



London, den 15. November 2007
Doc. Ref. EMEA/560509/2007

**FRAGEN UND ANTWORTEN ZU DER EMPFOHLENEN VERSAGUNG DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
NATALIZUMAB ELAN PHARMA**

Internationaler Freiname (INN): *Natalizumab*

Am 19. Juli 2007 verabschiedete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten, in dem die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Natalizumab Elan Pharma, ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung für die Behandlung von Crohn-Krankheit, empfohlen wurde. Der Antrag wurde von dem Unternehmen Elan Pharma International Ltd eingereicht. Der Antragsteller ersuchte um erneute Überprüfung des Gutachtens. Nach Abwägung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten erneut und bestätigte am 15. November 2007 seine Empfehlung, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen.

Was ist Natalizumab Elan Pharma?

Natalizumab Elan Pharma ist eine konzentrierte Lösung, die zur Herstellung einer Infusionslösung (Tropf in eine Vene) verdünnt wird. Sie enthält den arzneilich wirksamen Bestandteil Natalizumab.

Wofür sollte Natalizumab Elan Pharma angewendet werden?

Natalizumab Elan Pharma sollte zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Crohn-Krankheit angewendet werden, eine Krankheit, die eine Entzündung des Darms verursacht. Das Arzneimittel sollte bei Patienten angewendet werden, die auf konventionellen Behandlungsformen dieser Krankheit nicht oder nur unzureichend ansprechen und bei denen eine akute Entzündung vorliegt. Es sollte allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Crohn-Krankheit eingesetzt werden.

Wie soll Natalizumab Elan Pharma wirken?

Der arzneilich wirksame Bestandteil in Natalizumab Elan Pharma ist Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper. Ein monoklonaler Antikörper ist ein Antikörper (ein Eiweißstoff), der speziell entwickelt wurde, um eine bestimmte Struktur (ein so genanntes Antigen) in bestimmten Zellen im Körper zu erkennen und daran zu binden. Natalizumab wurde gezielt für die Bindung an bestimmte Arten von Integrin ($\alpha\beta1$ - und $\alpha\beta7$ -Integrin) entwickelt. Das sind Eiweiße, die sich an der Oberfläche der meisten Leukozyten (der weißen Blutkörperchen, die am Entzündungsprozess beteiligt sind) befinden. Durch die Hemmung des $\alpha\beta7$ -Integrins sollte Natalizumab die Leukozyten daran hindern, an die Oberfläche der Zellen im Darm zu binden. Das sollte verhindern, dass sie aus dem Blutstrom in die Darmwand gelangen, und folglich die Entzündung im Darm reduzieren und zur Linderung der Symptome der Crohn-Krankheit beitragen.

Der arzneilich wirksame Bestandteil in Natalizumab Elan Pharma, Natalizumab, steht seit 2006 in der Europäischen Union unter der Bezeichnung TYSABRI für die Behandlung von multipler Sklerose zur Verfügung.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung des Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Natalizumab Elan Pharma wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie beim Menschen untersucht wurden.

Die Wirkungen von Natalizumab Elan Pharma wurden in zwei Hauptstudien untersucht, an denen insgesamt 905 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Crohn-Krankheit teilnahmen. In der ersten

Studie wurden die Wirkungen einer Anfangsbehandlung mit Natalizumab Elan Pharma und von Placebo (einem Scheinmedikament) bei allen 905 Patienten verglichen. Hauptindikator für die Wirksamkeit war der Anteil an Patienten, bei denen es nach 10 Wochen zu einer Linderung der Symptome kam.

Die 354 Patienten, die auf die Behandlung mit Natalizumab Elan Pharma angesprochen hatten, wurden dann in die zweite Studie aufgenommen, bei der die Wirkungen von Natalizumab Elan in Bezug auf die Aufrechterhaltung der positiven Behandlungsreaktion mit den Wirkungen von Placebo verglichen wurden. Hauptindikator für die Wirksamkeit war der Anteil der Patienten, die über einen weiteren Zeitraum von neun Monaten hinweg auf die Behandlung ansprachen.

Was waren die größten Bedenken, die den CHMP zur Versagung der Genehmigung des Inverkehrbringens veranlasst haben?

Im Juli 2007 äußerte der CHMP die Bedenken, es lägen keine ausreichenden Belege für die Wirksamkeit von Natalizumab Elan Pharma vor. In der Studie, in der die Patienten ihre Behandlung mit Natalizumab Elan Pharma begannen, waren die Wirkungen des Arzneimittels mäßig. Außerdem gab es auch keine ausreichenden Belege für eine Aufrechterhaltung der Wirkungen des Arzneimittels. Der CHMP hatte darüber hinaus Bedenken bezüglich der Sicherheit von Natalizumab Elan Pharma bei Patienten mit Crohn-Krankheit insbesondere im Hinblick auf ein schweres Infektionsrisiko, einschließlich progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML).

Im Anschluss an die erneute Überprüfung gab der CHMP im November 2007 seine Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit des Arzneimittels als Anfangsbehandlung bei Patienten auf. Alle anderen Bedenken bleiben jedoch weiterhin bestehen.

Deshalb war der CHMP zu diesem Zeitpunkt der Auffassung, dass die Vorteile von Natalizumab Elan Pharma zur Behandlung von Crohn-Krankheit die Risiken, die mit diesem Arzneimittel verbunden sind, nicht überwiegen. Der CHMP empfahl daher, Natalizumab Elan Pharma die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen.

Welche Konsequenzen hat die Versagung der Genehmigung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien oder Programmen für Härtefälle mit Natalizumab Elan Pharma teilnehmen?

Das Unternehmen hat CHMP davon unterrichtet, dass derzeit keine klinischen Versuche oder Programme für Härtefälle mit Natalizumab Elan Pharma in der Europäischen Union zur Behandlung von Crohn-Krankheit durchgeführt werden.

Wie wirkt sich das auf TYSABRI zur Behandlung von multipler Sklerose aus?

Dieses Gutachten hat keine Auswirkungen auf die Anwendung von TYSABRI, das ebenfalls Natalizumab enthält, im Rahmen seiner zugelassenen Indikation. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis von TYSABRI bleibt davon unbeeinflusst.