



European Medicines Agency

Londyn, 15 listopada 2007 r.

Nr dok.: EMEA/560500/2007

**PYTANIA I ODPOWIEDZI DOTYCZĄCE ZALECENIA ODMOWY PRZYZNANIA
POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
preparatu
NATALIZUMAB ELAN PHARMA**

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN): **natalizumab**

W dniu 19 lipca 2007 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął negatywną opinię, zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Natalizumab Elan Pharma, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, przeznaczonego do leczenia choroby Crohna. Firma, która ubiegała się o przyznanie pozwolenia, to Elan Pharma International Ltd. Podmiot zwrócił się z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie opinii. Po rozważeniu uzasadnienia niniejszego wniosku, w dniu 15 listopada 2007 r. CHMP ponownie rozpatrzył wstępną opinię i potwierdził swoje wcześniejsze stanowisko.

Co to jest Natalizumab Elan Pharma?

Natalizumab Elan Pharma jest stężonym roztworem, który rozcieńcza się, by otrzymać roztwór do infuzji (wlewu dożylnego). Substancją czynną preparatu jest natalizumab.

W jakim celu miał być stosowany preparat Natalizumab Elan Pharma?

Preparat Natalizumab Elan Pharma miał być stosowany w leczeniu umiarkowanych i ciężkich przypadków czynnej choroby Crohna, która powoduje zapalenie jelita. Preparat miał być stosowany u pacjentów, u których występuje niedostateczna odpowiedź na tradycyjną terapię stosowaną w leczeniu tej choroby lub którzy nie mogą jej być poddawani, i u których stwierdzono oznaki czynnego zapalenia. Preparat miał być używany sam lub w skojarzeniu z innymi lekami na chorobę Crohna.

Jak powinien działać preparat Natalizumab Elan Pharma?

Substancja czynna w preparacie Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne to przeciwciała (rodzaj białka), które zostało tak skonstruowane, by rozpoznawać i wiązać się z określoną strukturą (zwaną antygenem), która znajduje się na niektórych komórkach ciała. Natalizumab opracowano tak, by wiązał się z określonym typem integryn ($\alpha 4\beta 1$ i $\alpha 4\beta 7$), białek znajdujących się na powierzchni większości leukocytów (białych krwinek, które biorą udział w procesie zapalenia).

Blokując integrynę $\alpha 4\beta 7$, natalizumab miał zapobiegać przyczepianiu leukocytów do powierzchni komórek jelita. Miało to przeciwdziałać przemieszczaniu leukocytów z krwiobiegu do ściany jelita, zmniejszając zapalenie w jelicie i objawy choroby Crohna.

Substancja czynna w preparacie Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, jest od 2006 r. dostępna w Unii Europejskiej pod nazwą TYSABRI i stosowana w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Jaka dokumentacja została przedstawiona przez firmę na poparcie wniosku złożonego do CHMP?

Zanim rozpoczęto badania na ludziach, skutki działania preparatu Natalizumab Elan Pharma badano najpierw w modelach eksperymentalnych.

Skutki działania preparatu Natalizumab Elan Pharma sprawdzano w dwóch głównych badaniach, które obejmowały łącznie 905 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Crohna. W pierwszym badaniu porównywano efekty rozpoczęcia leczenia preparatem Natalizumab Elan Pharma z leczeniem

placebo (leczenie obojętne) u wszystkich 905 pacjentów. Główną miarą skuteczności był odsetek pacjentów, u których po 10 tygodniach nastąpiło złagodzenie objawów. 345 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie preparatem Natalizumab Elan Pharma, zostało następnie poddanych drugiemu badaniu, w którym porównywano wpływ preparatu Natalizumab Elan Pharma i placebo na utrzymanie odpowiedzi na leczenie. Główną miarą skuteczności był odsetek pacjentów, u których odpowiedź utrzymywała się przez kolejne dziewięć miesięcy leczenia.

Jakie były główne obawy, które stały się przyczyną odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez CHMP?

W lipcu 2007 r. CHMP wyraził zaniepokojenie niewystarczającą liczbą dowodów potwierdzających skuteczność preparatu Natalizumab Elan Pharma. W badaniu pacjentów rozpoczynających leczenie preparatem Natalizumab Elan Pharma efekty działania leku były niewielkie. Nie było również wystarczających dowodów na utrzymywanie się efektów stosowania leku. Z racji ryzyka poważnego zakażenia, w tym zakażenia mózgu postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML), CHMP wyraził również obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Natalizumab Elan Pharma u pacjentów z chorobą Crohna.

W listopadzie 2007 r., po ponownym rozpatrzeniu wniosku, CHMP wycofał zastrzeżenie dotyczące skuteczności stosowania leku u pacjentów rozpoczynających leczenie. Wszystkie inne zastrzeżenia zostały jednak podtrzymane.

Na tym etapie CHMP uznał zatem, że korzyści ze stosowania preparatu Natalizumab Elan Pharma w leczeniu choroby Crohna nie przewyższają ryzyka związanego z jego stosowaniem. Na tej podstawie CHMP zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Natalizumab Elan Pharma.

Jakie są konsekwencje odmowy dla pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych lub „programach współczucia” („compassionate use”) z użyciem preparatu Natalizumab Elan Pharma?

Firma poinformowała CHMP, że na terytorium Unii Europejskiej nie są prowadzone badania kliniczne ani „programy współczucia” z zastosowaniem preparatu Natalizumab Elan Pharma dotyczące leczenia choroby Crohna.

Co się dzieje w przypadku preparatu TYSABRI stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego?

Niniejsza opinia nie ma wpływu na stosowanie preparatu TYSABRI, który również zawiera natalizumab, w jego zatwierdzonym wskazaniu. Stosunek korzyści do ryzyka dla preparatu TYSABRI nie ulega zmianie.