



UCB S.A. Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels (Belgium)

## ***Persbericht***

### **CIMZIA™ doeltreffend voor het verminderen van de tekens en symptomen van reumatoïde artritis**

*Nieuwe gegevens voorgesteld op EULAR bevestigen de werkzaamheid van zowel tweewekelijkse als maandelijkse toediening*

**Barcelona, Spanje, 14 juni 2007 – 7:00 am CET** — Uit nieuwe pivotale gegevens (RAPID 1 en RAPID 2), voorgesteld op de Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), blijkt dat CIMZIA™ (certolizumab pegol), het eerste gepegyleerde, Fc-vrije anti-TNF, in combinatie met behandeling met methotrexaat tot snelle en doeltreffende resultaten leidt voor het verminderen van de tekens en symptomen van actieve reumatoïde artritis (RA) in vergelijking met methotrexaat alleen. Uit gegevens uit een derde studie (de studie 011, ook voorgesteld op het congres) bleek ook dat een monotherapie met CIMZIA™, toegediend om de vier weken, significant doeltreffender is dan een placebo voor de behandeling van patiënten met actieve RA die voordien niet gereageerd hadden op een behandeling met een disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD).

In beide pivotale Phase III-studies, RAPID 1 en RAPID 2, was het primaire eindpunt, d.i. een ACR20-respons<sup>a</sup> na 24 weken, in beide behandelingsgroepen met CIMZIA™ (400 mg in week 0, week 2 en week 4, gevolgd door 200 mg om de twee weken plus methotrexaat; of 400 mg om de twee weken plus methotrexaat) significant hoger vergeleken met de groep behandeld met placebo plus methotrexaat ( $p < 0.001$ ). In beide studies was er geen significant verschil tussen de respons in de behandelingsgroepen van CIMZIA™. De ACR50 en ACR70-respons werden in de behandelingsgroepen met CIMZIA™ in beide studies ook snel en met statistische significantie bereikt.

RAPID 1 en RAPID 2 toonden aan dat doeltreffende resultaten in de behandeling van RA bereikt kunnen worden met toediening van 200 mg CIMZIA™ om de twee weken — de hogere dosis is niet nodig. CIMZIA™ bleek ook een snel begin van werking te hebben: in RAPID 1 werd bij 25.4% van de patiënten in week 8 in beide behandelingsgroepen een ACR50-respons waargenomen.

“Deze resultaten zijn significant,” aldus Prof. Edward Keystone, Professor of Medicine, University of Toronto, Canada. “Zij tonen voor de eerste maal dat de Fc-regio in conventionele anti-TNF-antistoffen niet vereist is voor de activiteit bij reumatoïde artritis – en het is deze regio die vaak oorzaak is van cellulaire cytotoxiciteit. De consistentie van de gegevens van RAPID bevestigt dat certolizumab pegol een waardevolle nieuwe behandelingsoptie kan zijn voor patiënten met deze aandoening.”

Het profiel van veiligheid en tolerantie van CIMZIA™ in beide RAPID-studies was consistent met de verwachtingen van een anti-TNF agent.

In een andere studie (studie 011) die ook op het congres werd voorgesteld, werd de werkzaamheid van een monotherapie met CIMZIA™ 400 mg om de vier weken vergeleken met placebo voor de behandeling van de tekens en symptomen van RA bij patiënten die eerder niet hadden gereageerd op één of meer behandelingen met DMARD. Het primaire eindpunt, een ACR20 respons na 24 weken, was significant hoger in de behandelingsgroep met CIMZIA™ dan in de groep behandeld met een placebo (45,5% vs. 9,3%:  $p < 0.001$ ). De ACR50 en ACR70-responsen werden beide met statistische significantie bereikt. CIMZIA™ was ook significant beter dan een placebo in termen van de mediane tijd tot de eerste ACR20-respons (2,0 vs. 19,9 weken,  $p < 0.001$ ), waarbij 80,6% van de ACR20-responders deze respons reeds na week 1 bereikte.

“Deze gegevens tonen het potentieel van certolizumab pegol aan voor een veilige en doeltreffende behandeling van patiënten die eerder niet reageerden op behandeling met disease modifying antirheumatic drugs,” aldus Prof. Josef Smolen, Chairman of the Department of Rheumatology, Medische Universiteit te Wenen, Oostenrijk. “Daarenboven, zou certolizumab pegol een waardevolle behandelingsoptie kunnen zijn voor patiënten die een behandeling met methotrexaat niet kunnen nemen of niet verdragen.”

Het indienen van een officiële aanvraag voor de registratie van CIMZIA™ voor de behandeling van RA wordt voorbereid en indienen is voorzien tegen eind 2007.

<sup>a</sup> ACR (American College of Rheumatology) response scores geven de verbetering van het aantal gevoelige en gezwollen gewrichten en omvatten ook een evaluatie van de volgende vijf parameters: globale evaluatie door de patiënt, globale evaluatie door de arts, evaluatie van de patiënt van de pijn, de graad van invaliditeit, en de waarde van acute-fase reactant. ACR20 wordt bereikt als er 20% verbetering is van het aantal gevoelige en gezwollen gewrichten en 20% verbetering in ten minste drie van de vijf parameters. ACR50 en ACR70 zijn een uitbreiding van deze criteria en stemmen overeen met resp. 50% en 70% verbetering.<sup>1</sup>

# # #

**Voor verdere vragen kan u terecht bij:**

Jean-Christophe Donck

*Vice-President*

*Corporate Communications & Investor Relations*

Telefoon +32.2.559.9346

**Aanvullende nota**

***RAPID klinische studies Programma***

De RAPID-reeks van klinische studies is bedoeld om de doeltreffendheid en de tolerantie van CIMZIA™ (certolizumab pegol) in de behandeling van reumatoïde artritis aan te tonen. Het klinische studieprogramma RAPID bestaat uit twee grote, internationale, multicentrische placebogecontroleerde studies – RAPID 1 (027) en RAPID 2 (050).

Tijdens de 52 weken-durende RAPID 1-studie werden 992 patiënten op willekeurige wijze toegewezen aan één van drie behandelingen. Aan het begin van de studie (en tijdens weken twee en vier) kregen:

- 397 patiënten 400 mg gelyofiliseerd CIMZIA™, gevolgd door 200 mg om de twee weken, samen met methotrexaat;
- 394 patiënten kregen om de twee weken 400 mg gelyofiliseerd CIMZIA™, samen met methotrexaat;
- 201 patiënten kregen om de twee weken een placebo, samen met methotrexaat.

In de drie groepen van de RAPID 1-studie was de methotrexaatdosis 10 mg per week of hoger. De co-primaire eindpunten voor de studie waren het ACR 20-responspercentage in week 24 en de verandering van mTSS in week 52 ten opzichte van de baseline. Deze röntgen data zullen op een volgend congres voorgesteld worden.

### Week 24 ACR Response voor RAPID 1

|               | <i>Placebo &amp; MTX</i> | <i>CIMZIA™<br/>(certolizumab pegol)<br/>200mg &amp; MTX</i> | <i>CIMZIA™<br/>(certolizumab pegol)<br/>400mg &amp; MTX</i> |
|---------------|--------------------------|---|---|
| <b>ACR 20</b> | 14                       | 59*   | 61*   |
| <b>ACR 50</b> | 8                        | 37*   | 40*   |
| <b>ACR 70</b> | 3                        | 21*   | 21*   |

p<0.001

Tijdens de 24 weken durende RAPID 2-studie werden 634 patiënten op willekeurige wijze toegewezen aan één van drie behandelingen. Aan het begin van de studie (en tijdens weken twee en vier) kregen:

- 252 patiënten 400mg vloeibaar CIMZIA™, vervolgens 200mg om de twee weken, samen met methotrexaat;
- 252 patiënten kregen om de twee weken 400mg vloeibaar CIMZIA™, samen met methotrexaat;
- 130 patiënten kregen om de twee weken een placebo, samen met methotrexaat.

In de drie groepen van de RAPID 2-studie was de methotrexaatdosis 10 mg per week of hoger. Patiënten werden geëvalueerd op verbetering van de tekens en symptomen van RA. Het primaire eindpunt voor de studie was het ACR 20-responspercentage na 24 weken.

### Week 24 ACR Response voor RAPID 2

|               | <i>Placebo &amp; MTX</i> | <i>CIMZIA™<br/>(certolizumab pegol)<br/>200mg &amp; MTX</i> | <i>CIMZIA™<br/>(certolizumab pegol)<br/>400mg &amp; MTX</i> |
|---------------|--------------------------|---|---|
| <b>ACR 20</b> | 9                        | 57*   | 58*   |
| <b>ACR 50</b> | 3                        | 32*   | 33*   |
| <b>ACR 70</b> | 1                        | 16*   | 11*   |

\* p<0.001

### 011 Studie

In de week 24 011 fase III studie, hebben 220 volwassen patiënten met actieve RA, die voordien faalden met minstens een DMARD, CIMZIA™ 400mg om de 4 weken (n=111) of een placebo (n=109) onderhuids toegediend gekregen. De patiënten werden beoordeeld op vooruitgang in tekens en symptomen van RA. Het primaire eindpunt van de 011 studie was het ACR20 responspercentage, met als secundaire maatstaf de ACR50 en ACR70 responspercentages inbegrepen.

### Over reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis (RA) is een progressieve auto-immuunziekte die chronische ontsteking van de gewrichten veroorzaakt. Naar schatting lijden 5 miljoen personen wereldwijd<sup>2</sup> en 0,3% tot 1% van de populatie in de geïndustrialiseerde landen aan RA.<sup>3</sup> De prevalentie is niet gelijk verdeeld tussen de geslachten, aangezien de aandoening driemaal meer voorkomt bij vrouwen dan bij mannen.<sup>4</sup> Hoewel RA

personen van alle leeftijden kan treffen, doet het begin van RA zich doorgaans voor tussen de leeftijden van 35 en 55 jaar.<sup>5</sup>

Symptomen van RA omvatten stijfheid in de gewrichten, gewrichtspijn, ontsteking van de getroffen gebieden en een vermindering van de mobiliteit. Deze symptomen kunnen intermitterend zijn en van patiënt tot patiënt in ernst variëren. In meer ernstige gevallen kan RA uiteindelijk tot invaliditeit leiden. RA-patiënten lopen ook een hoger gevaar voor andere aandoeningen, in het bijzonder hartaandoeningen, beroertes, infecties, longproblemen of osteoporose<sup>6</sup>.

Aangezien RA momenteel niet genezen kan worden, zijn de behandelingsdoelstellingen gericht op het omgaan met de ziekte. De behandeling is bedoeld voor het beperken van de progressie van de ziekte, het verlichten van de pijn en het verminderen van zwelling, het voorkomen van gewrichtsbeschadiging en misvorming, en het behoud van de functie van de getroffen gewrichten om invaliditeit te voorkomen.

Traditionele behandelingen voor RA omvatten niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), corticosteroiden en Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs). Biologische behandeling is dan weer een meer recente toevoeging aan de lijst van behandelingsopties. Anti-TNF (TNF-alfa; Tumour Necrosis Factor) behandelingen berusten op specifieke monoklonale antistoffen (biologische behandelingen) die werden goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met RA. Zij kunnen op zichzelf worden gegeven, maar worden doorgaans toegediend in combinatie met methotrexaat of een ander immunosuppressief middel. Anti-TNF-behandelingen blijken doeltreffende behandelingen te zijn, die potentiële gewrichtsschade kunnen voorkomen.

Zij werken door inhibitie van de werking van TNF-alfa, een inflammatoire mediator rechtstreeks of onrechtstreeks verantwoordelijk voor beschadiging van de gewrichten.<sup>7</sup>

### ***Over CIMZIA™ (certolizumab pegol)***

CIMZIA™ (certolizumab pegol) is een geneesmiddel in finaal stadium van onderzoek. CIMZIA™ is de eerste en enige gepegyleerde Fc-vrije anti-TNF (Tumour Necrosis Factor) antistof en wordt geëvalueerd bij RA dankzij doseringen om de twee weken en om de vier weken via subcutane toediening. CIMZIA™ behoudt de kracht van het oorspronkelijke antistof zonder de mogelijke cytotoxiciteit die gemedieerd wordt door het Fc-gedeelte in conventionele anti-TNF's.

CIMZIA™ heeft een hoge affiniteit voor humaan TNF-alfa en bindt zich selectief aan TNF-alfa in ontstoken weefsel. In het voorbije decennium is TNF-alfa naar voren gekomen als een belangrijk doelwit voor basis- en klinisch onderzoek. Dit cytokine speelt een essentiële rol in het mediëren van pathologische ontsteking. Een overmatige productie van TNF-alfa wordt rechtstreeks verantwoordelijk geacht voor een grote variëteit aan ziekten.

UCB heeft in februari 2006 bij de Food and Drug Administration (FDA) een Biologics License Application (BLA) ingediend voor CIMZIA™ voor de behandeling van de ziekte van Crohn. Op in 2006 werd een Marketing Authorization Application (MAA) ingediend bij het European Medicines Agency (EMA) voor dezelfde indicatie.

### **Over UCB**

UCB ([www.ucb-group.com](http://www.ucb-group.com)) is een toonaangevend, wereldwijd aanwezig biofarmaceutisch bedrijf dat zich toelegt op het onderzoek, de ontwikkeling en de commercialisering van vernieuwende farmaceutica en biotechnologische producten voor aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, allergische/respiratoire aandoeningen, immuunziekten en inflammatoire aandoeningen en de oncologie. UCB wil een toonaangevende positie bekleden in de categorieën van ernstige ziekten. UCB heeft 8.500 mensen in dienst in 40 landen. In 2006 realiseerde het bedrijf een opbrengst van 2,5 miljard euro. UCB staat genoteerd op de beurs Euronext Brussels en bezit 87.6% van Schwarz Pharma.

### **Referenties**

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis & Rheumatism*, 2002 Vol. 46, No. 2
2. Stakeholder Insight: Rheumatoid Arthritis, Biologics battle up the treatment algorithm, *Data Monitor*, 7 September 2006
3. Woolf AD & Pfleger B, Burden of major musculoskeletal conditions: *Bulletin of the World Health Organization* 2003, 81 (9)
4. Panayi G What is RA? *National Rheumatoid Arthritis Society*, June 2006
5. Hellier, J et al, HLA-DRB1 genes and patients with late onset rheumatoid arthritis, *Annals of Rheumatic Disease*, 2001;60:531-533
6. Firestein G, Rheumatoid Arthritis, *ACP Medicine WebMD Publishing*, August 2004