



European Medicines Agency

Londres, le 15 novembre 2007

Réf. Doc. EMEA/560514/2007

**QUESTIONS ET RÉPONSES RELATIVES À LA RECOMMANDATION DE REFUS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
pour
NATALIZUMAB ELAN PHARMA**

Dénomination commune internationale (DCI) : ***natalizumab***

Le 19 juillet 2007, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif recommandant le refus d'une autorisation de mise sur le marché pour le médicament Natalizumab Elan Pharma, sous forme de concentré à reconstituer en solution pour perfusion, destiné au traitement de la maladie de Crohn. Le laboratoire qui a déposé la demande d'autorisation est Elan Pharma International Ltd. Le demandeur a demandé un réexamen de l'avis. Après avoir passé en revue les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis initial et a confirmé la recommandation de refus de l'autorisation de mise sur le marché le 15 novembre 2007.

Qu'est-ce que Natalizumab Elan Pharma ?

Natalizumab Elan Pharma est une solution concentrée à diluer en solution pour perfusion (goutte-à-goutte dans une veine). Son principe actif est le natalizumab.

Dans quel cas Natalizumab Elan Pharma devait-il être utilisé ?

Natalizumab Elan Pharma devait être utilisé pour traiter la maladie de Crohn active, modérée à sévère, pathologie qui provoque l'inflammation des intestins. Il devait être utilisé chez des patients qui ne peuvent prendre les traitements classiques de la maladie ou qui ont présenté une réponse inadéquate à ces traitements, et présentant des signes évidents d'inflammation active. Il devait être utilisé en monothérapie ou en association à d'autres médicaments traitant la maladie de Crohn.

Comment Natalizumab Elan Pharma doit-il agir ?

Le principe actif de Natalizumab Elan Pharma, le natalizumab, est un anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est un anticorps (type de protéine) conçu pour reconnaître une structure spécifique (appelée antigène) présente dans certaines cellules de l'organisme, et pour s'y lier. Le natalizumab a été conçu pour se lier à des types spécifiques d'intégrine (intégrines $\alpha 4 \beta 1$ et $\alpha 4 \beta 7$), des protéines situées à la surface de la plupart des leucocytes (globules blancs présents dans le sang qui sont impliqués dans le processus inflammatoire).

En inhibant l'intégrine $\alpha 4 \beta 7$, le natalizumab devait éviter que les leucocytes ne s'attachent à la surface des cellules dans l'intestin. Cela devait empêcher ces leucocytes de passer de la circulation sanguine dans la paroi intestinale, réduisant l'inflammation de l'intestin et améliorant les symptômes de la maladie de Crohn.

Le principe actif de Natalizumab Elan Pharma, le natalizumab, est disponible dans l'Union européenne pour le traitement de la sclérose en plaques depuis 2006 dans le médicament TYSABRI.

Quelle documentation a été présentée par le laboratoire à l'appui de sa demande au CHMP ?

Les effets de Natalizumab Elan Pharma ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme.

Les effets de Natalizumab Elan Pharma ont été testés au cours de deux études principales portant sur 905 patients au total présentant une maladie de Crohn modérée à sévère. La première étude comparait les effets du début de traitement par Natalizumab Elan Pharma à ceux obtenus sous placebo (traitement fictif) chez les 905 patients. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients dont les symptômes se trouvaient améliorés après 10 semaines.

Les 354 patients ayant répondu au traitement par Natalizumab Elan Pharma ont ensuite été enrôlés dans la seconde étude, dans laquelle les effets de Natalizumab Elan Pharma en termes de maintien de la réponse au traitement étaient comparés à ceux obtenus sous placebo. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients conservant une réponse pendant neuf mois supplémentaires de traitement.

Quelles étaient les principales sources d'inquiétude ayant conduit au refus de l'autorisation de mise sur le marché par le CHMP ?

En juillet 2007, le CHMP était préoccupé par le fait qu'il n'y avait pas assez de données prouvant l'efficacité de Natalizumab Elan Pharma. Dans l'étude portant sur des patients débutant le traitement par Natalizumab Elan Pharma, les effets du médicament se sont avérés modestes. Il n'y avait pas non plus suffisamment de données concernant le maintien des effets du médicament. Le CHMP était également inquiet quant à la tolérance de Natalizumab Elan Pharma chez les patients souffrant de la maladie de Crohn, en raison d'un risque d'infection grave, notamment l'infection du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

En novembre 2007, suite au réexamen, le CHMP n'a plus émis de remarques quant à l'efficacité du médicament chez les patients débutant le traitement. Cependant, toutes les autres inquiétudes demeurent.

Par conséquent, à ce stade, le CHMP a émis l'avis selon lequel les bénéfices de Natalizumab Elan Pharma dans le traitement de la maladie de Crohn ne sont pas supérieurs aux risques qu'il comporte. Le CHMP a donc recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Natalizumab Elan Pharma.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant à des essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation empathique de Natalizumab Elan Pharma ?

Le laboratoire a informé le CHMP qu'il n'y a pas d'essai clinique ou de programme d'utilisation empathique de Natalizumab Elan Pharma en cours au sein de l'Union européenne pour le traitement de la maladie de Crohn.

Qu'en est-il de l'utilisation de TYSABRI pour le traitement de la sclérose en plaques ?

Cet avis n'a aucune conséquence sur l'utilisation de TYSABRI, qui contient également du natalizumab, dans son indication autorisée. Le rapport bénéfices/risques pour TYSABRI demeure inchangé.