



London, 15. november 2007

Doc. Ref. EMEA/560504/2007

**VPRAŠANJA IN ODGOVORI GLEDE PRIPOROČILA ZA ZAVRNITEV VLOGE ZA
DOVOLJENJE ZA PROMET
z zdravilom
NATALIZUMAB ELAN PHARMA**

Mednarodno nelastniško ime (INN): *natalizumab*

Dne 19. julija 2007 je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel negativno mnenje in priporočil zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom Natalizumab Elan Pharma, koncentratom za raztopino za infundiranje, ki je namenjen za zdravljenje Crohnove bolezni. Družba, ki je predložila vlogo za dovoljenje, je Elan Pharma International Ltd. Predlagatelj je zahteval ponovni pregled podanega mnenja. CHMP je pretehtal razloge za to zahtevo, nato je ponovno pregledal prvotno mnenje in dne 15. novembra 2007 potrdil priporočilo za zavrnitev vloge za dovoljenje za promet z zdravilom.

Kaj je zdravilo Natalizumab Elan Pharma?

Zdravilo Natalizumab Elan Pharma je koncentrirana raztopina, ki se razredči za pripravo raztopine za infundiranje (vnašanje v veno po kapljicah). Zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino natalizumab.

Za kaj naj bi se zdravilo Natalizumab Elan Pharma uporabljalo?

Zdravilo Natalizumab Elan Pharma naj bi se uporabljalo za zdravljenje zmerne do hude, aktivne Crohnove bolezni, ki povzroča vnetje črevesja. Zdravilo naj bi se uporabljalo pri bolnikih, ki so imeli nezadosten odziv na običajna zdravila za to bolezen ali pa teh niso mogli jemati in ki so kazali znake aktivnega vnetja. Zdravilo naj bi se uporabljalo samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za Crohnovo bolezen.

Kako naj bi zdravilo Natalizumab Elan Pharma delovalo?

Zdravilna učinkovina v zdravilu Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonsko protitelo je protitelo (vrsta beljakovine), ki je zasnovano za prepoznavanje in vezanje na določeno strukturo (imenovano antigen), ki jo najdemo na določenih celicah telesa. Natalizumab je oblikovan za vezanje na točno določene vrste integrina (integrina $\alpha 4\beta 1$ in $\alpha 4\beta 7$), beljakovini, ki se nahajata na površini večine levkocitov (belih krvničk v krvi, ki sodelujejo v procesih vnetja). Natalizumab naj bi z zaviranjem integrina $\alpha 4\beta 7$ preprečil vezanje levkocitov na površino celic v črevesju. S tem naj bi se preprečilo premikanje teh celic iz krvi v steno črevesja, kar bi zmanjšalo vnetje črevesja in izboljšanje simptomov Crohnove bolezni.

Zdravilna učinkovina v zdravilu Natalizumab Elan Pharma, natalizumab, je v Evropski uniji za zdravljenje multiple skleroze na voljo od leta 2006 pod imenom TYSABRI.

Katero dokumentacijo je podjetje predložilo CHMP v podporo svoji vlogi?

Učinki zdravila Natalizumab Elan Pharma so bili najprej preizkušeni na poskusnih modelih, nato pa so jih raziskali pri ljudeh.

Učinke zdravila Natalizumab Elan Pharma so preučevali v dveh glavnih študijah, ki sta vključevali skupaj 905 bolnikov z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo. V prvi študiji so učinke začetka zdravljenja z zdravilom Natalizumab Elan Pharma primerjali z učinki placeba (zdravila brez zdravilne učinkovine) pri vseh 905 bolnikih. Glavno merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov, pri katerih so se simptomi po 10 tednih izboljšali.

354 bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom Natalizumab Elan Pharma, je nato vstopilo v drugo študijo, v kateri so učinke zdravila Natalizumab Elan Pharma pri ohranjanju odziva na

zdravljenje primerjali s tistimi, ki so jih opazili pri dajanju placeba. Glavno merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki so ohranili odziv v nadaljnjih devetih mesecih zdravljenja.

Kateri so bili glavni zadržki zaradi katerih je CHMP zavrnil dovoljenje za promet?

Julija 2007 je CHMP izrazil zaskrbljenost, da ni zadostnih dokazov, ki bi kazali na učinkovitost zdravila Natalizumab Elan Pharma. V študiji pri bolnikih, ki so začeli svoje zdravljenje z zdravilom Natalizumab Elan Pharma, so bili učinki zdravila skromni. Poleg tega ni bilo dovolj dokazov o ohranjanju učinka zdravila. CHMP je prav tako izrazil skrb glede varnosti zdravila Natalizumab Elan Pharma pri bolnikih s Crohnovo boleznijo zaradi tveganja hudih okužb, ki vključujejo možgansko okužbo, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

Novembra 2007, po ponovnem pregledu, je CHMP umaknil svoje zadržke glede učinkovitosti zdravila pri bolnikih, ki so z zdravljenjem začeli. Vendar pa vsi ostali zadržki ostajajo.

CHMP je bil takrat mnenja, da koristi zdravila Natalizumab Elan Pharma pri zdravljenju Crohnove bolezni niso odtehtali z njim povezanih tveganj. Zato je CHMP priporočil zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom Natalizumab Elan Pharma.

Kakšne so posledice zavrnitve za bolnike, ki sodelujejo v kliničnih preizkušanjih zdravila/programih sočutne uporabe z zdravilom Natalizumab Elan Pharma?

Podjetje je CHMP obvestilo, da trenutno ne poteka nobeno klinično preizkušanje ali program sočutne uporabe, v katerih bi se za zdravljenje Crohnove bolezni uporabljalo zdravilo Natalizumab Elan Pharma.

Kaj se dogaja v zvezi z zdravilom TYSABRI za zdravljenje multiple skleroze?

To mnenje nima posledic za uporabo zdravila TYSABRI, ki prav tako vsebuje natalizumab, pri odobrenih indikacijah. Razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo TYSABRI ostaja nespremenjeno.