



Londres, le 19 mars 2008
Réf. doc. EMEA/224485/2008

**QUESTIONS ET RÉPONSES SUR LA RECOMMANDATION DE REFUS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
concernant
CIMZIA**

Dénomination commune internationale (DCI): *certolizumab pegol*

Le 15 novembre 2007, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif et recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament CIMZIA 200 mg, sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable, destiné au traitement de la forme sévère et active de la maladie de Crohn. La société qui a demandé l'autorisation est UCB Pharma SA.

Le demandeur a sollicité un nouvel examen de l'avis. Après avoir passé en revue les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis initial et a confirmé la recommandation de refus de l'autorisation de mise sur le marché, le 19 mars 2008.

Qu'est-ce que CIMZIA ?

CIMZIA est composé d'une poudre et d'un solvant destinés à constituer une solution à injecter sous la peau. Il contient un principe actif appelé certolizumab pegol.

Dans quel cas CIMZIA devait-il être utilisé?

CIMZIA devait être utilisé pour traiter la forme sévère et active de la maladie de Crohn (qui provoque l'inflammation du tube digestif). Il devait être utilisé chez les patients qui n'avaient pas répondu à une thérapie complète et appropriée par corticostéroïde ou un médicament immunosupresseur (un médicament réduisant l'activité du système immunitaire) ou qui ne supportent pas ces thérapies.

Comment CIMZIA devait-il agir?

Le principe actif de CIMZIA, certolizumab pegol, est un médicament immunosupresseur. Il comprend le certolizumab, qui fait partie d'un anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est un anticorps (un type de protéine) qui a été conçu pour reconnaître une structure spécifique présente dans l'organisme (appelée antigène) et s'y fixer. Le certolizumab a été conçu pour se lier à un messenger chimique dans l'organisme appelé facteur de nécrose tumorale alpha (FNT-alpha). Ce messenger est l'une des causes de l'inflammation et est présent à des niveaux élevés chez les patients atteints de la forme active de la maladie de Crohn. En bloquant FNT-alpha, certolizumab devait améliorer l'inflammation et d'autres symptômes de la maladie.

Dans CIMZIA, certolizumab a été « pégylé » (conjugué avec une substance appelée polyéthylène glycol). De cette façon, le médicament est moins rapidement éliminé par l'organisme, ce qui permet de l'administrer moins souvent.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

Les effets de CIMZIA ont d'abord été testés chez des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme.

L'efficacité de l'ajout de CIMZIA au traitement existant a été comparée à celle du placebo (traitement fictif) dans deux études principales impliquant des adultes atteints de la forme modérée à sévère de la maladie de Crohn.

La première étude a examiné la réduction des symptômes au cours du «traitement d'induction» chez les 660 patients qui n'avaient pas été sous CIMZIA auparavant. La principale mesure d'efficacité était

la proportion des patients dont les symptômes s'étaient améliorés ou avaient disparu après six et vingt-six semaines.

La deuxième étude a examiné le maintien des effets du médicament chez 428 patients qui avaient répondu à un premier traitement de six semaines avec CIMZIA. La principale mesure de l'efficacité était la proportion de patients répondant toujours au traitement après 26 semaines.

Quelles étaient les principales réserves ayant conduit au refus de l'autorisation de mise sur le marché par le CHMP ?

En novembre 2007, le CHMP était préoccupé par le manque de preuves démontrant le bénéfice de CIMZIA. L'étude réalisée dans le cadre du traitement d'induction indique que CIMZIA n'a démontré qu'une efficacité marginale, trop faible pour être pertinente pour les patients. En outre, l'étude réalisée dans le cadre du traitement d'entretien n'a pas duré suffisamment longtemps pour aboutir à des informations éloquentes sur les effets à long terme du médicament.

Le comité a également émis des réserves quant à la sécurité de CIMZIA: bien qu'il soit généralement comparable, en termes de sécurité, avec d'autres médicaments de la même classe, les réserves du comité étaient également liées au risque éventuellement accru de saignement chez les patients sous CIMZIA. De plus, le comité a estimé que la société n'avait pas suffisamment démontré sa capacité à assurer le suivi de la qualité du médicament à un degré acceptable.

En mars 2008, suite à un nouvel examen, le CHMP a renoncé à ses réserves en ce qui concerne la capacité à assurer le suivi de la qualité du médicament. Il y a également renoncé en ce qui concerne l'éventuel risque accru de saignement, mais a maintenu ses réserves par rapport à la sécurité de CIMZIA en général. Il a maintenu le restant de ses réserves. C'est pourquoi, à ce stade, le CHMP a été d'avis que les bénéfices de CIMZIA dans le traitement de la forme sévère et active de la maladie de Crohn ne sont pas supérieurs à ses risques. Il a donc recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour CIMZIA.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation empathique de CIMZIA?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement impliqués dans des essais cliniques ou des programmes d'utilisation empathique de CIMZIA. Si vous participez actuellement à un essai clinique ou à un programme d'utilisation empathique et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous a prescrit le traitement.