



European Medicines Agency

Londra, 19 marzo 2008
Doc. rif. EMEA/224466/2008

**DOMANDE E RISPOSTE IN MERITO ALLA RACCOMANDAZIONE DI RIFIUTO
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
per
CIMZIA**

Denominazione comune internazionale (DCI): *certolizumab pegol*

Il 15 novembre 2007 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale CIMZIA 200 mg polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione, destinato al trattamento del morbo di Crohn grave in fase attiva. La ditta che ha presentato la richiesta di autorizzazione è la UCB Pharma SA.

Il richiedente ha chiesto un riesame del parere. Dopo avere analizzato i motivi della richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale ed ha confermato la raccomandazione del rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 19 marzo 2008.

Che cos'è CIMZIA?

CIMZIA è costituito da una polvere e un solvente da miscelare per ottenere una soluzione iniettabile sotto la pelle. Contiene il principio attivo certolizumab pegol.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato CIMZIA?

CIMZIA avrebbe dovuto essere usato per la cura del morbo di Crohn grave in fase attiva (malattia che provoca l'infiammazione dell'apparato digerente). Avrebbe dovuto essere somministrato a pazienti che non hanno risposto ad un adeguato ciclo completo di terapia con un corticosteroide o un immunosoppressore (medicinale che riduce l'attività del sistema immunitario) o che non possono essere sottoposti a questa terapia.

Come avrebbe agito CIMZIA?

Il principio attivo di CIMZIA, il certolizumab pegol, è un immunosoppressore. Contiene certolizumab, che è un frammento di un anticorpo monoclonale. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di proteina) concepito per riconoscere e legarsi a una struttura specifica (l'antigene) presente nell'organismo. Certolizumab è stato concepito per legarsi a un messaggero chimico presente nell'organismo e denominato fattore alfa di necrosi tumorale (TNF-alfa). Questo messaggero contribuisce a causare infiammazione e si trova in concentrazioni elevate nei pazienti affetti da morbo di Crohn in fase attiva. Inibendo l'azione del TNF-alfa, il certolizumab avrebbe dovuto migliorare l'infiammazione e gli altri sintomi della malattia.

In CIMZIA, il certolizumab è stato "pegilato" (ossia combinato con una sostanza chimica chiamata polietilene glicole), il che diminuisce il tasso di eliminazione della sostanza dall'organismo e permette di somministrare meno spesso il farmaco.

Qual è la documentazione presentata dalla ditta al CHMP a sostegno della domanda?

Gli effetti di CIMZIA sono stati analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati nell'uomo. L'efficacia dell'aggiunta di CIMZIA ad un trattamento esistente è stata comparata con quella di un placebo (trattamento fittizio) in due studi principali su adulti con morbo di Crohn da moderato a grave. Nel primo studio è stata esaminata la riduzione dei sintomi durante il "trattamento d'induzione" in 660 pazienti cui non era stato somministrato CIMZIA in precedenza. La misura principale dell'efficacia era la percentuale di pazienti i cui sintomi erano migliorati o scomparsi dopo 6 e 26 settimane.

Nel secondo studio è stato esaminato il mantenimento degli effetti del medicinale in 428 pazienti che avevano risposto ad un ciclo iniziale di sei settimane di CIMZIA. La misura principale dell'efficacia era la percentuale di pazienti che rispondevano ancora al trattamento dopo 26 settimane.

Quali sono i principali motivi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

Nel novembre 2007 il CHMP si era dimostrato perplesso circa la prova dei benefici di CIMZIA. Nello studio del trattamento d'induzione CIMZIA ha mostrato un'efficacia soltanto marginale, troppo piccola per interessare i pazienti. Inoltre, lo studio del trattamento di mantenimento non è durato abbastanza a lungo per dare informazioni significative sugli effetti a lungo termine del farmaco. Il comitato nutriveva perplessità anche in merito alla sicurezza di CIMZIA: sebbene questa fosse generalmente comparabile alla sicurezza di altri farmaci della stessa classe, sussistevano dubbi circa un possibile aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti trattati con CIMZIA. Il comitato riteneva anche che la ditta non avesse dimostrato di essere in grado di monitorare la qualità del medicinale in modo accettabile.

Nel marzo 2008, a seguito del riesame, il CHMP ha tolto la riserva relativa alla capacità di monitorare la qualità del medicinale e quella relativa al possibile aumento del rischio di sanguinamento, pur mantenendo una preoccupazione generale in merito alla sicurezza di CIMZIA. Le altre perplessità rimanevano invariate. Pertanto, a quella data, il CHMP era del parere che i benefici di CIMZIA nel trattamento del morbo di Crohn grave in fase attiva non fossero superiori ai suoi rischi. Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per CIMZIA.

Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con CIMZIA?

La ditta ha informato il CHMP che non vi saranno conseguenze per i pazienti attualmente inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con CIMZIA. Le persone inserite in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul loro trattamento sono pregate di consultare il medico curante.