



European Medicines Agency

Londra, 15 novembre 2007
Doc. Ref. EMEA/560516/2007

**DOMANDE E RISPOSTE IN MERITO ALLA RACCOMANDAZIONE DI RIFIUTO
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
per
NATALIZUMAB ELAN PHARMA**

Denominazione comune internazionale (DCI): ***natalizumab***

Il 19 luglio 2007 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il farmaco Natalizumab Elan Pharma concentrato per soluzione per infusione, destinato al trattamento del morbo di Crohn. La ditta che ha presentato la richiesta di autorizzazione è Elan Pharma International Ltd. Il richiedente ha chiesto un riesame del parere. Dopo aver considerato i motivi dell'istanza, il CHMP ha riesaminato il parere, confermando la raccomandazione di rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 15 novembre 2007.

Che cos'è Natalizumab Elan Pharma?

Natalizumab Elan Pharma è una soluzione concentrata che deve essere diluita per ottenere una soluzione per infusione (iniezione goccia a goccia in vena). Il medicinale contiene il principio attivo natalizumab.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Natalizumab Elan Pharma?

Natalizumab Elan Pharma è stato proposto per il trattamento del morbo di Crohn attivo, di grado da moderato a grave. Il morbo di Crohn è una patologia che provoca un'inflammatione dell'apparato digerente. Il farmaco avrebbe dovuto essere utilizzato in pazienti con segni di infiammazione attiva che non rispondono in maniera adeguata alle tradizionali terapie per la cura di questa condizione o nei quali le tradizionali terapie non possono essere utilizzate. Il farmaco avrebbe dovuto essere somministrato da solo o in associazione con altri medicinali usati nel trattamento del morbo di Crohn.

Come avrebbe agito Natalizumab Elan Pharma?

Il principio attivo contenuto in Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, è un anticorpo monoclonale. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di proteina) concepito per riconoscere e legarsi a una struttura specifica (l'antigene) presente su talune cellule dell'organismo. Natalizumab è stato concepito per legarsi a specifici tipi di integrine (integrine $\alpha 4 \beta 1$ e $\alpha 4 \beta 7$), le proteine presenti sulla superficie della maggior parte dei leucociti (i globuli bianchi del sangue che intervengono in presenza di un processo infiammatorio).

Bloccando l'integrina $\alpha 4 \beta 7$, natalizumab avrebbe dovuto impedire ai leucociti di aderire alla superficie delle cellule intestinali e quindi impedirne il trasporto nella parete intestinale con la circolazione sanguigna, riducendo l'infiammazione nell'intestino e migliorando i sintomi del morbo di Crohn.

Il principio attivo contenuto in Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, è disponibile nell'Unione europea per il trattamento della sclerosi multipla con la denominazione TYSABRI dal 2006.

Quale documentazione ha presentato la ditta al CHMP a sostegno della domanda?

Gli effetti di Natalizumab Elan Pharma sono stati inizialmente testati su modelli sperimentali prima di passare allo studio sugli esseri umani.

Gli effetti di Natalizumab Elan Pharma sono stati esaminati nell'ambito di due studi principali condotti su un totale di 905 pazienti con morbo di Crohn di grado da moderato a grave. Il primo studio metteva a confronto l'efficacia dell'instaurazione della terapia con Natalizumab Elan Pharma con

quella del placebo (trattamento fittizio) in tutti i 905 pazienti. Il principale indicatore dell'efficacia era il numero di pazienti che mostrava un miglioramento dei sintomi dopo 10 settimane.

I 354 pazienti che hanno risposto al trattamento con Natalizumab Elan Pharma hanno partecipato al secondo studio, in cui l'efficacia di Natalizumab Elan Pharma nel mantenere una risposta positiva al trattamento è stata confrontata con quella del placebo. Il principale parametro dell'efficacia era il numero di pazienti che hanno continuato a rispondere alla terapia nei successivi nove mesi di trattamento.

Quali sono i principali motivi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

Nel luglio 2007 il CHMP ha espresso il timore che le prove addotte per dimostrare l'efficacia di Natalizumab Elan Pharma fossero insufficienti. Nello studio dei pazienti che iniziavano la terapia con Natalizumab Elan Pharma, gli effetti osservati erano modesti. Anche le prove dell'efficacia del farmaco nel secondo studio si sono rivelate insufficienti. Il CHMP, inoltre, ha espresso dubbi riguardo alla sicurezza di Natalizumab Elan Pharma nei pazienti con morbo di Crohn, a causa del rischio di gravi infezioni come la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, un'infezione virale che colpisce il cervello).

Nel novembre 2007, in seguito al riesame, il CHMP ha ritirato i propri dubbi sull'efficacia del medicinale nei pazienti che iniziano la terapia. Tutti gli altri timori, tuttavia, rimangono invariati. A questo punto della procedura, il CHMP ha ritenuto che i benefici associati a Natalizumab Elan Pharma nel trattamento del morbo di Crohn non fossero superiori ai rischi e ha perciò raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Quali sono le conseguenze della mancata autorizzazione per i pazienti attualmente sottoposti a sperimentazione clinica o programmi di uso compassionevole con Natalizumab Elan Pharma?

La società ha informato il CHMP che non sono in corso nell'Unione europea sperimentazioni cliniche o programmi di uso compassionevole con Natalizumab Elan Pharma per il trattamento del morbo di Crohn.

Quali sono le conseguenze previste per TYSABRI usato nel trattamento della sclerosi multipla?

Il presente parere non avrà conseguenze sull'uso di TYSABRI, anch'esso contenente natalizumab, nell'indicazione autorizzata. Il rapporto rischi/benefici di TYSABRI rimane invariato.