



European Medicines Agency

Londen, 19 maart 2008  
Doc. ref. EMEA/224470/2008

**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE DE AANBEVELING TOT WEIGERING VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN  
van  
CIMZIA**

Algemene internationale benaming (INN): *certolizumab pegol*

Op 15 november 2007 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit en gaf het de aanbeveling een vergunning te weigeren voor het in de handel brengen van het geneesmiddel CIMZIA 200 mg poeder en oplossing voor injectie voor de behandeling van ernstige actieve ziekte van Crohn. De firma die de aanvraag indiende is UCB Pharma SA.

De aanvrager vroeg om een heronderzoek van het advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben overwogen, onderzocht het CHMP het oorspronkelijke advies opnieuw en bevestigde op 19 maart 2008 de aanbeveling tot weigering van de handelsvergunning.

**Wat is CIMZIA?**

CIMZIA is een poeder en oplosmiddel die worden gemengd tot een oplossing voor injectie onder de huid. Het bevat de werkzame stof certolizumab pegol.

**Voor welke behandeling was CIMZIA bedoeld?**

CIMZIA zou een behandeling vormen voor ernstige actieve ziekte van Crohn (een aandoening die ontsteking van het maagdarmkanaal veroorzaakt). Het zou moeten worden voorgeschreven aan patiënten die niet hadden gereageerd op een volledige en adequate kuur met een corticosteroïde of een immunosuppressivum (een middel dat de werking van het afweermechanisme onderdrukt) of die dergelijke behandelingen niet kunnen krijgen.

**Hoe werd verwacht dat CIMZIA zou werken?**

Certolizumab pegol, de werkzame stof in CIMZIA, is een middel dat de werking van het afweermechanisme onderdrukt. Het bevat certolizumab, dat deel uitmaakt van een monoklonaal antilichaam. Dat is een antilichaam (een type eiwit) dat dankzij zijn speciale vorm een specifieke structuur (een antigeen) in het lichaam herkent en zich hieraan bindt. Certolizumab hecht zich aan een chemische boodschapper in het lichaam, de zogenaamde tumornecrosefactor-alfa (TNF-alfa). Deze boodschapper is betrokken bij de ontstekingsreacties en wordt in grote aantallen aangetroffen bij patiënten met actieve ziekte van Crohn. Door TNF-alfa te blokkeren zou certolizumab de ontstekingen en andere symptomen van de ziekte moeten verlichten.

In CIMZIA is certolizumab 'gepegyleerd' (gehecht aan de chemische stof polyethyleenglycol). Hierdoor wordt de stof minder snel uit het lichaam verwijderd, zodat het geneesmiddel minder vaak hoeft te worden toegediend.

**Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag bij het CHMP?**

De werking van CIMZIA werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

In twee hoofdstudies onder volwassenen met matige tot ernstige ziekte van Crohn werd de werkzaamheid van CIMZIA als toevoeging aan een bestaande behandeling vergeleken met een placebo (schijnbehandeling).

De eerste studie onderzocht de vermindering van de symptomen tijdens de eerste behandeling van 660 patiënten die nog niet eerder CIMZIA hadden gekregen. De belangrijkste maatstaf voor de

werkzaamheid was het percentage patiënten bij wie de symptomen na 6 tot 26 weken verbeterden of verdwenen.

Het tweede onderzoek keek in hoeverre de effecten van het geneesmiddel aanhielden bij 428 patiënten die op een eerste CIMZIA-kuur van zes weken hadden gereageerd. Hier was de belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid het percentage patiënten dat na 26 weken nog altijd reageerde op de behandeling.

#### **Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de handelsvergunning?**

In november 2007 vreesde het CHMP dat het nut van CIMZIA onvoldoende zou kunnen worden aangetoond. In het onderzoek naar de initiële behandeling met CIMZIA toonde het middel slechts marginale werkzaamheid, wat voor patiënten van te geringe relevantie zou zijn. Bovendien duurde het onderzoek naar de onderhoudsbehandeling niet lang genoeg om betekenisvolle informatie over de effecten van het geneesmiddel op lange termijn op te leveren.

Het Comité was ook bezorgd over de veiligheid van CIMZIA: hoewel deze over het algemeen vergelijkbaar was met de veiligheid van andere geneesmiddelen in dezelfde klasse, maakte het Comité zich toch enige zorgen over een mogelijk vergroot risico van bloedingen bij patiënten die CIMZIA kregen toegediend. Voorts vond het Comité het vreemd dat de firma niet had aangetoond in staat te zijn op een aanvaardbaar niveau toe te zien op de kwaliteit van het geneesmiddel.

In maart 2008 liet het CHMP na de herbeoordeling zijn zorgen vallen ten aanzien van het vermogen van de firma om toe te zien op de kwaliteit van het geneesmiddel. Dit gold ook voor het potentieel hogere risico van bloedingen. Toch bleef het Comité zich zorgen maken over de veiligheid van CIMZIA in het algemeen. De overige zorgen bleven bestaan. Daarom was het CHMP op dat moment van mening dat de voordelen van CIMZIA bij de behandeling van ernstige actieve ziekte van Crohn niet opwogen tegen de risico's. Het CHMP gaf dan ook het advies de vergunning voor het in de handel brengen van CIMZIA te weigeren.

#### **Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met CIMZIA of die dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?**

De firma heeft het CHMP laten weten dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met CIMZIA en evenmin voor patiënten die CIMZIA met speciale toestemming krijgen toegediend. Indien u deelneemt aan een klinische proef of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.