



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 26. juli 2013  
EMA/460814/2013  
EMA/H/C/002542

## Spørgsmål og svar

---

# Afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Xeljanz (tofacitinib)

## Resultat af den fornyede overvejelse

Den 25. april 2013 vedtog Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) en negativ udtalelse, der anbefalede afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for lægemidlet Xeljanz, der var bestemt til behandling af leddegigt (rheumatoid arthritis). Den virksomhed, der ansøgte om tilladelse, er Pfizer Limited.

Ansøgeren anmodede om fornyet overvejelse af udtalelsen. Efter at have gennemgået begrundelsen for anmodningen foretog CHMP en fornyet overvejelse af den første udtalelse og fastholdt den 25. juli 2013 afslaget på ansøgningen om markedsføringstilladelse.

### Hvad er Xeljanz?

Xeljanz er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof tofacitinib. Det var hensigten, at det skulle leveres som tabletter (5 mg).

### Hvad forventedes Xeljanz anvendt til?

Xeljanz forventedes anvendt til behandling af moderat til svær aktiv leddegigt (rheumatoid arthritis, en sygdom i immunsystemet, der medfører beskadigelse og inflammation af leddene). Det skulle anvendes hos patienter, der var blevet behandlet med mindst et andet lægemiddel af typen biologiske sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (biologiske DMARD<sup>1</sup>), og hos hvem denne behandling havde slået fejl, enten fordi patienterne ikke tålte behandlingen på grund af bivirkninger, eller fordi behandlingen ikke virkede tilfredsstillende.

---

<sup>1</sup> Biologiske DMARD er lægemidler, der er rettet mod bestemte proteiner i immunsystemet. De fremstilles ved "rekombinant DNA-teknologi": De produceres af celler, der har fået indsat et gen (DNA), som gør dem i stand til at producere lægemidlet.



## **Hvordan forventes Xeljanz at virke?**

Det aktive stof i Xeljanz, tofacitinib, er et immunundertrykkende lægemiddel (et lægemiddel, der nedsætter immunsystemets aktivitet), som virker ved at blokere virkningen af enzymer af typen Janus-kinaser. Disse enzymer spiller en vigtig rolle i inflammationsprocessen og i den beskadigelse af leddene, der finder sted ved leddegigt. Fordi tofacitinib blokerer disse enzymer, forventedes det at mindske inflammationen og de øvrige symptomer på sygdommen.

## **Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen?**

Virkningerne af Xeljanz blev først afprøvet i forsøgsmodeller, inden de blev undersøgt hos mennesker.

Virksomheden fremlagde først resultaterne af fem hovedundersøgelser af virkning og sikkerhed, hvor der deltog over 3 300 patienter med leddegigt. I undersøgelserne blev Xeljanz (5 eller 10 mg to gange dagligt) sammenlignet med placebo (en virkningsløs behandling), enten alene eller som supplement til baggrundsbehandling med andre lægemidler (DMARD). Virkningen blev hovedsagelig bedømt på ændringen i patienternes score for sygdomstegn og -symptomer, deres fysiske funktion, beskadigelse af ledstrukturen og sygdomsaktivitet. Dette blev målt efter 3 eller 6 måneder, afhængigt af undersøgelsen.

## **Hvori bestod CHMP's vigtigste betænkeligheder, der førte til afslaget?**

CHMP's hovedbetænkeligheder vedrørte den overordnede sikkerhedsprofil for Xeljanz. Der var vigtige uafklarede problemer i form af risiko for alvorlige infektioner af den type, der var iagttaget med tofacitinib, og som hænger sammen med lægemidlets immunundertrykkende virkning.

Sikkerhedsproblemerne bestod desuden i risiko for andre svære bivirkninger, herunder visse kræfttyper, tarmperforation, leverbeskadigelse og problemer med øget indhold af fedtstoffer (lipider) i blodet. Det var ikke klart, om disse risici kunne håndteres tilfredsstillende i klinisk praksis.

I april 2013 fandt udvalget, at dataene fra de fem hovedundersøgelser viste, at behandling med Xeljanz gav bedring i tegn og symptomer på leddegigt og i patienternes fysiske funktion. Undersøgelserne var imidlertid ikke tilstrækkelige til entydigt at påvise en reduktion i sygdomsaktivitet og beskadigelse af ledstrukturen, navnlig ved den lavere 5 mg dosis af Xeljanz og hos den målpopulation af patienter, hos hvem behandling med mindst to andre DMARD havde slået fejl. Ved den fornyede overvejelse i juli 2013 foreslog virksomheden at ophøre med at hævde, at lægemidlet virkede på beskadigelse af ledstrukturen. Der manglede imidlertid stadig håndfast bevis for, at Xeljanz forebygger beskadigelse af ledstrukturen ved den ansøgte dosis og til den ansøgte patientgruppe. Udvalget fastholdt derfor som sit standpunkt, at behandlingens fordele ikke opvejede de betydelige uafklarede sikkerhedsproblemer.

I april 2013 fandt CHMP derfor, at fordelene ved Xeljanz ikke opvejede risiciene, og anbefalede afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse. CHMP's afslag blev bekræftet efter fornyet overvejelse.

## **Hvilke konsekvenser har afslaget for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser eller i programmer for anvendelse med særlig udleveringstilladelse?**

Virksomheden har til CHMP oplyst, at de patienter, der får tofacitinib i kliniske undersøgelser, vil fortsætte dermed som planlagt. Fremtidige anmodninger om anvendelse med særlig udleveringstilladelse vil virksomheden vurdere enkeltvis i henhold til de lokale bestemmelser.

Hvis du deltager i en klinisk undersøgelse eller i et program for anvendelse med særlig udleveringstilladelse og har behov for yderligere oplysninger om din behandling, kan du kontakte den læge, der giver dig behandlingen.