



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26. Juli 2013
EMA/460814/2013
EMA/H/C/002542

Fragen und Antworten

Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xeljanz (Tofacitinib)

Ausgang der Überprüfung

Am 25. April 2013 nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten an, in dem er die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Xeljanz empfahl, das zur Behandlung von rheumatoider Arthritis vorgesehen ist. Das Unternehmen, das die Zulassung beantragte, ist Pfizer Limited.

Der Antragsteller ersuchte um eine Überprüfung des Gutachtens. Nach Prüfung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten und bestätigte die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen am 25. Juli 2013.

Was ist Xeljanz?

Xeljanz ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Tofacitinib enthält. Es sollte als Tabletten (5 mg) erhältlich sein.

Wofür sollte Xeljanz angewendet werden?

Xeljanz sollte zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (einer Erkrankung des Immunsystems, die Schäden und Entzündungen der Gelenke verursacht) angewendet werden. Es sollte bei Patienten angewendet werden, bei denen die Behandlung mit mindestens einem der als biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (biologische DMARD¹) bezeichneten Arzneimittel erfolglos blieb, weil die Patienten entweder das Arzneimittel aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen konnten oder nicht ausreichend darauf ansprachen.

¹ Biologische DMARD sind Arzneimittel, die auf spezifische Proteine im Immunsystem abzielen. Sie werden nach einer Methode hergestellt, die als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnet wird: Sie werden von Zellen produziert, in die ein Gen (DNA) eingebracht wurde, das sie zur Bildung des Arzneimittels befähigt.



Wie soll Xeljanz wirken?

Der Wirkstoff in Xeljanz, Tofacitinib, ist ein Immunsuppressivum (ein Arzneimittel, das die Aktivität des Immunsystems mindert), das wirkt, indem es die Wirkung bestimmter Enzyme blockiert, die als Januskinasen bezeichnet werden. Diese Enzyme spielen eine bedeutende Rolle im Hinblick auf den bei rheumatoider Arthritis auftretenden Entzündungsprozess und die Schädigung der Gelenke. Durch Blockieren dieser Enzyme soll Tofacitinib die Entzündung und sonstigen Symptome der Krankheit reduzieren.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Xeljanz wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Das Unternehmen legte zunächst die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit aus fünf Hauptstudien vor, die an 3 300 Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführt wurden. In diesen Studien wurde Xeljanz (in einer Dosis von 5 oder 10 mg zweimal täglich) entweder allein oder ergänzend zu anderen Hintergrundmedikamenten (DMARD) mit Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen. Die Hauptindikatoren für die Wirksamkeit waren Veränderungen der Scores für die Anzeichen und Symptome der Krankheit, die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten, die strukturellen Schäden der Gelenke und die Krankheitsaktivität, welche je nach Studie nach 3 oder 6 Monaten bewertet wurden.

Was waren die wesentlichen Bedenken, die den CHMP veranlasst haben, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen?

Der CHMP hatte wesentliche Bedenken im Hinblick auf das Sicherheitsprofil von Xeljanz insgesamt. Es lagen bedeutende und nicht entkräftete Bedenken hinsichtlich des Risikos für schwere Infektionen sowie der Art der im Zusammenhang mit Tofacitinib beobachteten Infektionen vor, die durch die immunsuppressive Wirkung des Arzneimittels bedingt sind.

Diese Sicherheitsbedenken bezogen sich auch auf das Risiko für andere schwere Nebenwirkungen, darunter gewisse Krebserkrankungen, Magen-Darm-Perforationen (Löcher in der Darmwand), Leberschäden und Probleme im Zusammenhang mit erhöhten Blutfettwerten. Es war unklar, ob diese Probleme in der medizinischen Praxis erfolgreich zu bewältigen gewesen wären.

Im April 2013 gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass die Daten aus den fünf Hauptstudien insgesamt zeigten, dass eine Behandlung mit Xeljanz eine Verbesserung der Anzeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit der Patienten bewirkte. Allerdings reichten die Studien nicht für den Nachweis einer beständigen Verminderung der Krankheitsaktivität und der strukturellen Schäden der Gelenke aus, insbesondere unter der niedrigeren Dosis von Xeljanz (5 mg) und in der Zielgruppe der Patienten, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei anderen DMARD erfolglos verlaufen war. Im Rahmen der im Juli 2013 durchgeführten Überprüfung schlug das Unternehmen vor, die behaupteten Wirkungen im Hinblick auf strukturelle Schäden aus dem Anwendungsgebiet zu streichen. Da jedoch robustes Beweismaterial über den Schutz vor strukturellen Schäden von Xeljanz in der vorgeschlagenen Dosis und Patientengruppe fehlte, war der Ausschuss weiterhin der Ansicht, dass der Nutzen der Behandlung nicht gegenüber den bedeutenden und nicht entkräfteten Sicherheitsbedenken überwiegt.

Der CHMP gelangte daher im April 2013 zu der Auffassung, dass der Nutzen von Xeljanz die Risiken nicht überwiegt, und empfahl die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Die vom CHMP empfohlene Versagung wurde nach Überprüfung bestätigt.

Welche Konsequenzen hat die Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Prüfungen bzw. „Compassionate-Use“-Programmen teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass Patienten, die Tofacitinib in klinischen Prüfungen erhalten, die Anwendung auch weiterhin wie geplant fortsetzen werden. Das Unternehmen wird zukünftige Anträge für die Anwendung als „Compassionate-Use“ auf individueller Basis im Einklang mit den landesspezifischen Bestimmungen in Erwägung ziehen.

Sollten Sie an einer klinischen Studie oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.