



European Medicines Agency

Londres, 15 de Novembro de 2007

Doc. ref. EMEA/560501/2007

PERGUNTAS E RESPOSTAS SOBRE A RECOMENDAÇÃO DA RECUSA DA CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

para NATALIZUMAB ELAN PHARMA

Denominação Comum Internacional (DCI): ***natalizumab***

Em 19 de Julho de 2007, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) adoptou um parecer negativo, recomendando a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento Natalizumab Elan Pharma concentrado para solução para perfusão, destinado ao tratamento da doença de Crohn. A empresa que apresentou o pedido de Autorização de Introdução no Mercado é a Elan Pharma International Ltd. O requerente solicitou uma reanálise do parecer. Depois de avaliar os fundamentos deste pedido, o CHMP reexaminou o parecer inicial, tendo confirmado a recomendação da recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado em 15 de Novembro de 2007.

O que é o Natalizumab Elan Pharma?

O Natalizumab Elan Pharma é uma solução concentrada que é diluída para ser reconstituída numa solução para perfusão (administração gota a gota numa veia). Contém a substância activa natalizumab.

Qual a utilização prevista para o Natalizumab Elan Pharma?

Esperava-se que o Natalizumab Elan Pharma fosse utilizado para o tratamento da doença de Crohn activa, moderada a grave, uma doença que causa inflamação intestinal. Destinava-se a ser utilizado em doentes com uma resposta inadequada ou que não podiam tomar tratamentos convencionais para a doença e que mostravam indícios de inflamação activa. Deveria ser utilizado em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para a doença de Crohn.

Como deveria funcionar o Natalizumab Elan Pharma?

A substância activa no Natalizumab Elan Pharma, o natalizumab, é um anticorpo monoclonal. Um anticorpo monoclonal é um anticorpo (um tipo de proteína) que foi concebido para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (denominada antígeno) que se situa em determinadas células do organismo. O natalizumab foi concebido para se ligar a tipos específicos de integrina (integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$), proteínas presentes na superfície da maior parte dos leucócitos (os glóbulos brancos no sangue que estão envolvidos no processo inflamatório). gação dos leucócitos à superfície das células no interior do intestino. Era, assim, de esperar que esta

Ao bloquear a integrina $\alpha 4\beta 7$, esperava-se que o natalizumab impedisse a li acção impedisse que os leucócitos se deslocassem da circulação sanguínea para a parede intestinal, reduzindo a inflamação no intestino e melhorando os sintomas da doença de Crohn.

A substância activa no Natalizumab Elan Pharma, o natalizumab, está disponível na União Europeia para o tratamento da esclerose múltipla desde 2006 como TYSABRI.

Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido ao CHMP?

Os efeitos do Natalizumab Elan Pharma começaram por ser testados em modelos experimentais antes de serem estudados em seres humanos.

Os efeitos do Natalizumab Elan Pharma foram testados em dois estudos principais que envolveram um total de 905 doentes com doença de Crohn moderada a grave. O primeiro estudo comparou os efeitos de iniciar o tratamento com o Natalizumab Elan Pharma com os do placebo (um tratamento simulado)

em todos os 905 doentes. O parâmetro principal de eficácia foi a percentagem de doentes cujos sintomas melhoraram após 10 semanas.

Os 354 doentes que responderam ao tratamento com o Natalizumab Elan Pharma passaram, então, a fazer parte do segundo estudo, no qual os efeitos do Natalizumab Elan Pharma na manutenção da resposta ao tratamento foram comparados com os do placebo. O parâmetro principal de eficácia foi a percentagem de doentes que mantiveram uma resposta ao longo de nove meses adicionais de tratamento.

Quais foram as principais questões que determinaram a recomendação da recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado pelo CHMP?

Em Julho de 2007, o CHMP mostrou reservas quanto ao facto de as provas serem insuficientes para demonstrarem a eficácia do Natalizumab Elan Pharma. No estudo dos doentes que iniciaram o tratamento com o Natalizumab Elan Pharma, os efeitos do medicamento foram modestos. Eram também insuficientes as provas da manutenção dos efeitos do medicamento. O CHMP tinha também reservas quanto à segurança do Natalizumab Elan Pharma nas pessoas com doença de Crohn devido ao risco de infecções graves, incluindo a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infecção do cérebro.

Em Novembro de 2007, na sequência da reanálise, a CHMP retirou a sua reserva relativa à eficácia do medicamento nos doentes a iniciarem o tratamento. Contudo, manteve todas as outras reservas. Consequentemente, nesse momento, o CHMP considerou que os benefícios do Natalizumab Elan Pharma no tratamento da doença de Crohn não eram superiores aos seus riscos. Assim, o CHMP recomendou a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado ao Natalizumab Elan Pharma.

Quais as consequências da recusa para os doentes incluídos em ensaios clínicos ou programas de uso compassivo com o Natalizumab Elan Pharma?

A empresa informou o CHMP de que não existem ensaios clínicos ou programas de uso compassivo com o Natalizumab Elan Pharma em curso na União Europeia para o tratamento da doença de Crohn.

O que sucedeu ao TYSABRI para o tratamento da esclerose múltipla?

Este parecer não tem consequências para a utilização do TYSABRI, que também contém o natalizumab, na sua indicação autorizada. A relação benefício-risco para o TYSABRI permanece inalterada.