



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Teabedokument

---

# Xeljanzi (tofatsitiniib) müügiloa andmisest keeldumine Taasläbivaatamise tulemused

25. aprillil 2013 andis inimravimite komitee negatiivse arvamuse, soovitades keelduda Xeljanzi müügiloa andmisest. Xeljanz on ette nähtud reumatoidartriidi raviks. Müügiluba taotles ettevõtte Pfizer Limited.

Taotleja nõudis arvamuse taasläbivaatamist. Pärast taotluse põhjenduste kaalumist vaatas inimravimite komitee oma algse arvamuse uuesti läbi ja kinnitas 25. juulil 2013 müügiloa andmisest keeldumist.

## Mis on Xeljanz?

Xeljanz on ravim, mis sisaldab toimeainena tofatsitiniibi. Seda kavatseti turustada tablettidena (5 mg).

## Milleks kavatseti Xeljanzi kasutada?

Xeljanzi kavatseti kasutada mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (immuunsüsteemi haigus, mis põhjustab liigeste kahjustust ja põletikku) ravis. Seda kavatseti kasutada patsientidel, kellel ravi vähemalt ühe muu ravimiga – haigust modifitseeriva bioloogilise reumaravimiga (bioloogiline DMARD<sup>1</sup>) – ei olnud edukas seetõttu, et patsiendid ei talunud ravi kõrvalnähtusid või ei tekkinud piisav ravivastus.

## Milline on Xeljanzi eeldatav toime?

Xeljanzi toimeaine tofatsitiniib on immunosuppressant (immuunsüsteemi aktiivsust vähendav ravim), mis blokeerib Janus-kinaasidena tuntud ensüümide toimet. Nimetatud ensüümidel on tähtis osa reumatoidartriidi tõttu tekkivas liigeste põletikus ja kahjustustes. Ensüümide blokeerimisega vähendab tofatsitiniib eeldatavasti põletikku ja muid haiguse sümptomeid.

---

<sup>1</sup> Bioloogilised DMARDid on on immuunsüsteemi spetsiifilistele valkudele suunatud ravimid. DMARDe toodetakse rekombinant-DNA-tehnika meetodil: neid toodab rakk, millesse on viidud DMARDi teket võimaldav geen (DNA).



## Mis dokumendid esitas ettevõtte oma taotluse toetuseks?

Enne inimuuringuid kontrolliti Xeljanzi toimet muude katsetega.

Ettevõtte esitas esialgu viie ohutuse ja efektiivsuse põhiuuringu tulemused, milles osales üle 3300 reumatoidartriidiga patsiendi. Uuringutes võrreldi eraldi või koos foonravimitega manustatud (DMARDid) Xeljanzi (annuses 5 või 10 mg kaks korda päevas) platseeboga (näiv ravim). Efektiivsuse põhinäitajad olid muutused punktides, mida patsiendid andsid haigusnähtudele ja sümptomitele, patsientide kehalises aktiivsuses, liigete struktuurilistes kahjustustes ja haiguse aktiivsuses; tulemusi mõõdeti uuringust sõltuvalt 3 või 6 kuu pärast.

## Mis olid peamised põhjused, mille tõttu soovitas inimravimite komitee müügiloa andmisest keelduda?

Inimravimite komitee nägi peamist probleemi Xeljanzi üldises ohutusprofiilis. Tofatsitiniibi olulised ja lahendamata probleemid olid immunosupresseeriva toimega seotud raskete infektsioonide risk ja liigid.

Ohutusprobleemide hulka kuulusid ka raskete kõrvalnähtude, sealhulgas teatud vähiliikide, gastrointestinaalsete perforatsioonide (mulgustus sooleseinas) ja maksakahjustuse risk, samuti lipiidide (rasva) suurenenud sisaldus veres. Ei olnud selge, kas neid riske on võimalik meditsiini praktikas edukalt hallata.

2013. aasta aprillis otsustas inimravimite komitee, et kokkuvõttes näitasid viie uuringu andmed, et Xeljanziga ravi vähendas reumatoidartriidi nähtusid ja sümptomeid ning parandas patsientide kehalist aktiivsust. Siiski ei olnud uuringud piisavad, et näidata haiguse aktiivsuse ja liigete struktuurilise kahjustuse püsivat vähenemist, eriti Xeljanzi väiksema, 5 mg annuse korral ja patsientide sihtpopulatsioonis, kelle ravi ei olnud vähemalt kahe muu DMARDiga edukas. Taasläbivaatamisel 2013. aasta juulis pakkus ettevõtte, et eemaldab näidustusest väited toime kohta struktuurilisele kahjustusele. Siiski toetas tugevate tõendite puudumine struktuurilise kahjustuse ennetamise kohta Xeljanzi väljapakutud annuses ja vastavas populatsioonis inimravimite komitee arvamust, et ravimi kasulikkus ei kaalu üles olulisi ja lahendamata ohutusprobleeme.

Seetõttu oli inimravimite komitee 2013. aasta aprillis arvamusel, et ravimi Xeljanz kasulikkus ei ole suurem kui kaasnevad riskid, ja soovitas müügiloa andmisest keelduda. Pärast taasläbivaatamist kinnitas komitee oma keeldumist.

## Kuidas mõjutab keeldumine praegu kliinilistes uuringutes või ravimi eriloaga kasutamise programmides osalevaid patsiente?

Ettevõtte teatas inimravimite komiteele, et tofatsitiniibi kliinilistes uuringutes saavad patsiendid ravimit edasi, nagu on kavandatud. Ettevõtte kaalub edasisi taotlusi eriloaga kasutamiseks individuaalselt kohalike seaduste järgi.

Kui osalete kliinilises uuringus või eriloaga kasutamise programmis ja vajate oma ravi kohta lisateavet, siis pöörduge palun arsti poole, kes teile ravi määras.