



European Medicines Agency

Londen, 15 november 2007
Doc. ref. EMEA/560499/2007

**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE DE AANBEVELING TOT WEIGERING VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
van
NATALIZUMAB ELAN PHARMA**

Algemene internationale benaming (INN): **natalizumab**

Op 19 juli 2007 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit en gaf het de aanbeveling de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Natalizumab Elan Pharma, concentraat voor oplossing voor infusie, bedoeld voor de behandeling van de ziekte van Crohn, te weigeren. De firma die de vergunning had aangevraagd, is Elan Pharma International Ltd. De aanvrager verzocht om een herziening van het advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben onderzocht, herbekeek het CHMP het negatieve advies en bevestigde het op 15 november 2007 zijn aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen.

Wat is Natalizumab Elan Pharma?

Natalizumab Elan Pharma is een geconcentreerde oplossing die verdund is tot een oplossing voor infusie (langzame indruppeling in een ader). Het bevat de werkzame stof natalizumab.

Voor welke behandeling was Natalizumab Elan Pharma bedoeld?

Natalizumab Elan Pharma was bedoeld voor de behandeling van een matige tot ernstige actieve vorm van de ziekte van Crohn, een ontstekingsziekte van het darmkanaal. Het was bestemd voor patiënten die geen conventionele behandelingen van de ziekte konden verdragen of er onvoldoende op reageerden, en die tekenen van actieve ontsteking vertoonden. Het was bedoeld om te worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Crohn.

Hoe werd verwacht dat Natalizumab Elan Pharma zou werken?

De werkzame stof in Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, is een monoklonaal antilichaam. Een monoklonaal antilichaam is een antilichaam (een soort eiwit) dat een specifieke structuur (een antigeen genaamd) die wordt aangetroffen in bepaalde cellen in het lichaam herkent en zich daaraan bindt. Natalizumab is ontworpen om zich te binden aan specifieke integrines ($\alpha\beta1$ en $\alpha\beta7$). Dit zijn eiwitten die voorkomen op het oppervlak van de meeste leukocyten (de witte bloedcellen die betrokken zijn bij het ontstekingsproces).

Er werd verwacht dat natalizumab, door het $\alpha\beta7$ -integrine te blokkeren, zou verhinderen dat de leukocyten zich binden aan het oppervlak van cellen in het darmkanaal. Aldus zou worden voorkomen dat ze vanuit de bloedstroom terechtkomen in de wand van het darmkanaal, waardoor de ontsteking in het darmkanaal zou afnemen en de symptomen van de ziekte van Crohn zouden verbeteren.

De werkzame stof in Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, is sinds 2006 onder de naam TYSABRI in de Europese Unie verkrijgbaar voor de behandeling van multiple sclerose.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De werking van Natalizumab Elan Pharma werd eerst getest in experimentele modellen, voordat ze bij mensen werd onderzocht.

De werking van Natalizumab Elan Pharma werd onderzocht in twee hoofdstudies waaraan in totaal 905 patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn deelnamen. In de eerste studie werd de werking van een beginbehandeling met Natalizumab Elan Pharma vergeleken met die van een

placebo (schijnbehandeling) bij alle patiënten. De belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid was het aantal patiënten bij wie de symptomen na 10 weken verbeterden.

De 354 patiënten die reageerden op de behandeling met Natalizumab Elan Pharma namen vervolgens deel aan de tweede studie, waarbij de werkzaamheid van Natalizumab Elan Pharma voor het handhaven van de reactie op de behandeling werd vergeleken met die van een placebo. De belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid was het aantal patiënten dat bleef reageren tijdens een bijkomende behandeling van negen maanden.

Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot de aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen?

In juli 2007 betwijfelde het CHMP of er voldoende bewijzen waren om de werkzaamheid van Natalizumab Elan Pharma aan te tonen. In de studie van patiënten bij wie een behandeling met Natalizumab Elan Pharma werd begonnen, had het geneesmiddel slechts een bescheiden werking. Ook waren er onvoldoende bewijzen voor een blijvende werking van het geneesmiddel. Het CHMP had ook bedenkingen over de veiligheid van Natalizumab Elan Pharma bij patiënten met de ziekte van Crohn, wegens het risico op ernstige infecties, zoals de herseninfectie progressieve multifocale leukencefalopathie (PML).

In november 2007 liet het CHMP, na de herziening, zijn bedenkingen omtrent de werkzaamheid van het geneesmiddel bij patiënten die met de behandeling beginnen, vallen. Het handhaafde evenwel alle andere bedenkingen.

Daarom was het CHMP op dat tijdstip van mening dat de voordelen van Natalizumab Elan Pharma voor de behandeling van de ziekte van Crohn niet opwogen tegen de risico's ervan. Derhalve gaf het CHMP de aanbeveling om de vergunning voor het in de handel brengen van Natalizumab Elan Pharma te weigeren.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven of programma's voor schrijnende gevallen waarbij Natalizumab Elan Pharma wordt gebruikt?

De firma heeft het CHMP meegedeeld dat er op dit moment in de Europese Unie geen klinische proeven of programma's voor schrijnende gevallen met Natalizumab Elan Pharma lopen voor de behandeling van de ziekte van Crohn.

Wat houdt dit in voor het gebruik van TYSABRI voor de behandeling van multiple sclerose?

Dit advies heeft geen gevolgen voor het gebruik van TYSABRI, dat ook natalizumab bevat, in zijn goedgekeurde indicatie. De baten-risicoverhouding voor TYSABRI blijft ongewijzigd.