

Londýn, 15 listopadu 2007  
Doc. Ref. EMEA/560507/2007

**OTÁZKY A ODPOVĚDI TÝKAJÍCÍ SE DOPORUČENÍ ZAMÍTNUTÍ REGISTRACE  
přípravku  
NATALIZUMAB ELAN PHARMA**

Mezinárodní nechráněný název (INN): **natalizumab**

Dne 19. července 2007 přijal Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) negativní stanovisko ve věci registrace léčivého přípravku Natalizumab Elan Pharma koncentráту pro přípravu infuzního roztoku pro léčbu Crohnovy choroby – doporučil registraci tohoto přípravku zamítnout. Žádost o registraci podala společnost Elan Pharma International Ltd. Žadatel následně požádal o přezkum stanoviska. Po zvážení důvodů k předložení této žádosti výbor CHMP přezkoumal původní stanovisko a dne 15. listopadu 2007 potvrdil své doporučení registraci zamítnout.

**Co je Natalizumab Elan Pharma?**

Natalizumab Elan Pharma je koncentrovaný roztok určený pro přípravu infuzního roztoku (kapání do žíly). Obsahuje účinnou látku natalizumab.

**Na co měl být přípravek Natalizumab Elan Pharma používán?**

Natalizumab Elan Pharma se měl používat k léčbě střední až závažné aktivní Crohnovy choroby, což je onemocnění způsobující zánět střeva. Přípravek měl být používán u pacientů, kteří dostatečně nereagovali na běžnou léčbu nebo tuto léčbu nemohli podstoupit a u nichž byl prokázán aktivní zánět. Přípravek měl být používán samostatně nebo v kombinaci s jinými léky na Crohnovu chorobu.

**Jak měl přípravek Natalizumab Elan Pharma působit?**

Účinná látka přípravku Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátka je protilátka (typ bílkoviny), která byla vyvinuta tak, aby rozpoznala zvláštní strukturu (zvanou antigen) nacházející se na určitých buňkách v těle a navázala se na ni. Natalizumab byl vyvinut tak, aby se vázal na specifické typy integrinů (integriny  $\alpha 4\beta 1$  a  $\alpha 4\beta 7$ ), což jsou bílkoviny, které se nacházejí na povrchu většiny leukocytů (bílé krvinky v krvi, které jsou zapojeny do zánětlivého procesu).

Zablokováním integrinu  $\alpha 4\beta 7$  měl natalizumab zabránit navázání leukocytů na povrch buněk ve střevě, a tím zabránit jejich přechodu z krve do střevní stěny, zmírnit zánět ve střevě a zlepšit příznaky Crohnovy choroby.

Účinná látka přípravku Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, je v Evropské unii dostupný pod názvem TYSABRI od roku 2006 pro léčbu roztroušené sklerózy.

**Jakou dokumentaci předložila společnost výboru CHMP na podporu své žádosti?**

Účinky přípravku Natalizumab Elan Pharma byly nejprve testovány na experimentálních modelech, a teprve poté na lidech.

Účinky přípravku Natalizumab Elan Pharma byly zkoumány ve dvou hlavních studiích zahrnujících celkem 905 pacientů se středně závažnou až závažnou Crohnovou chorobou. První studie srovnávala účinky úvodní léčby přípravkem Natalizumab Elan Pharma s léčbou placebem (léčba neúčinným přípravkem) u všech 905 pacientů. Hlavním měřítkem účinnosti byl poměr pacientů, jejichž příznaky se po 10 týdnech zmírnily.

Celkem 354 pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem Natalizumab Elan Pharma, bylo poté zařazeno do druhé studie, v níž byly srovnávány účinky přípravku Natalizumab Elan Pharma při udržování reakce na léčbu s účinky placeba. Hlavním měřítkem účinnosti byl poměr pacientů, kteří reagovali na léčbu po dobu dalších devíti měsíců.

**Jaké byly hlavní důvody, které vedly CHMP k doporučení zamítnout registraci?**

V červenci 2007 byl výbor CHMP znepokojen tím, že účinnost přípravku Natalizumab Elan Pharma nebyla dostatečně prokázána. Ve studii pacientů zahajujících léčbu přípravkem Natalizumab Elan Pharma nebyla účinnost přípravku příliš vysoká. Dostatečně prokázáno nebylo ani zachování účinnosti přípravku. Výbor CHMP byl také znepokojen bezpečností pacientů s Crohnovou chorobou užívajících přípravek Natalizumab Elan Pharma vzhledem k riziku závažných infekcí včetně mozkové infekce progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Po přezkoumání záležitosti v listopadu 2007 změnil výbor CHMP svůj závěr týkající se účinnosti léku u pacientů zahajujících léčbu. Všechny ostatní obavy však přetrvávají.

V té době byl tedy výbor CHMP toho názoru, že přínosy přípravku Natalizumab Elan Pharma v léčbě Crohnovy choroby nepřevyšují jeho rizika. Proto výbor doporučil, aby bylo rozhodnutí o registraci přípravku Natalizumab Elan Pharma zamítnuto.

**Jaké důsledky má zamítnutí registrace pro pacienty zařazené do klinických studií přípravku Natalizumab Elan Pharma nebo do programů, v nichž je podáván v rámci zvláštní léčby z humanitních důvodů (na základě principu tzv. compassionate use)?**

Společnost informovala výbor CHMP, že v Evropské unii neprobíhají žádné klinické studie nebo programy, v nichž by byl přípravek Natalizumab Elan Pharma podáván v rámci zvláštní léčby Crohnovy choroby z humanitních důvodů.

**Jaký je vývoj ve věci přípravku TYSABRI, pokud jde o léčbu roztroušené sklerózy?**

Toto stanovisko nemá žádný vliv na používání přípravku TYSABRI, který rovněž obsahuje natalizumab, v jeho registrované indikaci. Poměr přínosů a rizik přípravku TYSABRI zůstává nezměněn.