

CIMZIA® est la première et la seule biothérapie approuvée en Europe qui offre aux patients l'option d'une dose d'entretien réduite sur tout le spectre de la spondyloarthrite axiale

- Extension des caractéristiques produits européennes pour inclure l'option de réduction de dose dans le traitement des patients adultes souffrant de spondyloarthrite axiale (axSpA), incluant les spondyloarthrites axiales non radiographiques et radiographiques, qui sont en rémission durable après un an de traitement par CIMZIA® (certolizumab pegol)¹, étayée par les résultats de l'étude C-OPTIMISE de phase 3b².
- C-OPTIMISE a montré qu'une fois que les patients axSpA sont en rémission durable, il est possible de bénéficier d'un schéma posologique réduit de CIMZIA sans compromettre l'efficacité clinique².

Paris, France – le 2 septembre 2020 - UCB a annoncé que l'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé la modification du résumé des caractéristiques produit de CIMZIA® (certolizumab pegol) chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale (axSpA) à une dose d'entretien réduite de 200 mg toutes les quatre semaines (Q4S), lorsqu'une rémission durable est obtenue après un an de CIMZIA 200 mg toutes les deux semaines (Q2S) ou 400 mg Q4S¹. Cette modification fait de CIMZIA la seule biothérapie en Europe dont les caractéristiques produit comportent une option de réduction de dose pour tous les patients atteints d'axSpA¹.

La rémission clinique est recommandée comme un objectif thérapeutique majeur dans les recommandations de l'ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*), de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*), du « Treat to Target » de l'axSpA^{3,4}. En outre, des stratégies de maintien de la rémission sont nécessaires pour prévenir la détérioration future de l'état de santé⁵.

La réduction de la dose d'entretien appuie la prise en charge à long terme des patients atteints d'axSpA, lorsqu'une rémission durable de la maladie a été obtenue². Cette approche offre une option supplémentaire qui préserve les avantages cliniques du maintien des patients sous traitement, tout en répondant aux besoins spécifiques des patients, et qui peut optimiser le coût de leur thérapie². L'extension des caractéristiques de CIMZIA en Europe¹ répond à un besoin non satisfait et sous-estimé^{6,7}, en fournissant la première stratégie de réduction de dose approuvée pour les patients atteints d'axSpA qui ont obtenu une rémission durable.

"Les patients atteints d'axSpA présentent généralement les premiers symptômes de la maladie entre 20 et 30 ans et peuvent donc être préoccupés à poursuivre le traitement à vie. La modification des caractéristiques du produit CIMZIA offre désormais aux professionnels de santé une stratégie de réduction de dose approuvée qui peut répondre aux besoins des patients. En outre, la possibilité de réduire la dose d'entretien peut permettre de réduire des coûts, ce qui profite à l'ensemble du système de santé", a déclaré Robert Landewé, MD, PhD, Amsterdam Rheumatology & Clinical Immunology Center, et auteur principal de l'étude C-OPTIMISE.

"C-OPTIMISE est le premier et le seul essai contrôlé randomisé qui compare à la fois la poursuite de la dose d'entretien et la réduction de dose versus placebo dans une large population axSpA. Si l'on ajoute à cela les données cliniques précédentes qui ont montré qu'un traitement précoce d'axSpA avec CIMZIA permet d'obtenir de meilleurs résultats cliniques, les patients axSpA disposent d'une option de traitement qui peut les aider à traiter leurs symptômes à chaque stade de leur maladie : de l'initiation d'une biothérapie, à la rémission et au maintien. L'ensemble de nos études cliniques dans l'axSpA a montré que r-axSpA et nr-axSpA font partie de la même entité pathologique. La rémission est un objectif réaliste si le traitement est instauré précocement et les patients peuvent avoir la possibilité de réduire leur dose une fois qu'ils ont obtenu une rémission durable", a déclaré Emmanuel Caeymaex, Executive Vice President Immunology Solutions and Head of US, UCB.

La modification des caractéristiques du produit par l'EMA est basée sur les données de l'essai de phase 3b C-OPTIMISE chez des patients adultes présentant une axSpA active précoce². A la 48^{ème} semaine de la période d'induction, 43,9 % (323/736) des patients ont obtenu une rémission durable (score d'activité de la spondylarthrite ankylosante (ASDAS) < 1,3 à la semaine 32 ou 36 et 48). Parmi ces patients, 313 ont été randomisés pour recevoir soit la dose d'entretien complète (CIMZIA 200 mg Q2S), soit une dose d'entretien réduite (CIMZIA 200 mg Q4S) ou un placebo². À la 96^{ème} semaine, 84 %, 79 % et 20 % des patients recevant respectivement soit la dose d'entretien complète, soit la dose d'entretien réduite ou le placebo, n'avaient toujours pas de poussée².

Parmi les patients qui ont eu une poussée dans le groupe à dose d'entretien réduite, 60 % ont retrouvé une rémission après 12 semaines de traitement avec la dose d'entretien complète de CIMZIA².

Aucune différence de réponse n'a été observée entre les patients radiographiques axSpA (r-axSpA) et ceux non radiographiques axSpA (nr-axSpA), tant dans la phase d'induction que dans la phase d'entretien². Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé au cours de cette étude comparé aux études précédentes^{1,2}.

Chez les patients ayant obtenu une rémission durable, la réduction de la dose est une option, mais le traitement ne doit pas être interrompu, en raison du risque élevé de poussée².

À propos de la spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA) et de la spondyloarthrite axiale radiographique (r-axSpA)

La spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA) et la spondyloarthrite axiale radiographique (r-axSpA, également connue sous le nom de spondyloarthrite ankylosante ou SA constituent le spectre de la spondyloarthrite axiale, ou axSpA, qui débute généralement chez les patients entre 20 et 30 ans. La nr-axSpA et la r-axSpA partagent une symptomatologie et une charge de morbidité similaires. La r-axSpA se caractérise par une lésion structurelle définitive des articulations sacro-iliaques détectable à radiographie. La nr-axSpA ne présente pas de sacro-iliite radiographique définitive, bien que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permette souvent de mettre en évidence des signes de sacro-iliite active, visibles sous la forme d'une inflammation des articulations sacro-iliaques. La nr-axSpA n'a pas toujours été bien identifiée en raison d'un manque de compréhension de l'histoire de la maladie, de la progression et du pronostic de la maladie, ce qui a entraîné un retard important de diagnostic. En conséquence, la nr-axSpA est souvent mal diagnostiquée et insuffisamment prise en charge.

On estime que la spondyloarthrite axiale touche jusqu'à 1,4 % des adultes^{8,9}. Environ deux tiers des patients atteints de nr-axSpA sont des femmes¹⁰. La spondyloarthrite axiale est souvent négligée chez les femmes, 89 % d'entre elles étant mal diagnostiquées, ce qui entraîne un délai de prise en charge nettement plus long chez les femmes que chez les hommes, en moyenne plus de deux ans. Un sous-diagnostic ou une erreur de diagnostic peut avoir des conséquences à long terme pour les patients atteints d'axSpA¹¹.

À propos de l'étude C-OPTIMISE²

C-OPTIMISE était un essai de phase 3b multicentrique en deux parties chez des patients adultes atteints d'axSpA active précoce (radiographique et non radiographique). Pendant la phase d'induction en ouvert de 48 semaines, les patients ont reçu 200 mg de CIMZIA toutes les 2 semaines (Q2S) avec une dose de charge de 400 mg de CIMZIA aux semaines 0, 2 et 4. À la semaine 48, les patients ayant obtenu une rémission durable ont été randomisés dans une phase d'entretien de 48 semaines, en trois groupes parallèle : soit CIMZIA 200 mg toutes les 2 semaines (dose d'entretien complète), soit CIMZIA 200 mg toutes les 4 semaines (toutes les 4 semaines ; dose d'entretien réduite) ou placebo. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients n'ayant pas eu de poussée (poussée : ASDAS \geq 2,1 lors de deux visites consécutives ou ASDAS > 3,5 à tout moment) pendant la phase d'entretien.

C-OPTIMISE est la première et la seule étude randomisée, interventionnelle et contrôlée par placebo sur l'ensemble du spectre de l'axSpA avec trois bras (dose complète, dose réduite et placebo) qui fournit des preuves solides sur les schémas de dosage pour les professionnels de santé afin de prendre en charge les patients atteints d'axSpA qui ont obtenu une rémission durable avec CIMZIA.

À propos de CIMZIA® dans l'UE/EEE

Dans l'UE, 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.

CIMZIA, en association au méthotrexate (MTX), est également 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.

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

- Spondyloarthrite ankylosante (SA) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique)
Spondyloarthrite 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.

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

CIMZIA® (certolizumab pegol) UE/EEE* Informations importantes sur la sécurité

CIMZIA® a été étudié chez 4 049 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) dans le cadre d'essais contrôlés et ouverts pendant une période allant jusqu'à 92 mois. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (1 à 10 %) lors des essais cliniques sur CIMZIA® et après sa commercialisation étaient des infections virales (incluant le zona, les infections à papillomavirus et la grippe), des infections bactériennes (incluant les abcès), des éruptions cutanées et des céphalées (incluant les migraines), l'asthénie, la leucopénie (incluant lymphopénie, neutropénie), des troubles des éosinophiles, douleur (toutes localisations), pyrexie, anomalies sensorielles, hypertension, prurit (toute localisation), hépatite (incluant une augmentation du taux d'enzymes hépatiques), réactions au point d'injection et nausées. Les effets indésirables graves comprennent la septicémie, les infections opportunistes, la tuberculose (y compris la tuberculose miliaire, disséminée et extrapulmonaire), le zona, les lymphomes, les leucémies, les tumeurs des organes solides, l'œdème angioneurotique, les cardiomyopathies (incluant l'insuffisance cardiaque), coronaropathies ischémiques, pancytopénie, hypercoagulation (incluant la thrombophlébite, et l'embolie pulmonaire), accident vasculaire cérébral, vascularité, hépatite, hépatopathie (incluant la cirrhose) et insuffisance rénale, néphropathie (incluant la néphrite). 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.

CIMZIA® a été initialement étudié chez 325 patients atteints de spondylarthrite axiale active (axSpA) dans le cadre d'une étude clinique d'une durée maximale de 4 ans comprenant une phase contrôlée versus placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 156 semaines. CIMZIA® a ensuite été étudié chez 317 patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique dans le cadre d'une étude contrôlée versus placebo de 52 semaines (AS0006).

CIMZIA® a été étudié chez 409 patients atteints de rhumatisme psoriasique dans le cadre d'une étude clinique d'une durée maximale de 4 ans comprenant une phase contrôlée versus placebo de 24 semaines suivie d'une période de 24 semaines en simple aveugle pour la dose et d'une période d'extension en ouvert de 168 semaines.

Le profil de tolérance pour les patients atteints d'axSpA et de rhumatisme psoriasique traités avec CIMZIA® était cohérent avec le profil de tolérance observé dans la PR et lors de l'utilisation antérieure de CIMZIA®.

CIMZIA® a été étudié chez 1112 patients atteints de psoriasis dans des études contrôlées et en ouvert avec une durée maximale de suivi de 3 ans. Au cours du programme de phase III, les périodes initiale et d'entretien ont été suivies d'une période de traitement en ouvert de 96 semaines. Le profil de tolérance à long terme de CIMZIA® 400 mg toutes les 2 semaines et de CIMZIA® 200 mg toutes les 2 semaines était généralement similaire et cohérent à celui observé dans les études antérieures.

CIMZIA® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, une tuberculose évolutive ou d'autres infections sévères telles que la sepsis ou les infections opportunistes, et une insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Des infections graves incluant sepsis, tuberculose et infections opportunistes (par exemple histoplasmosse, nocardiose, candidose) ont été rapportées chez des patients recevant CIMZIA®. Certains de ces événements ont eu une issue fatale. Avant l'initiation du traitement par CIMZIA®, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (latente). Si une tuberculose active est diagnostiquée avant ou pendant le traitement, CIMZIA® ne doit pas être initié ou doit être interrompu. Si une tuberculose latente est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté doit être mis en œuvre avant de commencer le traitement par CIMZIA®.

Une réactivation de l'hépatite B s'est produite chez des patients recevant un antagoniste du TNF, dont CIMZIA®, qui sont des porteurs chroniques du virus (c'est-à-dire positifs à l'antigène de surface). Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients doivent subir un test de dépistage de l'infection par le VHB avant d'initier un traitement par CIMZIA®.

Les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement avec CIMZIA® doivent être étroitement surveillés et, en cas de réactivation du VHB, il convient d'arrêter le traitement avec CIMZIA® et de commencer un traitement antiviral efficace associé à un traitement complémentaire adapté.

Les anti-TNF, y compris CIMZIA[®], peuvent augmenter le risque d'apparition ou d'exacerbation de symptômes cliniques et/ou de preuves radiographiques d'une maladie démyélinisante, incluant la sclérose en plaques ; la formation d'auto-anticorps et, peu fréquemment, le développement de symptômes évocateurs d'un syndrome lupique, de réactions d'hypersensibilité graves. Si un patient développe l'une de ces réactions indésirables, il convient d'arrêter CIMZIA[®] et de mettre en place un traitement approprié.

Dans l'état actuel des connaissances, un risque possible de développement de lymphomes, de leucémies ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités par un anti-TNF ne peut être exclu. De rares cas de troubles neurologiques, notamment des crises convulsives, des névrites et des neuropathies périphériques, ont été rapportés chez des patients traités par CIMZIA[®].

Des effets indésirables du système hématologique, y compris une cytopénie médicalement significative, ont été rapportés avec CIMZIA[®]. Il doit être conseillé à tous les patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes évocateurs de troubles sanguins ou d'infection (par exemple, fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) pendant leur traitement par CIMZIA[®]. L'arrêt du traitement par CIMZIA[®] doit être envisagé chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives confirmées.

L'utilisation de CIMZIA[®] en association avec l'anakinra ou l'abatacept n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'infections graves. En l'absence de données disponibles, CIMZIA[®] ne doit pas être administré en même temps que des vaccins vivants. La demi-vie de 14 jours de CIMZIA[®] doit être prise en considération si une intervention chirurgicale est programmée. Un patient qui doit subir une intervention chirurgicale sous CIMZIA[®] doit être étroitement surveillé afin de détecter toutes infections.

Veillez consulter le résumé des caractéristiques du produit pour plus d'information sur les autres effets secondaires, le profil de sécurité complet et les informations relatives à la prescription.

Date de révision du RCP européen : Juillet 2020.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-productinformation_en.pdf

CIMZIA[®] est une marque déposée par UCB.

A propos d'UCB

UCB, Bruxelles, Belgique (www.ucb.com) est une société biopharmaceutique mondiale qui se consacre à la recherche et au développement de médicaments innovants et de solutions permettant de transformer la vie de personnes atteintes de maladies graves en immunologie ou en neurologie. Employant plus de 7 600 personnes réparties dans environ 40 pays, UCB a généré un chiffre d'affaires de 4,9 milliards d'euros en 2019. UCB est cotée le marché Euronext Bruxelles.

Suivez-nous sur Twitter: @ UCB_news

Références

- ¹ European Medicines Agency (EMA). Certolizumab pegol summary of product characteristics, July 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_en.pdf. Last accessed: August 2020.
- ² Landewé R, Van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of Clinical Remission in Early Axial Spondyloarthritis Following Certolizumab Pegol Dose Reduction. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:920-928.
- ³ Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978–991.
- ⁴ Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3–17.
- ⁵ Landewé R, Van der Heijde D, Dougados M, et al. Induction of Sustained Clinical Remission in Early Axial Spondyloarthritis Following Certolizumab Pegol Treatment: 48-Week Outcomes from C-OPTIMISE. *Rheumatol Ther.* 2020; <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00214-7>.
- ⁶ Wallis D, Holmes C, Holroyd C, et al. Dose reduction of biological therapies for inflammatory rheumatic diseases: what do patients think? *Scand J Rheumatol.* 2018;00:1-2.
- ⁷ UCB. Data on file (Qualitative survey, October 2019).
- ⁸ Reveille JD, Witter JP and Weisman MH. Prevalence of Axial Spondylarthritis in the United States: Estimates From a Cross-Sectional Survey. *Arthritis Care Res.* 2012;64(6):905-10.
- ⁹ Hamilton L, Macgregor A, Toms A, et al. The prevalence of axial spondyloarthritis in the UK: a cross-sectional cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;21(16):392.
- ¹⁰ Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis: What Are the Similarities and Differences? *RMD Open.* 2015;1(suppl 1):e00005321.
- ¹¹ Feldtkeller E, Bruckel J and Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(4):239-247.