



London, 2007. november 15.
Dok. Ref. EMEA/530964/2007

KÉRDÉSEK ÉS VÁLASZOK A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELEM ELUTASÍTÁSÁRA VONATKOZÓ AJÁNLÁSSAL KAPCSOLATBAN

NATALIZUMAB ELAN PHARMA

Nemzetközi szabadnév (INN): **natalizumab**

2007. július 19-én az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) negatív véleményt fogadott el, amelyben a Crohn-betegség kezelésére szánt „Natalizumab Elan Pharma infúziós oldathoz való koncentrátum” gyógyszerkészítményre vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását javasolta. Az engedélyt kérelmező cég az Elan Pharma International Ltd volt. A kérelmező a vélemény felülvizsgálatát kérte. E kérelem indokolásának mérlegelését követően a CHMP felülvizsgálta az eredeti véleményt, és 2007. november 15-én megerősítette a forgalomba hozatali engedély kiadásának elutasításáról szóló ajánlását.

Milyen típusú gyógyszer a Natalizumab Elan Pharma?

A Natalizumab Elan Pharma egy koncentrált oldat, amelyet intravénás infúzióként (vénába kötött cseppinfúzióként) beadandó oldattá hígítanak. Hatóanyagként natalizumabot tartalmaz.

Milyen betegségek kezelésére szánták a Natalizumab Elan Pharmát?

A Natalizumab Elan Pharmát a közepes-súlyos mértékű aktív Crohn-betegség (a bél gyulladásos megbetegedése) kezelésére szánták. Olyan betegek kezelésére használták volna, akik a betegség hagyományos kezelésére nem reagáltak megfelelően, vagy akiket nem lehet hagyományos módon kezelni, és akiknél bizonyítottan aktív gyulladás áll fenn. A szert magában vagy más, Crohn-betegségre ható gyógyszerrel együtt használták volna.

Milyen hatásmechanizmust vártak a Natalizumab Elan Pharmától?

A Natalizumab Elan Pharma hatóanyaga, a natalizumab egy monoklonális antitest. A monoklonális antitest egy olyan antitest (fehérjetípus), amelyet úgy terveztek, hogy felismerjen egy, a test bizonyos sejtjein lévő specifikus struktúrát (amit antigénnek hívnak) és kötődjön hozzá. A Natalizumabot úgy tervezték meg, hogy bizonyos specifikus integrin-típusokat (az integrin $\alpha 4\beta 1$ -et és $\alpha 4\beta 7$ -et) – amelyek a legtöbb leukocita (a gyulladásos folyamatokban szerepet játszó fehérvérsejt a vérben) felszínén megtalálható fehérjék – felismerjen és kötődjön hozzájuk.

Az $\alpha 4\beta 7$ -integrin blokkolása által a natalizumabtól azt várták, hogy megakadályozza a leukociták kötődését a bélfelszín sejtjeihez. Így a várakozások szerint megakadályozná, hogy a leukociták a véráramból a bélfalba kerüljenek, ezáltal csökkentené a bélgyulladást és enyhítené a Crohn-betegség tüneteit.

A Natalizumab Elan Pharma hatóanyaga, a natalizumab az Európai Unióban 2006 óta hozzáférhető a szklerózis multiplex kezeléséhez, TYSABRI néven.

Milyen dokumentációt nyújtott be a cég a CHMP-nek a kérelem alátámasztására?

Mielőtt a hatását embereken tanulmányozták volna, a Natalizumab Elan Pharma hatásait először kísérleti modellekben vizsgálták.

A Natalizumab Elan Pharma hatását két fő vizsgálat keretében tanulmányozták, amelyekben összesen 905 középsúlyos-súlyos Crohn-beteg vett részt. Az első vizsgálat során e 905 beteg mindegyikét kiértékelve azt hasonlították össze, hogy milyen hatása van a Natalizumab Elan Pharmával való

kezelés megkezdésének a placebókezeléssel (hatóanyag nélküli kezelés) szemben. A hatékonyság fő mércéje azon betegek aránya volt, akiknek a tünetei 10 hét elteltével javultak.

Azt a 354 beteget, aki reagált a Natalizumab Elan Pharma alkalmazására, ezután bevonták a második vizsgálatba, amelyben a Natalizumab Elan Pharma hatását vizsgálták a kezelésre adott reakció fennmaradása tekintetében, a placebóval kezelttekkel összehasonlítva. A hatékonyság fő mércéje azon betegek aránya volt, akik újabb 9 hónapi kezelés során továbbra is megfelelően reagáltak.

Melyek voltak azok a lényegesebb aggályok, amelyek alapján a CHMP elutasította a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet?

2007 júliusában a CHMP aggálya az volt, hogy nincs elegendő bizonyíték a Natalizumab Elan Pharma hatékonyságának alátámasztására. Azoknál a betegeknél, akiknél megkezdtek a Natalizumab Elan Pharma alkalmazását, a gyógyszer hatása csekélynek bizonyult. A gyógyszer hatásának fennmaradása sem nyert kell bizonyítást. A CHMP aggodalmát fejezte ki a Natalizumab Elan Pharma Crohn-betegekben tapasztalható biztonságosságát illetően is, mert súlyos fertőzések kockázatával jár, beleértve a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű agyi fertőzést is.

2007 novemberében, a felülvizsgálatot követően a CHMP visszavonta a gyógyszernek a kezelést megkezdő betegekben tapasztalható hatásával kapcsolatos aggályait. Az összes többi aggályát azonban fenntartja.

Ebből eredően a CHMP az említett időpontban úgy vélte, hogy a Natalizumab Elan Pharma alkalmazásának előnyei a Crohn-betegség kezelése terén nem haladják meg a kockázatokat. A CHMP ezért a Natalizumab Elan Pharma forgalomba hozatali engedélyének elutasítását javasolta.

Milyen következményekkel jár az elutasítás a Natalizumab Elan Pharmával végzett klinikai vizsgálatokban vagy engedélyezés előtti használati programokban részt vevő betegek számára?

A cég arról tájékoztatta a CHMP-t, hogy az Európai Unió területén a Natalizumab Elan Pharmával jelenleg nem folyik a Crohn-betegség kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálat vagy engedélyezés előtti használati program.

Mi az álláspont a TYSABRI-nak a szklerózis multiplexben való alkalmazását illetően?

Ez a vélemény nincs kihatással a szintén natalizumabot tartalmazó TYSABRI engedélyezett indikációval történő használatára. A TYSABRI előnyeinek és kockázatának mérlege változatlan maradt.