuter du choix de la technique d'injection le plus approprié.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA, classes III/IV) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter les signes et symptômes d'infections, dont la tuberculose, avant, pendant et après le traitement par certolizumab pegol. L'élimination du certolizumab pegol pouvant durer jusqu'à 5 mois, la surveillance devra être poursuivie pendant toute cette période (voir rubrique 4.3).

Le traitement par Cimzia ne doit pas être initié chez les patients ayant des infections évolutives, cliniquement importantes, y compris des infections chroniques ou localisées, tant que celles-ci ne sont pas contrôlées (voir rubrique 4.3).

Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Cimzia doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave, l'administration de Cimzia doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Le médecin devra faire preuve de prudence avant d'utiliser Cimzia chez des patients ayant des antécédents d'infections récidivantes ou opportunistes ou des conditions sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, y compris un traitement concomitant par des médicaments immunosuppresseurs.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent ne pas présenter de symptômes caractéristiques d'une infection, dont la fièvre, en raison de leur maladie et des traitements médicamenteux concomitants. La détection précoce de toute infection, en particulier les tableaux cliniques atypiques d'infection grave, est donc essentielle pour minimiser les retards de diagnostic et d'initiation d'un traitement.

Des infections graves, incluant sepsis et tuberculose (miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), et des infections opportunistes (par ex. : histoplasmosse, nocardiose, candidose) ont été rapportées chez des patients traités par Cimzia. Certains de ces événements ont eu une issue fatale.

Tuberculose

Avant l'initiation du traitement par Cimzia, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (latente). Ce bilan doit comprendre un interrogatoire médical complet avec recherche d'antécédents personnels de tuberculose, de contacts antérieurs éventuels avec des personnes atteintes de tuberculose active et d'exposition à des traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés, tels qu'une intradermo-réaction à la tuberculine et une radiographie pulmonaire, devront être réalisés chez tous les patients (en tenant compte des recommandations nationales). Il est recommandé de reporter la date de réalisation de ces tests sur la Carte de Rappel du Patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test intradermique à la tuberculine peut donner des faux-négatifs, en particulier chez les patients gravement malades ou immunodéprimés.

En cas de diagnostic d'une tuberculose active avant ou pendant le traitement, Cimzia ne doit pas être initié ou doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

En cas de suspicion d'une tuberculose inactive (« latente »), un médecin ayant une expertise dans le traitement de la tuberculose doit être consulté. Dans toutes les situations décrites ci-dessous, le rapport bénéfice/risque du traitement par Cimzia devra être très soigneusement évalué.

En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, un traitement antituberculeux adapté doit être mis en œuvre avant de commencer le traitement par Cimzia, en tenant compte des recommandations nationales. Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de Cimzia chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active, pour lesquels l'administration d'un traitement antituberculeux approprié n'a pu être confirmée, ainsi que chez les patients à risque significatif de tuberculose malgré un test négatif pour une tuberculose latente. En cas de suspicion d'une tuberculose latente, des tests biologiques de dépistage de la tuberculose devront être envisagés avant de commencer le traitement par Cimzia, que le patient ait ou non été vacciné par le BCG.

Malgré la prise d'un traitement prophylactique ou concomitant pour la tuberculose, des cas de réactivation de la tuberculose ont été observés chez des patients traités par anti-TNF, y compris Cimzia. Certains patients qui avaient été traités avec succès pour une tuberculose active ont développé à nouveau la maladie pendant le traitement par Cimzia.

Les patients devront être informés qu'il leur faudra consulter leur médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une tuberculose (par ex. : toux persistante, cachexie/amaigrissement, fébricule, apathie), pendant ou après le traitement par Cimzia.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des patients porteurs chroniques de ce virus (c'est-à-dire, positifs pour l'antigène de surface) qui ont reçu un antagoniste du TNF, y compris le certolizumab pegol. Certains cas ont eu une issue fatale.

Une infection par VHB doit être recherchée avant d'initier un traitement par Cimzia. Pour les patients dont le test d'infection par le VHB est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B.

Chez les porteurs du VHB nécessitant un traitement par Cimzia, une surveillance étroite des signes et des symptômes d'infection active par le VHB doit être mise en place et maintenue tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt. Aucune donnée pertinente n'est disponible sur le

traitement des patients porteurs du VHB par un antiviral en association avec un anti-TNF afin de prévenir une réactivation du VHB. En cas de réactivation du VHB, Cimzia doit être interrompu et un traitement antiviral efficace associé à un traitement complémentaire adapté doit être initié.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Le rôle potentiel des anti-TNF dans le développement de cancers n'est pas connu. Des précautions doivent être prises quand un traitement par anti-TNF est envisagé chez des patients ayant des antécédents de cancer ou lorsqu'on choisit de poursuivre le traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

En l'état actuel des connaissances, un risque possible de développer des lymphomes, leucémies ou autres tumeurs malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Lors des études cliniques avec Cimzia et d'autres anti-TNF, plus de cas de lymphomes et autres cancers ont été rapportés chez les patients traités par un anti-TNF que chez les patients du groupe contrôle recevant un placebo (voir rubrique 4.8). Depuis la commercialisation, des cas de leucémies ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes du TNF. Il existe un risque accru de lymphome et de leucémie chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ancienne, très active et inflammatoire, rendant difficile l'estimation du risque.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de tumeurs malignes ou poursuivant Cimzia après le développement d'un cancer.

Cancers cutanés

Des mélanomes et des carcinomes à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF, y compris le certolizumab pegol (voir rubrique 4.8). Un examen cutané régulier est recommandé, en particulier pour les patients ayant des facteurs de risque de cancer cutané.

Population pédiatrique

Depuis la commercialisation, des cas de tumeurs malignes, certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des enfants, des adolescents et des adultes jeunes (jusqu'à l'âge de 22 ans) traités par des anti-TNF (âge d'initiation du traitement \leq 18 ans). La moitié environ de ces cas était des lymphomes. Les autres cas correspondaient à d'autres types de tumeurs malignes et incluaient des cancers rares, habituellement associés à une immunosuppression. Le risque de développement de tumeurs malignes chez les enfants et adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Depuis la commercialisation, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Cette forme rare de lymphome à lymphocytes T a une évolution très agressive et une issue généralement fatale. La majorité des cas rapportés avec les anti-TNF sont survenus chez des adolescents et de jeunes adultes de sexe masculin ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Presque tous ces patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur par azathioprine et/ou 6-mercaptopurine de façon concomitante à un anti-TNF au moment du diagnostic ou avant celui-ci. Le risque de développement d'un lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par Cimzia ne peut être exclu.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Lors d'une étude clinique exploratoire évaluant l'utilisation d'un autre anti-TNF, l'infliximab, chez des patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), modérée à sévère, plus de cancers, majoritairement du poumon et de la tête et du cou, ont été rapportés chez les patients traités par infliximab que chez ceux du groupe contrôle. Tous les patients avaient des antécédents de tabagisme important. En conséquence, des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un anti-TNF chez les patients souffrant de BPCO ainsi que chez les patients présentant un risque accru de cancer du fait d'un tabagisme important.

Insuffisance cardiaque congestive

Cimzia est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (voir rubrique 4.3). Lors d'une étude clinique réalisée avec un autre anti-TNF, une aggravation de l'insuffisance cardiaque

congestive et une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque congestive ont été observées. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont aussi été rapportés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Cimzia. Cimzia doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA, classes I/II). Le traitement par Cimzia doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque congestive.

Réactions hématologiques

De rares cas de pancytopénie, y compris d'anémie aplasique, ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables hématologiques comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex. : leucopénie, pancytopénie, thrombocytopénie) ont été rapportés avec Cimzia (voir rubrique 4.8). Il doit être conseillé à tous les patients traités par Cimzia de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins ou une infection (par ex. : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur). L'arrêt du traitement par Cimzia devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées.

Evènements neurologiques

L'utilisation des anti-TNF a été associée, dans de rares cas, à l'apparition ou l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladies démyélinisantes, y compris de sclérose en plaques. Chez les patients ayant une maladie démyélinisante, préexistante ou de survenue récente, les bénéfices et risques d'un traitement par anti-TNF doivent être soigneusement évalués avant l'initiation d'un traitement par Cimzia. De rares cas de troubles neurologiques, y compris des troubles convulsifs, des névrites et des neuropathies périphériques, ont été rapportés chez des patients traités par Cimzia.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rarement rapportées après administration de Cimzia. Certaines de ces réactions sont survenues après la première administration de Cimzia. En cas de survenue d'une réaction grave, l'administration de Cimzia doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de Cimzia chez des patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité grave à d'autres anti-TNF ; la prudence est nécessaire chez ces patients.

Sensibilité au latex

Le protecteur d'aiguille à l'intérieur du capuchon amovible du stylo prérempli Cimzia contient un dérivé de latex de caoutchouc naturel (voir rubrique 6.5). Un contact avec du latex de caoutchouc naturel peut provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibles au latex. Jusqu'à présent, la présence de protéine de latex antigénique n'a pas été détectée dans le capuchon amovible de l'aiguille du stylo prérempli Cimzia. Néanmoins, un risque potentiel de réactions d'hypersensibilité ne peut pas être complètement exclu chez les personnes sensibles au latex.

Immunosuppression

Le facteur de nécrose tumorale (TNF) étant un médiateur de l'inflammation et un modulateur des réponses immunitaires cellulaires, il est possible que les anti-TNF, y compris Cimzia, provoquent une immunosuppression affectant les défenses du patient contre les infections et les cancers.

Processus auto-immuns

Le traitement par Cimzia peut entraîner la formation d'anticorps antinucléaires (AAN) et, peu fréquemment, le développement d'un syndrome lupique (voir rubrique 4.8). L'impact d'un traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes évocateurs d'un syndrome lupique à la suite d'un traitement par Cimzia, le traitement doit être interrompu. Cimzia n'a pas été spécifiquement étudié dans une population atteinte de lupus (voir rubrique 4.8).

Vaccinations

Les patients traités par Cimzia peuvent être vaccinés, à l'exception des vaccins vivants. Il n'y a pas de données disponibles sur la réponse aux vaccins vivants ou sur la transmission secondaire d'infections par des vaccins vivants chez les patients recevant Cimzia. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Cimzia.

Au cours d'un essai clinique contrôlé *versus* placebo chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, une réponse immunitaire similaire a été observée dans les groupes Cimzia et placebo lors de l'administration simultanée du vaccin pneumococcique polyosidique et du vaccin grippal et de Cimzia. Les patients traités par Cimzia et méthotrexate ont eu une réponse immunitaire humorale plus faible que les patients recevant Cimzia seul. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Utilisation concomitante avec d'autres substances biologiques

Des infections graves et des neutropénies ont été rapportées au cours des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra (antagoniste de l'interleukine 1) ou d'abatacept (modulateur du CD28) et d'un autre anti-TNF, l'éta nercept, sans bénéfice clinique supérieur comparé à l'anti-TNF utilisé seul. En raison de la nature des effets indésirables observés lors du traitement par l'association d'un autre anti-TNF avec, soit l'abatacept, soit l'anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra ou d'abatacept et d'autres anti-TNF. Par conséquent, l'utilisation du certolizumab pegol en association avec l'anakinra ou l'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Chirurgie

L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Cimzia est limitée. La demi-vie de 14 jours du certolizumab pegol doit être prise en considération si une intervention chirurgicale est programmée. Un patient traité par Cimzia, nécessitant une intervention chirurgicale, doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infection et des actions appropriées mises en œuvre.

Détermination du temps de céphaline activé (TCA)

Une interférence avec certains tests de la coagulation a été détectée chez des patients traités par Cimzia. Cimzia peut entraîner des valeurs du TCA faussement élevées chez des patients sans anomalie de la coagulation. Cet effet a été observé avec les tests PTT-Lupus Anticoagulant (LA) et Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) Automate de Diagnostica Stago ainsi que les tests APTT-SP silice liquide HemosIL et silice lyophilisée HemosIL d'Instrumentation Laboratories. D'autres tests de détermination du TCA pourraient également être affectés. Aucune donnée ne prouve que le traitement par Cimzia ait un effet sur la coagulation *in vivo*. Au cours du traitement par Cimzia, l'interprétation de résultats anormaux des tests de la coagulation devra être prudente. Aucune interférence avec la détermination du temps de thrombine (TT) et du taux de prothrombine (TP) n'a été observée.

Patients âgés

Lors des études cliniques, il a été observé une incidence apparemment plus élevée d'infections chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux plus jeunes ; cependant, l'expérience est limitée. Le traitement des patients âgés devra être envisagé avec prudence et une attention particulière portée au risque d'infections.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le traitement concomitant avec le méthotrexate, les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antalgiques n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol lors d'une analyse pharmacocinétique de population.

L'association du certolizumab pegol et d'anakinra ou d'abatacept n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

La co-administration de Cimzia et de méthotrexate n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du méthotrexate. Lors de la comparaison entre études, la pharmacocinétique du certolizumab pegol apparaît similaire à celle précédemment observée chez le volontaire sain.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

L'utilisation d'une contraception appropriée doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer. Pour les femmes planifiant une grossesse, la poursuite de la contraception doit être envisagée pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia en raison de son taux d'élimination (voir rubrique 5.2), mais la nécessité d'un traitement chez la femme doit également être prise en compte (voir ci-dessous).

Grossesse

Les données provenant de plus de 500 grossesses exposées à Cimzia avec des issues connues, collectées de manière prospective et incluant plus de 400 grossesses exposées au cours du 1er trimestre n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif de Cimzia. Cependant, l'expérience clinique disponible est trop limitée pour conclure, avec une certitude raisonnable, qu'il n'y a pas de risque accru associé à l'administration de Cimzia pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal, utilisant un anti-TNF α de rat chez le rongeur, n'ont révélé aucun signe évocateur d'une altération de la fertilité ou d'une fœtotoxicité. Cependant, ces données sont insuffisantes au regard d'une toxicité sur la reproduction humaine (voir rubrique 5.3). En raison de son effet inhibiteur sur le TNF α , Cimzia, administré pendant la grossesse, pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né.

Cimzia doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire.

Les études précliniques suggèrent que le taux de transfert placentaire d'un homologue Fab-fragment du certolizumab pegol (sans fragment Fc) est faible ou négligeable (voir rubrique 5.3).

Dans une étude clinique, 16 femmes ont été traitées par certolizumab pegol (200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines) pendant la grossesse. Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol mesurées chez 14 nourrissons à la naissance étaient inférieures à la limite de quantification (*Below the Limit of Quantification [BLQ]*) dans 13 échantillons ; l'un était de 0,042 $\mu\text{g/ml}$ avec un ratio plasma nourrisson/mère à la naissance de 0,09 %. À la Semaine 4 et à la Semaine 8, toutes les concentrations chez les nourrissons étaient BLQ. La signification clinique des faibles concentrations de certolizumab pegol chez les nourrissons est inconnue. Il est recommandé d'attendre au moins 5 mois après la dernière administration de Cimzia chez la mère pendant la grossesse avant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués (par ex. vaccin BCG), à moins que le bénéfice de la vaccination l'emporte clairement sur le risque théorique d'une administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez les nourrissons.

Allaitement

Dans une étude clinique menée chez 17 femmes allaitantes traitées par Cimzia, un transfert minimal de certolizumab pegol du plasma dans le lait maternel a été observé. Le pourcentage de la dose maternelle de certolizumab pegol ayant atteint un nourrisson au cours de 24 heures a été estimée entre 0,04 % à 0,30 %. Par ailleurs, puisque le certolizumab pegol est une protéine qui se dégrade dans le tractus gastro-intestinal après administration orale, une très faible biodisponibilité absolue est attendue chez le nourrisson allaité.

Par conséquent, Cimzia peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Des effets sur la motilité des spermatozoïdes et une tendance à une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés chez des rongeurs mâles, sans effet apparent sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

Lors d'un essai clinique évaluant les effets du certolizumab pegol sur la qualité du sperme, 20 hommes adultes volontaires sains ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 400 mg de certolizumab pegol par voie sous-cutanée ou un placebo. Pendant la période de suivi de 14 semaines, aucun effet du traitement par certolizumab pegol n'a été observé sur la qualité du sperme par rapport au placebo.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cimzia peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses (incluant vertiges, troubles de la vision et fatigue) peuvent survenir après administration de Cimzia (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Polyarthrite rhumatoïde

Cimzia a été étudié chez 4 049 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 92 mois.

Dans les études contrôlées *versus* placebo, les patients traités par Cimzia ont eu une durée d'exposition environ 4 fois supérieure à celle des patients du groupe placebo. Cette différence d'exposition est principalement due aux sorties prématurées d'étude, plus fréquentes chez les patients ayant reçu le placebo. Par ailleurs, les études RA-I et RA-II prévoyaient une sortie obligatoire à la semaine 16 pour les non-répondeurs ; la majorité de ces derniers avait reçu du placebo.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'évènements indésirables au cours des études contrôlées a été de 4,4 % chez les patients traités par Cimzia et de 2,7 % chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été observés dans les classes de systèmes d'organes « Infections et infestations », chez 14,4 % des patients traités par Cimzia et 8,0 % des patients recevant le placebo, « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », chez 8,8 % des patients traités par Cimzia et 7,4 % des patients recevant le placebo et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » chez 7,0 % des patients traités par Cimzia et 2,4 % des patients recevant le placebo.

Spondyloarthrite axiale

Cimzia a été étudié chez 325 patients ayant une spondyloarthrite axiale active (y compris une spondyloarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale non radiographique) dans l'étude clinique AS001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 156 semaines. Cimzia a également été étudié chez 317 patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique dans une étude contrôlée *versus* placebo pendant 52 semaines (AS0006). Dans ces deux études, le profil de tolérance de ces patients a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Rhumatisme psoriasique

Cimzia a été étudié chez 409 patients ayant un rhumatisme psoriasique dans l'étude clinique PsA001 avec une durée maximale de suivi de 4 ans. L'étude comprenait une phase contrôlée *versus* placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et une période d'extension en ouvert de 168 semaines. Le profil de tolérance chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique traités par Cimzia a été cohérent avec le profil de tolérance observé dans la polyarthrite rhumatoïde et lors de l'utilisation antérieure de Cimzia.

Psoriasis en plaques

Cimzia a été étudié chez 1 112 patients ayant un psoriasis dans des études contrôlées et en ouvert avec une durée maximale de 18 mois. Les profils de tolérance de Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines étaient généralement similaires.

Au cours des essais cliniques contrôlés jusqu'à la semaine 16-, la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables graves était de 3,5 % pour Cimzia et de 3,7 % pour le placebo.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables dans les études cliniques contrôlées était de 1,5 % chez les patients traités par Cimzia et de 1,4 % chez les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés jusqu'à la semaine 16 ont été observés dans les classes de système d'organes « Infections et infestations », chez 6,1 % des patients traités par Cimzia et 7 % des patients recevant le placebo, « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », chez 4,1 % des patients traités par Cimzia et 2,3 % des patients recevant le placebo et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », chez 3,5 % des patients traités par Cimzia et 2,8 % des patients recevant le placebo.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables collectés principalement au cours des essais cliniques contrôlés *versus* placebo et des cas rapportés après commercialisation possiblement liés à Cimzia sont listés dans le Tableau 1 ci-dessous, par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)
	Peu fréquent	sepsis (incluant défaillance multiviscérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose miliaire, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions précancéreuses (incluant leucoplasie orale, nævus mélanocytaire), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)
	Rare	tumeur gastro-intestinale, mélanome
	Indéterminée	carcinome à cellules de Merkel*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie)
	Peu fréquent	anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose
	Rare	pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, anomalies morphologiques des globules blancs
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps
	Rare	œdème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux), aggravation des symptômes de dermatomyosite**
Affections endocriniennes	Rare	affections de la thyroïde

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids
	Rare	hémosidérose
Affections psychiatriques	Peu fréquent	anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés)
	Rare	tentative de suicide, délire, altération mentale
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles
	Peu fréquent	neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements
	Rare	convulsion, inflammation des nerfs crâniens, altération de la coordination ou de l'équilibre
	Indéterminée	sclérose en plaques*, syndrome de Guillain-Barré*
Affections oculaires	Peu fréquent	troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	acouphènes, vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations
	Rare	péricardite, bloc auriculo-ventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent	hypertension
	Peu fréquent	hémorragie ou saignement (toute localisation), hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, œdème (incluant œdème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies)
	Rare	accident vasculaire cérébral, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux
	Rare	pneumopathie interstitielle, pneumonie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées
	Peu fréquent	ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée
	Rare	odynophagie, hypermotilité
Affections hépatobiliaires	Fréquent	hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques)
	Peu fréquent	hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie
	Rare	cholélithiasie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption
	Peu fréquent	alopécie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Rare	exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux, syndrome de Stevens-Johnson**, érythème polymorphe**, réactions lichénoïdes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux
	Rare	néphropathie (incluant néphrite)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires
	Rare	troubles de la fonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection
	Peu fréquent	frissons, syndrome pseudo-grippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices
	Rare	fistule (toute localisation)
Investigations	Peu fréquent	élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation
	Rare	hyperuricémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	lésions cutanées, retard à la cicatrisation

* Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF, cependant, leur incidence avec le certolizumab pegol est inconnue.

** Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés peu fréquemment avec Cimzia dans d'autres indications : sténose et obstruction gastro-intestinales, altération de l'état général, avortement spontané et azoospermie.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des cas d'infections a été de 1,03 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 0,92 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires hautes, des infections urinaires, des infections des voies respiratoires basses et des infections à herpès virus (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo, il y a eu plus de nouveaux cas d'infections graves dans les groupes de traitement par Cimzia (0,07 par patient-année ; toutes doses confondues) que dans les groupes placebo (0,02 par patient-année). Les infections graves les plus fréquentes incluaient des pneumonies et des tuberculoses. Les infections graves incluaient également des infections opportunistes invasives (par ex. : pneumocystose, œsophagite fongique, nocardiose et zona disséminé). Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps (voir rubrique 4.4).

Le taux d'incidence des nouveaux cas d'infection dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo dans le psoriasis était de 1,37 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 1,59 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections virales (notamment des infections par le virus de l'herpès). L'incidence des infections graves était de 0,02 par patient-année chez les patients traités par

Cimzia. Aucune infection grave n'a été rapportée chez les patients recevant le placebo. Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

En dehors des carcinomes cutanés non mélanomes, 121 cancers, dont 5 cas de lymphomes, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans la PR au cours desquelles 4 049 patients au total ont été traités, représentant 9 277 patients-année. Le taux d'incidence des lymphomes a été de 0,05 pour 100 patients-année et le taux d'incidence des mélanomes de 0,08 pour 100 patients-année lors des études cliniques de Cimzia dans la polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.4). Un cas de lymphome a également été observé lors de l'étude clinique de phase III dans le rhumatisme psoriasique.

En dehors des cancers de la peau non-mélanomes, 9 cancers, dont 1 cas de lymphome, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans le psoriasis au cours desquelles 1 112 patients au total ont été traités, représentant 1 481 patients-année.

Processus auto-immuns

Au cours des études pivots, parmi les sujets qui étaient AAN négatifs à l'inclusion, 16,7 % de ceux traités par Cimzia et 12,0 % des patients sous placebo sont devenus AAN positifs. Parmi les sujets anticorps anti-ADNdb négatifs à l'inclusion, 2,2 % de ceux traités par Cimzia et 1,0 % des patients sous placebo, sont devenus anticorps anti-ADNdb positifs. Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo et des études d'extension en ouvert dans la polyarthrite rhumatoïde, des cas de syndrome lupique ont été rapportés peu fréquemment. De rares cas de maladies à médiation immunitaire ont été rapportés ; leur imputabilité au traitement par Cimzia n'est pas connue. L'impact du traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas connu.

Réactions au site d'injection

Lors des études cliniques contrôlées *versus* placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, 5,8 % des patients traités par Cimzia ont présenté des réactions au site d'injections telles qu'érythème, prurit, hématome, douleur, gonflement ou ecchymoses contre 4,8 % des patients recevant le placebo. Des douleurs au site d'injection ont été observées chez 1,5 % des patients traités par Cimzia, aucun cas n'ayant nécessité l'arrêt du médicament.

Élévation de la créatine phosphokinase

La fréquence des élévations de la créatine phosphokinase (CPK) était généralement plus importante chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale (axSpA) que chez ceux présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR). La fréquence était augmentée à la fois chez les patients recevant du placebo (2,8 % *vs* 0,4 % dans les populations axSpA et PR, respectivement) et ceux traités par Cimzia (4,7 % *vs* 0,8 % dans les populations axSpA et PR, respectivement). Dans l'étude axSpA, les élévations de CPK ont été de nature transitoire, essentiellement faibles à modérées, sans signification clinique connue et n'ont pas entraîné de sortie d'étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée au cours des études cliniques. Des doses répétées allant jusqu'à 800 mg par voie sous-cutanée et jusqu'à 20 mg/kg par voie intraveineuse ont été administrées. En cas de surdosage, il est recommandé d'instaurer une surveillance étroite des patients à la recherche de réactions ou effets indésirables et de débiter immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), Code ATC : L04AB05

Mécanisme d'action

Cimzia a une affinité élevée pour le TNF α humain auquel il se lie avec une constante de dissociation (Kd) de 90 pmol. Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire clé qui joue un rôle central dans les processus inflammatoires. Cimzia neutralise de manière sélective le TNF α (CI90 de 4 ng/ml pour l'inhibition du TNF α humain dans le test de cytotoxicité *in vitro* sur cellules de fibrosarcome murin L929) mais ne neutralise pas la lymphotoxine α (TNF β).

Il a été montré que Cimzia neutralise le TNF α humain membranaire et soluble de manière dose-dépendante. L'incubation de monocytes humains avec Cimzia a entraîné une inhibition dose-dépendante de la production de TNF α induit par les lipopolysaccharides (LPS) et d'IL1 β .

Cimzia ne contient pas la région du fragment cristallisable (Fc), normalement présente dans un anticorps complet. C'est pourquoi, *in vitro*, il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit, *in vitro*, ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées lors de 2 études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients âgés ≥ 18 ans ayant une polyarthrite rhumatoïde active diagnostiquée selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR), RA-I (RAPID 1) et RA-II (RAPID 2). Les patients avaient ≥ 9 articulations gonflées et douloureuses et ils avaient une PR active depuis au moins 6 mois avant le début de l'étude. Au cours des deux études, Cimzia a été administré par voie sous-cutanée, en association avec le MTX par voie orale, préalablement administré pendant au moins 6 mois et à des doses stables d'au moins 10 mg par semaine pendant 2 mois. Il n'y a aucune expérience de l'administration de Cimzia en association avec des DMARDs autres que le MTX.

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été évaluées chez des patients adultes, naïfs de DMARDs, ayant une PR active lors d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (C-EARLY). Dans cette étude, les patients étaient âgés ≥ 18 ans, avaient ≥ 4 articulations gonflées et ≥ 4 articulations douloureuses et un diagnostic de PR active, modérée à sévère et évolutive depuis moins d'1 an (tel que défini par les critères de classification de l'ACR / *European League Against Rheumatism* [EULAR] de 2010). A l'inclusion, la durée de la maladie depuis le diagnostic était en moyenne de 2,9 mois et les patients étaient naïfs de traitement par DMARDs (y compris MTX). Pour les deux bras Cimzia et placebo, le MTX a été initié à la semaine 0 (10 mg/semaine), augmenté jusqu'à la dose maximale tolérée jusqu'à la semaine 8 (dose autorisée : min 15 mg/semaine, max 25 mg/semaine), et maintenu tout au long de l'étude (la dose moyenne de MTX après la semaine 8 pour les bras placebo et Cimzia était de 22,3 mg/semaine et 21,1 mg/semaine, respectivement).

Tableau 2 Description des essais cliniques

Numéro de l'étude	Nombre de patients	Posologie	Objectifs de l'étude
RA-I (52 semaines)	982	400 mg (Semaines 0, 2, 4) avec MTX 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux. Co-critères principaux d'évaluation : ACR 20 à la semaine 24 et modification du mTSS à la semaine 52 par rapport au score initial
RA-II (24 semaines)	619	400 mg (Semaines 0, 2, 4) avec MTX 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines avec MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux. Critère principal d'évaluation : ACR 20 à la semaine 24.
C-EARLY (jusqu'à la semaine 52)	879	400 mg (Semaines 0, 2, 4) avec MTX 200 mg toutes les 2 semaines avec MTX	Evaluation du traitement des signes et symptômes et de l'inhibition des dommages structuraux chez les patients naïfs de DMARDs. Critère principal d'évaluation : pourcentage de patients en rémission persistante* à la semaine 52

mTSS : score total de Sharp modifié

*La rémission persistante à la semaine 52 est définie par un DAS28(VS) < 2,6 aux Semaines 40 et 52.

Signes et symptômes

Les résultats des études cliniques RA-I et RA-II sont présentés dans le Tableau 3. Des réponses ACR 20 et ACR 50 supérieures de façon statistiquement significative par rapport au placebo ont été obtenues, respectivement, à partir de la semaine 1 et de la semaine 2, dans les deux études cliniques. Les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (RA-I) et 24 (RA-II). Sur les 783 patients initialement randomisés dans RA-I, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase de traitement contrôlée *versus* placebo et sont entrés dans l'étude d'extension en ouvert. Parmi ceux-ci, 427 ont terminé les 2 années de l'étude d'extension en ouvert et ont donc eu une exposition à Cimzia de 148 semaines au total. La réponse ACR 20 à cette échéance était de 91 %. La réduction du DAS28 (VS) par rapport à la valeur initiale a également été significativement plus importante ($p < 0,001$) à la semaine 52 (RA-I) et à la semaine 24 (RA-II) par rapport au placebo, et s'est maintenue jusqu'à 2 ans dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude RA-I.

Tableau 3 Réponse ACR dans les études cliniques RA-I et RA-II

	Etude RA-I Association avec le méthotrexate (24 et 52 semaines)		Etude RA-II Association avec le méthotrexate (24 semaines)	
Réponse	Placebo + MTX N = 199	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 393	Placebo + MTX N = 127	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 246
ACR 20				
Semaine 24	14 %	59 %**	9 %	57 %**
Semaine 52	13 %	53 %**	N/A	N/A
ACR 50				
Semaine 24	8 %	37 %**	3 %	33 %**
Semaine 52	8 %	38 %**	N/A	N/A
ACR 70				
Semaine 24	3 %	21 %**	1 %	16 %*
Semaine 52	4 %	21 %**	N/A	N/A
Réponse clinique majeure ^a	1 %	13 %**		

Cimzia *versus* placebo : *p ≤ 0,01, ** p < 0,001

^a La réponse clinique majeure est définie comme l'obtention d'une réponse ACR 70 lors de chaque évaluation sur une période continue de 6 mois.

Les valeurs de p (test de Wald) sont citées pour la comparaison des traitements en utilisant une régression logistique avec le traitement et la région comme facteurs.

Pourcentage de réponse basé sur le nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles (n) concernant ce critère d'évaluation et cette échéance et qui peut différer de N.

Les critères principaux et secondaires majeurs de l'étude C-EARLY ont été atteints. Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Etude C-EARLY : pourcentage de patients en rémission persistante et en faible activité de la maladie persistante à la semaine 52

Réponse	Placebo+MTX N = 213	Cimzia 200 mg+MTX N = 655
Rémission persistante* (DAS28[VS] < 2,6 aux Semaines 40 et 52)	15,0 %	28,9 %**
Faible activité de la maladie persistante (DAS28[VS] ≤ 3,2 aux Semaines 40 et 52)	28,6 %	43,8 %**

*Critère principal de l'étude C-EARLY (jusqu'à la Semaine 52)

Population totale d'analyse, imputation des non-répondeurs pour les valeurs manquantes.

**Cimzia+MTX *vs* placebo+MTX : p < 0,001

La valeur de p est estimée par un modèle de régression logistique avec le traitement, la région et la durée depuis le diagnostic de PR (≤ 4 mois *vs* > 4 mois) comme variables.

Une diminution plus importante du DAS28(VS) par rapport à l'inclusion a été observée chez les patients du groupe Cimzia+MTX par rapport au groupe placebo+MTX, dès la Semaine 2 et jusqu'à la Semaine 52 (p < 0,001 à chaque visite). Les taux de rémission (DAS28[VS] < 2,6), la faible activité de la maladie (DAS28[VS] ≤ 3,2), les réponses ACR50 et ACR70 à chaque visite ont démontré que le traitement par Cimzia+MTX a permis d'obtenir des réponses plus rapides et plus importantes que le traitement par placebo+MTX. Ces résultats ont été maintenus pendant les 52 semaines de traitement chez des patients naïfs de DMARDs.

Réponse radiographique

Dans l'étude RA-I, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par radiographie et exprimés en termes de modification du mTSS et de ses composantes, le score d'érosion et le score de pincement articulaire, à la Semaine 52 par rapport aux scores initiaux. La progression des signes radiographiques a été significativement moindre chez les patients traités par Cimzia par rapport à ceux recevant le placebo, aux Semaines 24 et 52 (voir tableau 5). Dans le groupe placebo, 52 % des patients n'ont pas présenté de progression radiographique (mTSS \leq 0,0) à la Semaine 52 *versus* 69 % dans le groupe Cimzia 200 mg.

Tableau 5 Modifications sur 12 mois dans l'étude RA-I

	Placebo + MTX N = 199 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX N = 393 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo + MTX Différence moyenne
mTSS			
Semaine 52	2,8 (7,8)	0,4 (5,7)	-2,4
Score d'érosion			
Semaine 52	1,5 (4,3)	0,1 (2,5)	-1,4
Score de pincement articulaire			
Semaine 52	1,4 (5,0)	0,4 (4,2)	-1,0

Les valeurs de p ont été $< 0,001$ à la fois pour le mTSS et pour le score d'érosion et $\leq 0,01$ pour le score de pincement articulaire. Une analyse ANCOVA a été réalisée sur la variation du score par rapport à la valeur initiale pour chaque mesure, avec la région et le traitement comme facteurs et la valeur initiale du score comme covariable.

Sur les 783 patients initialement randomisés dans RA-I, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase de traitement contrôlée *versus* placebo et sont entrés dans la phase d'extension en ouvert. Le maintien de l'inhibition de la progression des dommages structuraux a été démontré dans un sous-groupe de 449 de ces patients qui ont été traités pendant au moins 2 ans par Cimzia (RA-I et étude d'extension en ouvert) et avaient des données évaluables à l'échéance des 2 ans.

Dans C-EARLY, l'inhibition de la progression radiographique a été plus importante dans le bras Cimzia+MTX par rapport au bras placebo+MTX à la Semaine 52 (voir Tableau 6). A la Semaine 52, 49,7 % des patients du groupe placebo+MTX n'ont présenté aucune progression radiographique (variation du mTSS \leq 0,5) *versus* 70,3 % dans le groupe Cimzia+MTX ($p < 0,001$).

Tableau 6 Evolution radiographique à la Semaine 52 dans l'étude C-EARLY

	Placebo +MTX N = 163 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX N = 528 Moyenne (DS)	Cimzia 200 mg + MTX – Placebo +MTX Différence*
mTSS			
Semaine 52	1,8 (4,3)	0,2 (3,2)**	0,978 (-1,005 ; -0,500)
Score d'érosion			
Semaine 52	1,1 (3,0)	0,1 (2,1)**	0,500 (-0,508 ; -0,366)
Score de pincement articulaire			
Semaine 52	0,7 (2,3)	0,1 (1,7)**	0,000 (0,000 ; 0,000)

Population radiographique, extrapolation linéaire.

*Estimateur ponctuel de Hodges-Lehmann et intervalle de confiance asymptotique (Moses) à 95 %

**Cimzia+MTX vs placebo+MTX $p < 0,001$.

La valeur de p a été estimée par analyse ANCOVA avec le traitement, la région et la durée depuis le diagnostic de PR (≤ 4 mois vs > 4 mois) à l'inclusion comme variables et le niveau de la valeur initiale du score comme covariable.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans les études RA-I et RA-II, les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations significatives, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé – indice d'incapacité (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire – Disability Index) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS - Fatigue Assessment Scale), à partir de la Semaine 1 et jusqu'à la fin des études. Dans les deux études cliniques, les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations significativement plus importantes du SF-36, scores résumés des composantes physique et mentale (Physical and Mental Component Summaries) et du score de toutes les dimensions. L'amélioration des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie liée à l'état de santé (HRQoL – health related quality of life) a été maintenue pendant 2 ans dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude RA-I. Les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations statistiquement significatives du Work Productivity Survey (questionnaire de productivité au travail) par rapport au placebo.

Dans l'étude C-EARLY, les patients traités par Cimzia+MTX ont rapporté une amélioration significative de la douleur, évaluée par le PAAP (Patient Assessment of Arthritis Pain), par rapport au placebo+MTX à la Semaine 52, - 48,5 *versus* - 44,0 (moyenne des moindres carrés) ($p < 0,05$).

Etude clinique DoseFlex

L'efficacité et la sécurité de 2 schémas d'administration de Cimzia *versus* placebo (200 mg toutes les 2 semaines et 400 mg toutes les 4 semaines) ont été évaluées lors d'une étude clinique avec une période initiale en ouvert de 18 semaines suivie d'une période randomisée de 16 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active selon les critères de l'ACR et n'ayant pas répondu de manière adéquate au MTX.

Les patients ont reçu une dose de charge de Cimzia 400 mg aux Semaines 0, 2 et 4, suivie de Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines au cours de la période initiale en ouvert. Les répondeurs (réponse ACR 20) à la semaine 16 ont été randomisés à la semaine 18 pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines ou un placebo, en association avec le MTX, pendant 16 semaines supplémentaires (durée totale de l'étude : 34 semaines). Ces 3 groupes étaient bien équilibrés en termes de réponse clinique après la période initiale (ACR 20 : 83-84 % à la semaine 18).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était le taux de répondeurs ACR 20 à la semaine 34. Les résultats à la semaine 34 sont présentés dans le Tableau 7. Les deux schémas d'administration de Cimzia ont montré une réponse clinique prolongée et statistiquement significative par rapport au placebo à la semaine 34. Le critère d'évaluation ACR 20 a été atteint à la fois avec Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et avec Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines.

Tableau 7 Réponse ACR dans l'étude clinique DoseFlex à la semaine 34

Schéma d'administration de la semaine 0 à la semaine 16	Cimzia 400 mg + MTX aux semaines 0, 2 et 4, suivis de Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines		
Schéma d'administration de la semaine 18 à la semaine 34, période randomisée, en double aveugle	Placebo + MTX N = 69	Cimzia 200 mg + MTX toutes les 2 semaines N = 70	Cimzia 400 mg + MTX toutes les 4 semaines N = 69
ACR 20 <i>p</i> *	45 % N/A	67 % 0,009	65 % 0,017
ACR 50 <i>p</i> *	30 % N/A	50 % 0,020	52 % 0,010
ACR 70 <i>p</i> *	16 % N/A	30 % 0,052	38 % 0,005

N/A : Non Applicable

*Les valeurs de *p* (test de Wald) pour la comparaison des traitements entre Cimzia 200 mg *versus* placebo et Cimzia 400 mg *versus* placebo sont estimées en utilisant un modèle de régression logistique avec le traitement comme variable

Spondyloarthrite axiale (sous-populations de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante)

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (AS001), chez 325 patients âgés ≥ 18 ans ayant une spondyloarthrite axiale active de l'adulte depuis au moins 3 mois, définie selon les critères ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) pour les spondyloarthrites axiales. La population totale de patients ayant une spondyloarthrite axiale incluait des sous-populations avec et sans signes radiographiques (spondyloarthrite axiale non radiographique [nr-axSpA]) de spondylarthrite ankylosante (SA) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique). Les patients avaient une maladie active, définie par un score d'activité de la maladie [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] ≥ 4 , un score de douleurs rachidiennes ≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10 et un taux de CRP élevé ou des signes de sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les patients devaient avoir eu une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un AINS. Au total, 16 % des patients avaient été précédemment exposés à un anti-TNF. Les patients ont été traités par une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux bras de traitement) ou par un placebo, suivi(e) de 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines ou de 400 mg de Cimzia toutes les 4 semaines ou d'un placebo. 87,7 % des patients ont reçu des AINS concomitants. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse ASAS20 à la semaine 12.

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 156 semaines. La durée maximale de l'étude était de 204 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle pour la dose et de suivi en ouvert. Un total de 199 sujets (61,2 % des sujets randomisés) a terminé l'étude jusqu'à la Semaine 204.

Principaux résultats d'efficacité

Dans l'étude clinique AS001, la réponse ASAS20 a été obtenue à la semaine 12 chez 58 % des patients traités par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et chez 64 % des patients traités par Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines *versus* 38 % des patients recevant le placebo ($p < 0,01$). Dans l'ensemble de la population, le pourcentage de répondeurs ASAS20 était cliniquement pertinent et significativement plus élevé à chaque visite, de la semaine 1 à la semaine 24 dans les groupes de traitement par Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines *versus* le groupe placebo ($p \leq 0,001$ à chaque visite). Aux semaines 12 et 24, le pourcentage de patients répondeurs ASAS40 a été plus élevé dans les groupes traités par Cimzia que dans le groupe placebo.

Des résultats comparables ont été obtenus dans les sous-populations de patients ayant une spondylarthrite ankylosante et de patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique. Chez la femme, la réponse ASAS20 *versus* placebo n'était statistiquement significative qu'après la semaine 12.

L'amélioration de la réponse ASAS 5/6, de la rémission partielle et du score BASDAI-50 a été statistiquement significative aux Semaines 12 et 24 et elle s'est maintenue jusqu'à la Semaine 48 dans l'ensemble de la population ainsi que dans les sous-populations. Les principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique AS001 sont présentés dans le Tableau 8.

Parmi les patients restant dans l'étude, les améliorations de tous les principaux résultats d'efficacité précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 204 dans la population totale ainsi que dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

Tableau 8 Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique AS001 (pourcentage de patients)

Paramètres	Spondylarthrite ankylosante		Spondyloarthrite axiale non radiographique		Spondyloarthrite axiale Population totale	
	Placebo N = 57	Cimzia tous schémas d'administration ^(a) N = 121	Placebo N = 50	Cimzia tous schémas d'administration ^(a) N = 97	Placebo N = 107	Cimzia tous schémas d'administration ^(a) N = 218
ASAS20^(b,c)						
Semaine 12	37 %	60 %*	40 %	61 %*	38 %	61 %**
Semaine 24	33 %	69 %**	24 %	68 %**	29 %	68 %**
ASAS40^(c,d)						
Semaine 12	19 %	45 %**	16 %	47 %**	18 %	46 %**
Semaine 24	16 %	53 %**	14 %	51 %**	15 %	52 %**
ASAS 5/6^(c,d)						
Semaine 12	9 %	42 %**	8 %	44 %**	8 %	43 %**
Semaine 24	5 %	40 %**	4 %	45 %**	5 %	42 %**
Rémission partielle^(c,d)						
Semaine 12	2 %	20 %**	6 %	29 %**	4 %	24 %**
Semaine 24	7 %	28 %**	10 %	33 %**	9 %	30 %**
BASDAI 50^(c,d)						
Semaine 12	11 %	41 %**	16 %	49 %**	13 %	45 %**
Semaine 24	16 %	49 %**	20 %	57 %**	18 %	52 %**

(a) Cimzia tous schémas d'administration = Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, plus Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, précédé d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

(b) Population randomisée

(c) Les *p* (test de Wald) sont calculés pour la comparaison des traitements en utilisant une régression logistique avec le traitement et la région comme variables

(d) Population totale d'analyse

ND = non disponible

* $p \leq 0,05$, Cimzia *versus* placebo

** $p < 0,001$, Cimzia *versus* placebo

Mobilité rachidienne

La mobilité rachidienne a été évaluée au cours de la période en double aveugle, contrôlée versus placebo à différents moments, incluant l'inclusion, la Semaine 12 et la Semaine 24 au moyen du BASMI. Des différences cliniquement importantes et statistiquement significatives ont été observées à chaque visite chez les patients traités par Cimzia *versus* les patients ayant reçu le placebo. Une tendance à une différence *versus* placebo plus importante dans la sous-population de patients atteints de nr-axSpA que dans celle de patients atteints de SA a été observée ; ceci pourrait être dû aux moindres dommages structuraux chroniques des patients atteints de nr-axSpA.

L'amélioration du score BASMI obtenue à la Semaine 24 a été maintenue jusqu'à la Semaine 204 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique AS001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de leur capacité fonctionnelle évaluée par le BASFI et de la douleur évaluée par les scores de douleurs dorsales totales et nocturnes (échelle numérique). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative par rapport au placebo de la fatigue évaluée par l'item « fatigue » du BASDAI ainsi que de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique de la spondylarthrite ankylosante (ASQoL) et par les scores résumés des composantes

physique et mentale et le score total du SF-36. Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la productivité associée à l'axSpA, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*) par rapport au placebo. Pour les patients restés dans l'étude, les améliorations de tous les résultats précités ont été en grande partie maintenues jusqu'à la Semaine 204.

Inhibition de l'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Dans une sous-étude d'imagerie conduite chez 153 patients, les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à la semaine 12 et exprimés par la variation par rapport à l'inclusion du score SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pour les articulations sacro-iliaques et du score ASSpiMRI-a modifié (score de Berlin) pour le rachis. A la Semaine 12, une inhibition significative des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques ainsi que dans le rachis a été observée dans le groupe de patients traités par Cimzia (toutes doses), dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations de patients atteints de spondylarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale non radiographique.

Parmi les patients restant dans l'étude, qui avaient à la fois des valeurs à l'inclusion et à la semaine 204, l'inhibition des signes d'inflammation dans les articulations sacro-iliaques (n = 72) et dans le rachis (n = 82) a été en grande partie maintenue jusqu'à la Semaine 204 dans l'ensemble de la population de patients atteints de spondyloarthrite axiale comme dans les sous-populations SA et nr-axSpA.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA)

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 52 semaines (AS0006) chez 317 patients âgés ≥ 18 ans et atteints de spondyloarthrite axiale active survenue à l'âge adulte et de douleur dorsale depuis au moins 12 mois. Les patients devaient remplir les critères ASAS pour le diagnostic de nr-axSpA (sans tenir compte des antécédents familiaux et de la bonne réponse aux AINS) et présentaient des signes objectifs d'inflammation indiqués par des taux de protéine C réactive (CRP) supérieurs à la normale et/ou une sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), indiquant une maladie inflammatoire [CRP positive ($>$ LSN) et/ou IRM positive], mais sans signe radiographique définitif de lésions structurelles au niveau des articulations sacro-iliaques. Les patients avaient une maladie active définie par un score BASDAI ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle numérique de 0 à 10. Les patients devaient avoir été intolérants ou avoir présenté une réponse inadéquate à au moins deux AINS. Les patients ont été traités par placebo ou par une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, suivie par 200 mg de Cimzia toutes les 2 semaines. L'utilisation et l'ajustement de la dose du traitement standard (par ex. AINS, DMARD, corticoïdes, analgésiques) étaient autorisés à tout moment. La principale variable d'efficacité était l'amélioration majeure du score d'activité de la spondylarthrite ankylosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement, ASDAS-MI) à la semaine 52. La réponse ASDAS-MI était définie par une réduction du score ASDAS (amélioration) $\geq 2,0$ par rapport à la valeur de référence ou par l'obtention du score le plus faible possible. Le score ASAS 40 était un critère d'évaluation secondaire.

À l'inclusion, 37 % et 41 % des patients présentaient une activité de la maladie élevée (ASDAS $\geq 2,1$, $\leq 3,5$), et 62 % et 58 % des patients avaient une activité de la maladie très élevée (ASDAS $> 3,5$) dans le groupe CIMZIA et le groupe placebo, respectivement.

Réponse clinique

L'étude AS0006, réalisée chez des patients sans signes radiographiques d'inflammation dans les articulations SI, a confirmé l'effet précédemment démontré dans ce sous-groupe dans l'étude AS001. À la semaine 52, une proportion plus importante statistiquement significative de patients traités par Cimzia a obtenu une réponse ASDAS-MI par rapport aux patients traités par placebo. Les patients traités par Cimzia ont également présenté des améliorations par rapport au placebo dans de multiples critères composites de la mesure de l'activité de la spondyloarthrite axiale, y compris la CRP. Aux semaines 12 et 52, les réponses ASAS 40 étaient significativement plus importantes qu'avec le placebo. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Réponses ASDAS-MI et ASAS 40 dans l'étude AS0006 (pourcentage de patients)

Paramètres	Placebo N = 158	Cimzia ^a 200 mg toutes les 2 semaines N = 159
ASDAS-MI Semaine 52	7 %	47 %*
ASAS 40 Semaine 12	11 %	48 %*
Semaine 52	16 %	57 %*

a Cimzia administré toutes les 2 semaines précédé par une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4.

* $p < 0,001$.

Tous les pourcentages reflètent la proportion de patients ayant répondu dans l'ensemble d'analyse complet.

À la semaine 52, le pourcentage de patients obtenant l'inactivité de la maladie au score ASDAS (ASDAS < 1,3) était de 36,4 % pour le groupe Cimzia par rapport à 11,8 % pour le groupe placebo.

À la semaine 52, les patients traités par Cimzia ont montré une amélioration cliniquement significative du score MASES par rapport au groupe placebo (variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion: - 2,4 ; - 0,2, respectivement).

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées lors d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (PsA001), chez 409 patients âgés ≥ 18 ans et présentant un rhumatisme psoriasique actif de l'adulte depuis au moins 6 mois, défini selon les critères CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Les patients présentaient ≥ 3 articulations gonflées et douloureuses et une augmentation des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation. Les patients présentaient également des lésions cutanées de psoriasis actif ou des antécédents documentés de psoriasis et ils étaient en échec à au moins 1 DMARD. Un traitement antérieur par un anti-TNF était autorisé et 20 % des patients avaient été précédemment traités par anti-TNF. Les patients ont reçu une dose de charge de Cimzia 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (dans les deux groupes de traitement) ou un placebo, suivi(e) soit de Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines soit d'un placebo toutes les 2 semaines. Les patients traités de manière concomitante par des AINS ou des DMARDs conventionnels représentaient respectivement 72,6 % et 70,2 % des patients. Les deux critères primaires d'évaluation étaient le pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 à la semaine 12 et la modification du score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. L'efficacité et la tolérance de Cimzia chez les patients ayant un RhPso dont les symptômes prédominants étaient une sacro-iliite ou une spondylarthrite ankylosante n'ont pas été analysées séparément.

La période de l'étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo de 24 semaines a été suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 168 semaines. La durée maximale de l'étude était de 216 semaines. Tous les patients ont reçu Cimzia à la fois dans les périodes en simple aveugle et de suivi en ouvert. Un total de 264 patients (64,5 %) a terminé l'étude jusqu'à la Semaine 216.

Réponse ACR

Les patients traités par Cimzia ont présenté un taux de réponse ACR 20 significativement plus élevé à la semaine 12 et à la semaine 24 par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,001$). Le pourcentage de répondeurs ACR 20 était cliniquement pertinent dans les groupes de traitement Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines par rapport au groupe placebo à chaque visite après l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (valeur nominale de $p \leq 0,001$ à chaque visite). Les patients traités par Cimzia avaient également une amélioration significative des taux de réponse ACR 50 et 70. Aux semaines 12 et 24, une amélioration des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du

rhumatisme psoriasique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses/sensibles, dactylite et enthésite) a été observée chez les patients traités par Cimzia (valeur nominale de $p < 0,01$).

Les principaux résultats d'efficacité de l'essai clinique PsA001 sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 Principaux résultats d'efficacité de l'étude clinique PsA001 (pourcentage de patients)

Réponse	Placebo N = 136	Cimzia ^(a) 200 mg toutes les 2 semaines N = 138	Cimzia ^(b) 400 mg toutes les 4 semaines N = 135
ACR 20			
Semaine 12	24 %	58 %**	52 %**
Semaine 24	24 %	64 %**	56 %**
ACR 50			
Semaine 12	11 %	36 %**	33 %**
Semaine 24	13 %	44 %**	40 %**
ACR 70			
Semaine 12	3 %	25 %**	13 %*
Semaine 24	4 %	28 %**	24 %**
Réponse	Placebo N = 86	Cimzia ^(a) 200 mg toutes les 2 semaines N = 90	Cimzia ^(b) 400 mg toutes les 4 semaines N = 76
PASI 75^(c)			
Semaine 12	14 %	47 %***	47 %***
Semaine 24	15 %	62 %***	61 %***
Semaine 48	N/A	%	%

(a) Administration toutes les 2 semaines, précédée d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

(b) Administration toutes les 4 semaines, précédée d'une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4

(c) Pour les patients ayant un psoriasis ≥ 3 % de la surface corporelle à l'inclusion

* $p < 0,01$, Cimzia *versus* placebo

** $p < 0,001$, Cimzia *versus* placebo

*** $p < 0,001$ (valeur nominale), Cimzia *versus* placebo

Ces résultats concernent la population randomisée. Les différences de pourcentage de patients entre les groupes : Cimzia 200 mg–placebo, Cimzia 400 mg–placebo (et l'IC bilatéral à 95 % et la valeur de p correspondants) sont estimées par le test de Wald bilatéral d'erreur standard asymptotique. Pour les patients en échappement thérapeutique ou ayant des données manquantes, la méthode d'imputation des non-répondeurs (NRI) a été utilisée.

Parmi les 273 patients initialement randomisés pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 237 (86,8 %) recevaient toujours ce traitement à la semaine 48. Parmi les 138 patients randomisés à la Semaine 48 pour recevoir Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 92, 68 et 48 ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement. Parmi les 135 patients randomisés pour recevoir Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, 89, 62 et 41 patients ont obtenu une réponse ACR 20/50/70, respectivement.

Parmi les patients restant dans l'étude, les taux de répondeurs ACR 20, 50 et 70 ont été maintenus jusqu'à la Semaine 216. Ce fut également le cas pour les autres critères de l'activité périphérique (tels que : nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylite et enthésite).

Réponse radiographique

Dans l'étude clinique PsA001, l'inhibition de la progression des dommages structuraux a été évaluée par radiographie et exprimée par la variation du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes,

le score d'érosion (ES) et le score de pincement articulaire (JSN), à la semaine 24, par rapport à l'inclusion. Pour le rhumatisme psoriasique, le mTSS a été modifié par l'ajout des articulations interphalangiennes distales de la main. Le traitement par Cimzia a inhibé la progression radiographique par rapport au placebo à la semaine 24, mesurée par la variation du score mTSS par rapport à l'inclusion (moyennes calculées par la méthode des moindres carrés [\pm ET] des scores de 0,28 [\pm 0,07] dans le groupe placebo *versus* 0,06 [\pm 0,06] dans le groupe Cimzia toutes doses ; $p = 0,007$). L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue dans le groupe Cimzia jusqu'à la Semaine 48 dans la sous-population de patients à risque plus élevé de progression radiographique (patients ayant un mTSS > 6 à l'inclusion). L'inhibition de la progression radiographique a été maintenue jusqu'à la Semaine 216 pour les patients restés dans l'étude.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie

Dans l'étude clinique PsA001, les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative, par rapport au placebo, de leurs capacités fonctionnelles évaluées par le questionnaire d'évaluation de l'état de santé – indice d'incapacité (HAQ-DI – *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), de la douleur évaluée par le PAAP (*Patient Assessment of Arthritis Pain*) et de la fatigue évaluée par l'échelle d'évaluation de la fatigue (FAS – *Fatigue Assessment Scale*). Les patients traités par Cimzia ont rapporté une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé évaluée par l'échelle de qualité de vie spécifique du rhumatisme psoriasique (PsAQoL) et par les scores des composantes physique et mentale (*Physical and Mental Component*) du SF-36, ainsi que de la productivité associée au rhumatisme psoriasique, au travail et au domicile, mesurée par le questionnaire de productivité au travail (*Work Productivity Survey*), par rapport au placebo. Les améliorations de tous les résultats précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 216.

Psoriasis en plaques

L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées dans deux études contrôlées *versus* placebo (CIMPASI-1 et CIMPASI-2) et une étude contrôlée *versus* placebo et *versus* comparateur actif (CIMPACT) chez des patients âgés de ≥ 18 ans ayant du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère depuis au moins 6 mois. Les patients avaient un score PASI (indice d'étendue et de sévérité du psoriasis, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 , une atteinte ≥ 10 % de la surface corporelle (BSA, *Body Surface Area*), un score PGA ≥ 3 (évaluation globale du médecin, *Physician Global Assessment*) et nécessitaient un traitement systémique et/ou une photothérapie et/ou une chimiothérapie. Les patients en échec « primaire » à tout traitement biologique antérieur (défini par l'absence de réponse au cours des 12 premières semaines de traitement) ont été exclus des études de phase III (CIMPASI-1, CIMPASI-2 et CIMPACT). L'efficacité et la tolérance de Cimzia ont été évaluées par rapport à étanercept dans l'étude CIMPACT.

Dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, les co-critères primaires d'efficacité étaient le taux de répondeurs PASI 75 et le pourcentage de patients présentant un score PGA « blanchi » ou « quasiment blanchi » (avec une diminution d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion) à la Semaine 16. Dans l'étude CIMPACT, le critère primaire était le taux de répondeurs PASI 75 à la Semaine 12. Les taux de répondeurs PASI 75 et PGA à la semaine 16 étaient des critères secondaires. Le taux de répondeurs PASI 90 à la Semaine 16 était un critère secondaire dans les 3 études.

234 patients et 227 patients ont été évalués dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, respectivement. Dans les deux études, les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) ou Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines. À la semaine 16, les patients randomisés dans les bras Cimzia et répondeurs PASI 50 ont continué à recevoir Cimzia jusqu'à la Semaine 48 à la même dose randomisée. Les patients qui avaient été initialement randomisés dans le bras placebo et qui avaient obtenu une réponse PASI 50, mais pas une réponse PASI 75 à la Semaine 16 ont reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (avec une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux semaines 16, 18, et 20). Les patients qui présentaient une réponse inadéquate à la Semaine 16 (non-répondeurs PASI 50) étaient éligibles à recevoir Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 48 en ouvert.

559 patients ont été évalués dans l'étude CIMPACT. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de Cimzia de 400 mg aux

semaines 0, 2 et 4) ou Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la Semaine 16, ou étanercept 50 mg deux fois par semaine jusqu'à la Semaine 12. Les patients qui avaient été initialement randomisés dans le bras Cimzia et répondeurs PASI 75 à la semaine 16 ont été de nouveau randomisés en fonction de leur schéma posologique initial. Les patients sous Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ont été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines ou le bras placebo. Les patients sous Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines ont été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou dans le bras placebo. L'étude était en double aveugle contrôlée *versus* placebo jusqu'à la Semaine 48. Tous les sujets non-répondeurs PASI 75 à la semaine 16 ont intégré un bras d'échappement et ont reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines.

Les patients étaient principalement des hommes (64 %) et des Caucasiens (94 %), avec un âge moyen de 45,7 ans (18 à 80 ans) ; parmi ceux-ci, 7,2 % avaient ≥ 65 ans. Parmi les 850 patients randomisés pour recevoir le placebo ou Cimzia dans ces études contrôlées *versus* placebo, 29 % étaient naïfs de traitement systémique antérieur pour le traitement d'un psoriasis. 47 % avaient reçu une photothérapie ou une chimiothérapie antérieure et 30 % avaient reçu un traitement biologique antérieur pour le traitement d'un psoriasis. Parmi ces 850 patients, 14 % avaient reçu au moins un anti-TNF, 13 % avaient reçu un anti-IL-17 et 5 % avaient reçu un anti-IL-12/23. Dix-huit pourcent (18 %) des patients ont rapporté des antécédents de rhumatisme psoriasique à l'inclusion. Le score PASI moyen à l'inclusion était de 20 et variait entre 12 et 69. Le score PGA à l'inclusion était modéré (70 %) à sévère (30 %). La BSA moyenne à l'inclusion était de 25 % et variait entre 10 % et 96 %.

Réponse clinique aux Semaines 16 et 48

Les principaux résultats des études CIMPASI-1 et CIMPASI-2 sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Réponse clinique dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2 à la semaine 16 et à la semaine 48

	Semaine 16			Semaine 48		
CIMPASI-1						
	Placebo N=51	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=95	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=88	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N=95	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=88	
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	4,2 %	47,0 % *	57,9 % *	52,7 %	69,5 %	
PASI 75	6,5 %	66,5 % *	75,8 % *	67,2 %	87,1 %	
PASI 90	0,4 %	35,8 % *	43,6 % *	42,8 %	60,2 %	
CIMPASI-2						
	Placebo N=49	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=91	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=87	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N= 91	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N= 87	
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	2,0 %	66,8 % *	71,6 % *	72,6 %	66,6 %	
PASI 75	11,6 %	81,4 % *	82,6 % *	78,7 %	81,3 %	
PASI 90	4,5 %	52,6 % *	55,4 % *	59,6 %	62,0 %	

^{a)} Cimzia 200 mg administré toutes les 2 semaines précédé d'une dose de charge de 400 mg aux Semaines 0, 2, 4.

^{b)} Échelle PGA de 1 à 5. L'atteinte du critère « blanchi » (0) ou « quasiment blanchi » (1) était définie par l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rose, l'absence d'épaississement de la plaque et une desquamation absente ou minime.

* Cimzia vs placebo : $p < 0,0001$.

Les taux de répondeurs et les valeurs p pour les scores PASI et PGA ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression logistique dans lequel les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation

multiple avec la méthode MCMC. Les sujets ayant échappé ou été sortis de l'étude (sur la base d'une non atteinte de réponse PASI 50) ont été considérés comme des non-répondeurs à la Semaine 48. Les résultats sont issus de l'ensemble randomisé.

Les principaux résultats de l'étude CIMPACT sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Réponse clinique dans l'étude CIMPACT à la semaine 12 et à la semaine 16

	Semaine 12				Semaine 16		
	Placebo N=57	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines ^{a)} N=165	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=167	Étanercept 50 mg 2 fois par semaine N = 170	Placebo N=57	Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines N=165	Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines N=167
PASI 75	5 %	61,3 % ^{*,§}	66,7 % ^{*,§§}	53,3%	3,8 %	68,2 % [*]	74,7 % [*]
PASI 90	0,2 %	31,2 % [*]	34,0 % [*]	27,1%	0,3 %	39,8 % [*]	49,1 % [*]
PGA blanchi ou quasiment blanchi ^{b)}	1,9 %	39,8 % ^{**}	50,3 % [*]	39,2%	3,4 %	48,3 % [*]	58,4 % [*]

^{a)} Cimzia 200 mg administré toutes les 2 semaines précédé d'une dose de charge de 400 mg aux Semaines 0, 2, 4.

^{b)} Échelle PGA de 1 à 5. L'atteinte du critère « blanchi » (0) ou « quasiment blanchi » (1) était définie par l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rose, l'absence d'épaississement de la plaque et une desquamation absente ou minime.

* Cimzia vs placebo : $p < 0,0001$.

§ Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines *versus* étanercept 50 mg deux fois par semaine a démontré une non-infériorité (la différence entre l'étanercept et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines était de 8,0 %, IC à 95% : -2,9, 18,9, avec une marge de non-infériorité préalablement définie de 10 %).

§§ Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines *versus* étanercept 50 mg deux fois par semaine a démontré une supériorité ($p < 0,05$).

** Cimzia vs Placebo $p < 0,001$. Taux de répondeurs et valeurs p basés sur un modèle de régression logistique.

Les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple basée sur la méthode MCMC. Les résultats sont issus de l'ensemble randomisé.

Dans les 3 études, le taux de répondeurs PASI 75 du bras Cimzia était significativement supérieur à celui du bras placebo à partir de la Semaine 4.

Les deux doses de Cimzia ont démontré une efficacité par rapport au placebo, quels que soient l'âge, le sexe, le poids corporel, l'IMC, l'antériorité du psoriasis, les antécédents de traitements systémiques et les antécédents de traitements biologiques.

Maintien de la réponse

Dans une analyse intégrée des études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, parmi les patients qui étaient répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 et qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines ou Cimzia 200 mg une semaine sur 2, les taux de maintien de la réponse à la Semaine 48 étaient de 98,0 % et de 87,5 %, respectivement. Parmi les patients qui présentaient un score PGA blanchi ou quasiment blanchi à la Semaine 16 et qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines ou Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, les taux de maintien de la réponse à la Semaine 48 étaient de 85,9 % et de 84,3 % respectivement. Ces taux de réponse étaient calculés sur un modèle de régression logistique dans lequel les données manquantes ont été imputées à l'aide d'une imputation multiple (méthode MCMC).

Dans l'étude CIMPACT, parmi les répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 qui avaient reçu Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et qui avaient été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la Semaine 48 était supérieur dans les groupes Cimzia à celui du groupe placebo (98,0 %, 80,0 %, et 36,0 %, respectivement). Parmi les répondeurs PASI 75 à la Semaine 16 qui avaient

reçu Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines et qui avaient été de nouveau randomisés dans le bras Cimzia 400 mg toutes les 4 semaines, ou le bras Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, ou le bras placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 48 était également supérieur dans les groupes Cimzia à celui du groupe placebo (88,6 %, 79,5 %, et 45,5 %, respectivement). L'imputation des non-répondeurs a été utilisée pour les données manquantes.

Qualité de vie / Résultats rapportés par les patients

Des améliorations statistiquement significatives à la Semaine 16 (CIMPASI-1 et CIMPASI-2) du DLQI (indice dermatologique de qualité de vie, *Dermatology Life Quality Index*) Cimzia *versus* placebo ont été démontrées par rapport à l'inclusion. Les diminutions moyennes (améliorations) du DLQI par rapport à l'inclusion variaient de -8,9 à -11,1 avec Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, de -9,6 à -10,0 avec Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, *versus* -2,9 à -3,3 pour le placebo à la Semaine 16.

De plus, à la Semaine 16, le traitement par Cimzia était associé à une plus grande proportion de patients ayant obtenu un score DLQI de 0 ou 1 (Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines, 45,5 % et 50,6 % respectivement ; Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, 47,4 % et 46,2 % respectivement, *versus* placebo, 5,9% et 8,2% respectivement).

Les patients traités par Cimzia ont rapporté des améliorations plus importantes par rapport au placebo dans l'échelle HADS-D (échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital - dimension dépressive, *Hospital Anxiety and Depression Scale*).

Les améliorations de tous les résultats précités ont été maintenues jusqu'à la Semaine 48.

Immunogénicité

Polyarthrite rhumatoïde

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion a été de 9,6 % dans les études contrôlées *versus* placebo dans la PR. Environ un tiers des patients anticorps positifs avait des anticorps ayant une activité neutralisante *in vitro*. Les patients traités simultanément par immunosuppresseurs (MTX) ont présenté 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.

Dans deux études à long terme (jusqu'à 5 ans d'exposition), en ouvert, le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion était de 13 % (8,4 % des patients ont présenté des anticorps anti-Cimzia de manière transitoire et 4,7 % supplémentaires de manière persistante). Le pourcentage total de patients ayant des anticorps et une baisse persistante de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 9,1 %. Comme pour les études contrôlées *versus* placebo, la présence d'anticorps a été associée à une réduction de l'efficacité chez certains patients.

Un modèle pharmacodynamique basé sur les données des études de phase III prévoit qu'environ 15 % des patients traités à la posologie recommandée (200 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge) et sans traitement concomitant par MTX, développeront des anticorps à 6 mois. Ce chiffre diminue avec l'augmentation de la dose de MTX associé. Ces données sont cohérentes avec les données observées.

Spondyloarthrite axiale

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion avant la semaine 24 a été de 4,4 % dans l'étude de phase III AS001 contrôlée *versus* placebo chez des patients ayant une spondyloarthrite axiale (sous-populations de spondyloarthrite ankylosante et de spondyloarthrite axiale non radiographique). La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 192 semaines), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois a été de 9,6 % (4,8 % chez lesquels les

anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 4,8 % chez lesquels ils étaient détectés à chaque dosage). Le pourcentage total de patients étant anticorps positifs avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 6,8 %.

Rhumatisme psoriasique

Le pourcentage total de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables à au moins une occasion jusqu'à la semaine 24 a été de 11,7 % dans l'étude de phase III contrôlée *versus* placebo chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique du médicament.

Durant toute la période de l'étude (jusqu'à 4 ans d'exposition), le pourcentage total de patients chez lesquels des anticorps anti-Cimzia ont été détectés au moins une fois a été de 17,3 % (8,7 % chez lesquels les anticorps n'ont pas été détectés à chaque dosage et 8,7 % chez lesquels ils étaient détectés à chaque dosage). Le pourcentage total de patients étant anticorps positifs avec une réduction permanente de la concentration plasmatique du médicament a été estimé à 11,5 %.

Psoriasis en plaques

Dans les études de phase III contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif, les pourcentages de patients ayant des anticorps anti-Cimzia détectables au moins une fois jusqu'à la Semaine 48 étaient de 8,3 % (22/265) et de 19,2 % (54/281) pour Cimzia 400 mg toutes les 2 semaines et Cimzia 200 mg toutes les 2 semaines, respectivement. Dans les études CIMPASI-1 et CIMPASI-2, 60 patients présentaient des anticorps anti-Cimzia, dont 27 étaient évaluable pour les anticorps neutralisants et testés positifs. La formation d'anticorps a été associée à une baisse de la concentration plasmatique en médicament et chez certains patients, à une efficacité réduite.

Pour toutes les indications

Les données ci-dessus reflètent le pourcentage de patients pour lesquels les résultats ont été considérés comme positifs pour les anticorps anti-Cimzia dosés par technique ELISA et elles dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. Par ailleurs, le taux d'anticorps observé lors d'un dosage peut être influencé par plusieurs facteurs, tels que la manipulation de l'échantillon, l'heure du recueil, les traitements concomitants et une maladie sous-jacente. C'est pourquoi, la comparaison du taux d'anticorps anti-Cimzia avec le taux d'anticorps dirigés contre d'autres anti-TNF n'est pas appropriée.

AxSpA non radiographique

Dans l'essai contrôlé *versus* placebo chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, en utilisant une méthode de dosage plus sensible et tolérante au médicament par rapport aux essais précédents, l'incidence globale des patients qui étaient positifs pour les anticorps anti-certolizumab pegol était de 97 % (248/255 patients) après une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Seuls les titres les plus élevés étaient associés à des taux plasmatiques réduits de certolizumab pegol, cependant aucun impact sur l'efficacité n'a été observé. Environ 22 % (54/248) des patients qui étaient positifs pour les anticorps anti-certolizumab pegol à tout moment, présentaient des anticorps qui ont été classés comme neutralisants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol ont généralement été proportionnelles à la dose. La pharmacocinétique observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis correspondait à celle observée chez les sujets sains.

Absorption

Après administration sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales de certolizumab pegol ont été atteintes entre 54 et 171 heures après l'injection. Le certolizumab pegol a une biodisponibilité (F) d'approximativement 80 % (de 76 % à 88 %) après une administration sous-cutanée par rapport à une administration intraveineuse.

Distribution

Le volume apparent de distribution (Vd/F) a été estimé à 8,01 L lors d'une analyse pharmacocinétique de population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et à 4,71 L lors d'une analyse pharmacocinétique de patients atteints de psoriasis en plaques.

Métabolisme et élimination

La PEGylation, fixation de polymères de PEG aux peptides par liaison covalente, retarde l'élimination de ces molécules de la circulation par plusieurs mécanismes incluant une diminution de la clairance rénale, une diminution de la protéolyse et une diminution de l'immunogénicité. Ainsi, le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps qui a été conjugué au PEG afin d'allonger la demi-vie plasmatique d'élimination terminale du fragment Fab' jusqu'à une valeur comparable à celle d'un anticorps complet. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) a été approximativement de 14 jours pour toutes les doses étudiées.

Après administration sous-cutanée, la clairance a été estimée à 21,0 ml/h lors d'une analyse pharmacocinétique de population atteinte de polyarthrite rhumatoïde, avec une variabilité interindividuelle de 30,8 % (CV) et une variabilité intra-individuelle de 22,0 %. La présence d'anticorps anti-certolizumab pegol, évalués par la technique ELISA précédente, a entraîné une augmentation de la clairance d'environ trois fois. Par rapport à une personne de 70 kg, un patient ayant une PR, a une clairance de 29 % inférieure et de 38 % supérieure, respectivement, pour un poids de 40 kg et 120 kg. Après administration sous-cutanée chez les patients atteints de psoriasis, la clairance était de 14 ml/h avec une variabilité inter-individuelle de 22,2 % (CV).

Le fragment Fab' contient des composés protéiques et devrait être dégradé en peptides et en acides aminés par protéolyse. Le composant PEG déconjugué est rapidement éliminé du plasma et est excrété par voie rénale dans une proportion inconnue.

Populations particulières

Insuffisant rénal

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du certolizumab pegol ou de sa fraction PEG. Cependant, une analyse pharmacocinétique de population chez des patients ayant une insuffisance rénale légère n'a pas montré d'effet de la clairance de la créatinine. Les données sont insuffisantes pour recommander des posologies dans l'insuffisance rénale modérée ou sévère. La pharmacocinétique de la fraction PEG du certolizumab pegol devrait dépendre de la fonction rénale mais n'a pas été évaluée chez l'insuffisant rénal.

Insuffisant hépatique

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol.

Patient âgé (≥ 65 ans)

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée chez le patient âgé. Aucun effet de l'âge n'a toutefois été observé lors d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, parmi lesquels 78 (13,2 % de la population) étaient âgés de 65 ans et plus, et dont le plus âgé avait 83 ans. Aucun effet de l'âge n'a été observé lors d'une analyse pharmacocinétique de patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

Sexe

Le sexe n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du certolizumab pegol. La clairance diminuant avec la diminution du poids corporel, les femmes peuvent généralement avoir une exposition systémique au certolizumab pegol légèrement plus élevée.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

D'après les données des essais cliniques de phase II et de phase III menés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne du certolizumab pegol entre deux administrations (C_{moy}) et l'efficacité (définie par le taux de répondeurs ACR 20). La C_{moy} produisant la moitié de la probabilité maximale de réponse ACR 20 (CE50) a été de 17 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95 % : 10-23 $\mu\text{g/ml}$). De même, d'après les données des essais cliniques

de phase III menés chez des patients atteints de psoriasis, une relation exposition/réponse a été établie entre la concentration plasmatique moyenne de certolizumab pegol et le score PASI avec une concentration CE90 de 11,1 µg/ml.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études pivots de sécurité préclinique ont été conduites chez le singe Cynomolgus. Chez le rat et le singe, à des doses supérieures à celles administrées chez l'homme, l'histopathologie a révélé une vacuolisation cellulaire, principalement dans les macrophages, dans un certain nombre de sites (ganglions lymphatiques, sites d'injection, rate, surrénales, utérus, col utérin, plexus choroïde cérébral et cellules épithéliales des plexus choroïdes). Il est vraisemblable que cette observation soit due à la capture cellulaire de la fraction PEG. Les études fonctionnelles in vitro de macrophages humains vacuolisés ont indiqué que toutes les fonctions étudiées étaient conservées. Les études chez le rat ont indiqué que > 90 % du PEG administré étaient éliminés dans les 3 mois suivant l'administration d'une dose unique, l'urine étant la principale voie d'excrétion.

Le certolizumab pegol n'a pas de réactivité croisée avec le TNF de rongeur. C'est pourquoi, les études de toxicologie sur la reproduction ont été réalisées avec un réactif homologue reconnaissant le TNF de rat. L'intérêt de ces données pour l'évaluation du risque humain pourrait être limité. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le bien-être maternel ou la fertilité des femelles, les indices de développement embryon-fœtal, péri- et post-natal chez le rat, en utilisant un fragment Fab' de rongeur anti-TNF α de rat PEGylé (cTN3 PF), après suppression prolongée du TNF α . Chez les rats mâles, une réduction de la motilité des spermatozoïdes et une tendance à la réduction du nombre de spermatozoïdes ont été observées.

Les études de distribution ont démontré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3 PF sont négligeables. Le certolizumab pegol ne se lie pas au récepteur Fc néonatal humain (FcRn). Les données issues d'un modèle humain de transfert placentaire en circuit fermé *ex vivo* suggèrent que le transfert au compartiment fœtal est faible ou négligeable. De plus, des expériences de transcytose médiée par le FcRn dans des cellules transfectées avec le FcRn humain ont mis en évidence un passage négligeable (voir rubrique 4.6).

Les études précliniques n'ont mis en évidence aucun effet mutagène ou clastogène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec certolizumab pegol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Voir également la rubrique 6.4 pour la durée de conservation liée au stockage à température ambiante jusqu'à 25 °C maximum.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les stylos préremplis peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 25 °C) sur une seule période de 10 jours au maximum et à l'abri de la lumière. Au terme de cette période, les stylos préremplis **doivent être utilisés ou jetés.**

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le stylo prérempli (AutoClicks) de un ml contient une seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle), contenant 200 mg de certolizumab pegol. Le protecteur d'aiguille est en caoutchouc styrène-butadiène qui contient un dérivé du latex de caoutchouc naturel (voir rubrique 4.4).

Boîte de 2 stylos préremplis et 2 tampons alcoolisés,
Multipack contenant 6 (3 boîtes de 2) stylos préremplis et 6 (3 packs de 2) tampons alcoolisés,
Multipack contenant 10 (5 boîtes de 2) stylos préremplis et 10 (5 packs de 2) tampons alcoolisés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des instructions détaillées pour la préparation et l'administration de Cimzia en stylo prérempli sont données dans la notice.

Ce médicament est à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/544/005
EU/1/09/544/006
EU/1/09/544/007

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 octobre 2009
Date du dernier renouvellement : 16 mai 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>