



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kérdések és válaszok

A Xeljanz (tofacitinib) forgalomba hozatali engedélyének elutasítása

A felülvizsgálat eredménye

2013. április 25-én az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) negatív véleményt fogadott el, amelyben a reumatoid arthritis kezelésére szánt Xeljanz nevű gyógyszer forgalomba hozatali engedély iránti kérelmének elutasítását javasolja. Az engedélyt kérelmező vállalat a Pfizer Limited.

A kérelmező a vélemény felülvizsgálatát kérte. A kérés indoklásának megfontolását követően a CHMP felülvizsgálta az eredeti véleményt, és 2013. július 25-én megerősítette a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását.

Milyen típusú gyógyszer a Xeljanz?

A Xeljanz hatóanyaga a tofacitinib. A készítmény (5 mg-os) tablettaként került volna forgalomba.

Milyen alkalmazásra szánták a Xeljanz-ot?

A Xeljanz-ot a középsúlyos és súlyos, aktív reumatoid arthritis (ízületi károsodást és gyulladást okozó immunbetegség) kezelésére szánták. A gyógyszert azoknak szánták, akiknek a biológiai betegségmódosító szerek (biológiai DMARD¹) csoportjába tartozó legalább egy gyógyszerrel végzett kezelése sikertelen volt, mert a betegek nem tolerálták a kezelést vagy nem válaszoltak megfelelően.

Milyen hatásmechanizmust várnak a Xeljanz-tól?

A Xeljanz hatóanyaga a tofacitinib (az immunrendszer aktivitását csökkentő) immunszuppresszív szer a Janus-kinázok néven ismert enzimek működését gátolja. Ezek az enzimek fontos szerepet játszanak a

¹ A biológiai betegségmódosító szerek az immunrendszer bizonyos fehérjéire hatnak. A szereket a „rekombináns DNS technológiának” nevezett módszerrel állítják elő: olyan sejtek állítják elő, amelyekbe beültettek egy gént (DNS), és ezáltal képessé váltak ennek a gyógyszernek a termelésére.



reumatoid artritiszben fellépő ízületi károsodás és gyulladás folyamatában. A tofacitinib az enzimek gátlásával várhatóan csökkenti a gyulladást és a betegség más tüneteit.

Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a kérelem alátámasztására?

Mielőtt embereken kipróbálták volna, a Xeljanz hatását kísérleti modelleken tesztelték.

A vállalat eredetileg több mint 3300 reumatoid artritiszessel végzett, összesen öt hatásossági és biztonságossági alapvizsgálat eredményét mutatta be. A vizsgálatokban az önmagában vagy más háttérterápia (biológiai betegségmódosító szer) mellett (naponta kétszer 5 vagy 10 mg-os adagban adott) Xeljanz-ot placebo (hatóanyag nélküli) kezeléssel hasonlították össze. A legfontosabb hatásossági mutatók a következők voltak: a betegség jeleinek és tüneteinek értékelésére a beteg által adott pontszám, a beteg fizikai aktivitása, az ízületek szerkezeti károsodása és a betegség aktivitása. Vizsgálattól függően a mutatókat 3 vagy 6 havonta mérték.

Melyek voltak a CHMP fő aggályai, amelyek az elutasításhoz vezettek?

A CHMP jelentős aggályokat fogalmazott meg a Xeljanz általános biztonságossági profiljával szemben. Jelentős és megválaszolatlan aggályok merültek fel a tofacitinib által okozott súlyos fertőzések kockázatával és típusával kapcsolatban, amelyek a gyógyszer immunszuppresszív hatásával vannak összefüggésben.

A biztonságossági aggályok közé tartozott a súlyos mellékhatások kockázata, ideértve bizonyos típusú rákbetegségek, gasztrointesztinális perforációk (a bél falában megjelenő lyukak) vagy májkárosodás kialakulását, valamint a vérben keringő lipidek (zsírok) szintjének a megemelkedését. Nem sikerült tisztázni, hogy miként lehetne ezeket a kockázatokat sikeresen kezelni a klinikai gyakorlatban.

2013 áprilisában a Bizottság úgy vélte, hogy mindent összevetve, az öt alapvizsgálatból származó adatok azt mutatják, hogy a Xeljanz-kezeléssel javulnak a reumatoid artritisz jelei és tünete, és javul a betegek fizikai aktivitása is. A vizsgálatok azonban nem elégségesek annak igazolására, hogy a betegség aktivitása és az ízületek szerkezeti károsodása következetesen csökkenthető a kezeléssel, különösen az alacsonyabb, 5 mg-os Xeljanz adaggal annál a célpopulációnál, amelynél a legalább két másik biológiai betegségmódosító szerrel végzett kezelés sikertelen volt. A 2013 júliusában végzett felülvizsgálatkor a vállalat azt javasolta, hogy töröljék az indikációból a szerkezeti károsodásra kifejtett hatásra vonatkozó állításokat. Ennek ellenére, a Bizottság kitartott álláspontja mellett, hogy a kezelés előnyei nem haladják meg a biztonságossággal kapcsolatos jelentős és megválaszolatlan aggályokat, ugyanis az adatok nem bizonyítják kétséget kizáróan a Xeljanz szerkezeti károsodás megelőzésére kifejtett hatását a javasolt adagban és populációban.

Ezért 2013 áprilisában a CHMP véleménye szerint a Xeljanz előnyei nem haladták meg a kockázatokat, ezért javasolta a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását. A CHMP elutasítását a felülvizsgálat után megerősítették.

Milyen következményekkel jár ez az elutasítás a klinikai vizsgálatokban vagy engedélyezés előtti alkalmazási programokban résztvevő betegekre?

A vállalat tájékoztatta a Bizottságot, hogy a klinikai vizsgálatba bevont betegek a terveknek megfelelően továbbra is kapni fogják tofacitinibet. A vállalat a helyi jogszabályok figyelembe vételével megfontolja majd annak a lehetőségét, hogy az egyéni igényeket az engedélyezés előtti alkalmazási program szerint kielégítse.

Ha Ön klinikai vizsgálatban vagy engedélyezés előtti alkalmazási programban vesz részt, és kezelését illetően további információra van szüksége, vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával!