



European Medicines Agency

London, 19. März 2008
Ref.-Dok. EMEA/224480/2008

**FRAGEN UND ANTWORTEN ZU DER EMPFOHLENEN VERSAGUNG DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
CIMZIA**

Internationaler Freiname (INN): *Certolizumab pegol*

Am 15. November 2007 nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten an, in dem die Versagung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels CIMZIA 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, das zur Behandlung von schwerem aktivem Morbus Crohn eingesetzt werden sollte, empfohlen wurde. Die Genehmigung wurde von dem Unternehmen UCB Pharma SA beantragt.

Der Antragsteller ersuchte um eine Überprüfung des Gutachtens. Nach Abwägung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten und bestätigte am 19. März 2008 die Empfehlung der Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Was ist CIMZIA?

CIMZIA ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, die unter die Haut gespritzt wird. Es enthält den Wirkstoff Certolizumab pegol.

Wofür sollte CIMZIA angewendet werden?

CIMZIA sollte zur Behandlung von schwerem aktivem Morbus Crohn (eine Krankheit, die eine Entzündung des Verdauungstraktes auslöst) angewendet werden. Es sollte bei Patienten angewendet werden, die auf einen vollständigen und angemessenen Behandlungszyklus mit einem Kortikosteroid oder Immunsuppressivum (Arzneimittel, das die Aktivität des Immunsystems reduziert) nicht angesprochen hatten oder diese Behandlungen nicht vertragen.

Wie soll CIMZIA wirken?

Der Wirkstoff in CIMZIA, Certolizumab pegol, ist ein Immunsuppressivum. Es enthält Certolizumab, das Bestandteil eines monoklonalen Antikörpers ist. Ein monoklonaler Antikörper ist ein Antikörper (eine Proteinart), der entwickelt wurde, um eine bestimmte Struktur (ein so genanntes Antigen) im Körper zu erkennen und daran zu binden. Certolizumab wurde so konzipiert, dass es an einen chemischen Botenstoff im Körper, den so genannten Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha), bindet. Dieser Botenstoff ist an der Entstehung von Entzündungen beteiligt und findet sich in großen Mengen bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn. Certolizumab sollte durch die Blockierung von TNF-alpha die Entzündung und andere Symptome der Krankheit verbessern. Certolizumab in CIMZIA wurde „pegyliert“ (d. h. mit der chemischen Substanz Polyethylenglykol beschichtet). Dadurch wird die Substanz langsamer vom Körper abgebaut, und das Arzneimittel muss somit seltener verabreicht werden.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von CIMZIA wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Die Wirksamkeit von CIMZIA als Zusatzarzneimittel zur bestehenden Behandlung wurde in zwei Hauptstudien an erwachsenen Patienten mit mäßigem bis schwerem Morbus Crohn mit der Wirksamkeit von Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen.

In der ersten Studie wurde die Verringerung der Symptome während der „Induktionstherapie“ bei 660 Patienten untersucht, die CIMZIA vorher nicht erhalten hatten. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war der Anteil der Patienten, deren Symptome sich nach sechs bzw. 26 Wochen verbessert hatten oder verschwunden waren.

In der zweiten Studie wurde die Aufrechterhaltung der Wirkungen des Arzneimittels bei 428 Patienten untersucht, die auf einen anfänglichen sechswöchigen Behandlungszyklus mit CIMZIA ansprachen. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war der Anteil der Patienten, die nach 26 Wochen noch immer auf die Behandlung ansprachen.

Was waren die wesentlichen Bedenken, die den CHMP zu der Empfehlung veranlasst haben, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen?

Im November 2007 hatte der CHMP Bedenken, dass der Nutzen von CIMZIA nicht hinreichend nachgewiesen wurde. In der Studie der Induktionstherapie zeigte CIMZIA lediglich eine unbedeutende und zu geringe Wirksamkeit, als dass sie für Patienten relevant wäre. Zudem dauerte die Studie zur Erhaltungstherapie nicht lange genug, um aussagekräftige Informationen über die langfristigen Wirkungen des Arzneimittels zu erhalten.

Der Ausschuss hatte auch Bedenken bezüglich der Sicherheit von CIMZIA: Obwohl diese mit der Sicherheit anderer Arzneimittel der gleichen Klasse vergleichbar ist, gab es gewisse Bedenken hinsichtlich eines möglichen größeren Risikos von Blutungen bei Patienten, die CIMZIA erhalten. Darüber hinaus hatte der Ausschuss dahingehend Bedenken, dass das Unternehmen seine Fähigkeit, die Qualität des Arzneimittels in annehmbarem Umfang zu überwachen, nicht nachgewiesen hatte. Nach der Überprüfung im März 2008 nahm der CHMP seine Bedenken bezüglich der Überwachung der Qualität des Arzneimittels zurück. Er nahm auch seine Bedenken bezüglich des möglichen größeren Risikos von Blutungen zurück, hielt aber seine allgemeinen Bedenken zur Sicherheit von CIMZIA aufrecht. Die anderen Bedenken blieben bestehen. Deshalb war CHMP zu diesem Zeitpunkt der Ansicht, dass die Vorteile von CIMZIA bei der Behandlung von schwerem aktivem Morbus Crohn gegenüber den Risiken nicht überwiegen. Daher empfahl der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von CIMZIA zu versagen.

Welche Konsequenzen hat die Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit CIMZIA teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass die Entscheidung keine Konsequenzen für Patienten hat, die derzeit an klinischen Studien oder „Compassionate-Use“-Programmen mit CIMZIA teilnehmen. Sollten Sie an einer klinischen Studie oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.