



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Pitanja i odgovori

---

# Uskrata odobrenja za stavljanje u promet lijeka Xeljanz (tofacitinib)

## Ishod ponovnog ocjenjivanja

Dana 25. travnja 2013. Povjerenstvo za humane lijekove Europske agencije za lijekove (CHMP) usvojilo je negativno mišljenje, te preporučilo da se uskrati odobrenje za stavljanje u promet lijeka Xeljanz, namijenjenog liječenju reumatoidnog artritisa. Zahtjev je podnijela tvrtka Pfizer Limited.

Podnositelj zahtjeva podnio je molbu za preispitivanje mišljenja. Nakon razmatranja osnovanosti te molbe, CHMP je preispitao prvotno mišljenje i 25. srpnja 2013. godine potvrdio uskratu odobrenja za stavljanje u promet.

## Što je Xeljanz?

Xeljanz je lijek čija je djelatna tvar tofacitinib. Trebao se koristiti u obliku tableta (5 mg).

## Za što se Xeljanz trebao koristiti?

Predviđena uporaba Xeljanza bila je liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatskog artritisa (bolesti imunološkog sustava koja uzrokuje oštećenje i upalu zglobova). Trebali su ga koristiti bolesnici u kojih je liječenje najmanje jednim drugim lijekom poznatim kao biološki antireumatski lijek koji mijenja tijek bolesti (biološki DMARD<sup>1</sup>) bilo neuspješno, bilo zato što nisu mogli podnijeti lijek zbog nuspojava, ili zato što je liječenje bilo neučinkovito.

## Kako bi Xeljanz trebao djelovati?

Djelatna tvar Xeljanza - tofacitinib je imunosupresiv (lijek koji smanjuje aktivnost imunološkog sustava) koji inhibira djelovanje enzima tzv. Janus kinaza. Ti su enzimi važni za upalu i oštećenja

---

<sup>1</sup> Biološki DMARD-i su lijekovi koji djeluju na specifične proteine imunološkog sustava. Proizvode se metodom poznatom pod nazivom „rekombinantna DNK tehnologija“, tj. proizvode ih stanice u koje je ugrađen gen (DNK) koji im omogućava proizvodnju lijeka.



zglobova koji se javljaju kod reumatoidnog artritisa. Tofacitinib bi inhibicijom ovih enzima trebao ublažiti upalu i druge simptome bolesti.

## **Čime je tvrtka potkrijepila zahtjev za odobrenje lijeka?**

Prije provođenja ispitivanja na ljudima, učinci Xeljanza ispitani su na eksperimentalnim modelima.

U prvom zahtjevu tvrtka je iznijela rezultate pet glavnih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti provedenih na 3 300 bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa. U tim ispitivanjima uspoređivalo se djelovanje Xeljanza (u dozama od 5 ili 10 mg koje su uzimane dva puta na dan) u odnosu na placebo (slijepa proba), samostalno ili kao dodatno liječenje uz neki drugi DMARD lijek. Glavne mjere učinkovitosti bile su promjene u ocjenama kojima su bolesnici ocjenjivali znakove i simptome bolesti, u tjelesnim funkcijama pacijenata, strukturnom oštećenju zglobova te u aktivnosti bolesti. Ovisno o ispitivanju, ti su se parametri mjerili nakon 3, odnosno 6 mjeseci.

## **Koji su glavni razlozi CHMP-ova odbijanja zahtjeva?**

CHMP je imao ozbiljne prigovore na ukupan sigurnosni profil Xeljanza. Bilo je važnih i neriješenih problema s rizikom i vrstom teških infekcija primijećenih tijekom primjene tofacitiniba, koje su povezane s imunosupresivnim djelovanjem lijeka.

Ti su se prigovori odnosili i na rizik od drugih teških nuspojava, uključujući neke vrste karcinoma, gastrointestinalne perforacije (probušenja u stijenci tankog crijeva), oštećenje jetara te probleme s povećanom koncentracijom lipida (masti) u krvi. Nije bilo jasno može li se tim rizicima uspješno upravljati prilikom primjene lijeka.

U travnju 2013. godine, Povjerenstvo je uzelo u obzir da su, sveukupno gledajući, podaci dobiveni iz pet glavnih ispitivanja pokazali da liječenje Xeljanzom dovodi do poboljšanja znakova i simptoma reumatoidnog artritisa kao i do poboljšanja tjelesnih funkcija bolesnika. Međutim, ispitivanja nisu uspjela dokazati konzistentno smanjenje aktivnosti bolesti i strukturnog oštećenja zglobova, posebice pri nižoj dozi (5 mg) Xeljanza i u ciljnoj populaciji pacijenata koji su neuspješno liječeni primjenom najmanje dva druga DMARD-a. Prilikom ponovnog ocjenjivanja u srpnju 2013. godine tvrtka je predložila uklanjanje tvrdnji o učinku na strukturno oštećenje iz popisa terapijskih indikacija. Međutim, nedostatak čvrstih dokaza da Xeljanz sprečava strukturno oštećenje u predloženoj dozi i populaciji ipak je pridonijelo mišljenju Povjerenstva da koristi liječenja nisu veće od značajnih i neriješenih pitanja sigurnosti.

Stoga je u travnju 2013. godine mišljenje CHMP-a bilo da odnos koristi i rizika Xeljanza nije pozitivan, pa su preporučili uskratu odobrenja za stavljanje u promet. Uskrata CHMP-a potvrđena je pri ponovnom ocjenjivanju.

## **Koje su posljedice odbijanja zahtjeva za bolesnike u kliničkim ispitivanjima ili za pacijente u programima milosrdne uporabe?**

Tvrtka je obavijestila CHMP da će bolesnici koji dobivaju tofacitinib u sklopu kliničkih ispitivanja isti dobivati i dalje prema planu. Tvrtka će daljnje zahtjeve za milosrdnu uporabu razmotriti na individualnoj osnovi u skladu s lokalnim propisima.

Ukoliko ste sudionik kliničkog ispitivanja ili ste uključeni u program milosrdne uporabe, a želite dobiti više informacija o liječenju, obratite se liječniku koji vam je dao lijek.