



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. gada 26. jūlijs  
EMA/460814/2013  
EMA/H/C/002542

## Jautājumi un atbildes

---

# *Xeljanz* (tofacitiniba) reģistrācijas apliecības atteikums Pārskatīšanas iznākums

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) 2013. gada 25. aprīlī pieņēma negatīvu atzinumu, iesakot atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu zālēm *Xeljanz*, kas paredzētas reimatoīdā artrīta ārstēšanai. Reģistrācijas pieteikuma iesniedzējs ir uzņēmums *Pfizer Limited*.

Pieteikuma iesniedzējs pieprasīja atzinuma pārskatīšanu. Apsverot šā lūguma pamatojumu, *CHMP* pārskatīja savu sākotnējo atzinumu un 2013. gada 25. jūlijā apstiprināja atteikumu izsniegt reģistrācijas apliecību.

## Kas ir *Xeljanz*?

*Xeljanz* ir zāles, kas satur aktīvo vielu tofacitinibu. Bija paredzēts, ka tās būs pieejamas tablešu veidā (5 mg).

## Kādam nolūkam bija paredzēts lietot *Xeljanz*?

*Xeljanz* bija paredzēts lietot vidēji smaga vai smaga aktīva reimatoīdā artrīta (imūnsistēmas slimības, kas izraisa locītavu bojājumu un iekaisumu) ārstēšanai. Tās bija paredzēts lietot pacientiem, kuriem ārstēšana ar vismaz vienām citām zālēm, kuras dēvē par bioloģiskām slimību modificējošām pretreimatisma zālēm (*biological disease-modifying antirheumatic drug*; bioloģiskām *DMARD*<sup>1</sup>), bijusi nesekmīga tādēļ, ka pacientam bijusi ārstēšanas nepanesība blakusparādību dēļ, vai tādēļ, ka nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija.

## Kāda ir paredzamā *Xeljanz* iedarbība?

*Xeljanz* aktīvā viela tofacitinibs ir imūnsupresants (zāles, kas mazina imūnsistēmas aktivitāti), kas darbojas, bloķējot par *Janus* kināzēm dēvētu enzīmu darbību. Šiem enzīmiem ir nozīmīga loma

---

<sup>1</sup> Bioloģiskās *DMARD* ir zāles, kas vērstas pret specifiskām imūnsistēmas olbaltumvielām. Šīs zāles iegūst, izmantojot "rekombinanto DNS tehnoloģiju". Šīs zāles veidojas šūnās, kuras ir saņēmušas gēnu (DNS), kas padara tās spējīgas sintezēt zāles.



iekaisuma procesā un locītavu bojājumu izraisīšanā reimatoīdā artrīta gadījumā. Bloķējot enzīmus, tofacitinibs varētu mazināt iekaisumu un citus slimības simptomus.

## **Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza pieteikuma pamatošanai?**

Pirms pētījumu uzsākšanas ar cilvēkiem, *Xeljanz* iedarbība tika pārbaudīta eksperimentālos modeļos.

Uzņēmums sākotnēji iesniedza piecu pamatpētījumu rezultātus par drošumu un efektivitāti, iesaistot vairāk nekā 3000 pacientu ar reimatoīdo artrītu. Šajos pētījumos *Xeljanz* (lietojot pa 5 mg vai 10 mg divreiz dienā) salīdzināja ar placebo (neīstu ārstēšanas līdzekli), lietojot vai nu atsevišķi, vai papildus citām fona terapijas zālēm (*DMARD*). Galvenie efektivitātes rādītāji bija pacienta slimības pazīmju un simptomu vērtējuma, fiziskās funkcijas, locītavu strukturālā bojājuma un slimības aktivitātes pārmaiņas, ko vērtēja pēc trīs vai sešiem mēnešiem atkarībā no pētījuma.

## **Kādas bija CHMP galvenās bažas, kuru dēļ tika pieņemts atteikums?**

*CHMP* bija būtiskas bažas par *Xeljanz* vispārējo drošuma profilu. Bija nozīmīgas un nenovērstas bažas par nopietnu infekciju risku un veidu tofacitiniba lietotājiem saistībā ar zāļu imūnsupresīvo iedarbību.

Bažas par drošumu ietvēra arī citu smagu blakusparādību risku, tostarp noteiktu vēža veidu, kuņģa-zarnu trakta perforācijas (zarnu plīsuma), aknu bojājuma un ar paaugstinātu lipīdu (tauku) līmeni asinīs saistīto traucējumu risku. Nebija pārliecības, ka šo risku medicīniskā praksē varētu veiksmīgi novērst.

Komiteja 2013. gada aprīlī uzskatīja, ka kopumā piecos pamatpētījumos iegūtie dati liecina, ka ārstēšana ar *Xeljanz* mazina reimatoīdā artrīta pazīmes un simptomus, kā arī uzlabo pacientu fiziskās funkcijas. Tomēr pētījumi nebija pietiekami, lai pierādītu konsekventu slimības aktivitātes un locītavu strukturālo bojājumu mazināšanos, jo īpaši lietojot *Xeljanz* mazāko 5 mg devu, kā arī mērķa populācijas pacientiem, kuriem ārstēšana ar vismaz divām citām *DMARD* bijusi neveiksmīga. Veicot atkārtotu izvērtēšanu 2013. gada jūlijā, uzņēmums ierosināja no indikācijas izņemt apgalvojumu par ietekmi uz strukturāliem bojājumiem. Tomēr, tā kā nebija stingru pierādījumu par strukturālu bojājumu novēršanu, lietojot *Xeljanz* ierosinātajā devā un populācijā, Komiteja aizvien uzskatīja, ka ārstēšanas sniegtie ieguvumi neattiecinās uz nozīmīgās un nenovērstās bažas par drošumu.

Tādēļ 2013. gada aprīlī *CHMP* uzskatīja, ka pacienta ieguvums, lietojot *Xeljanz*, nepārsniedz šo zāļu radīto risku, un ieteica neizsniegt reģistrācijas apliecību. Pēc atzinuma pārskatīšanas *CHMP* atteikums tika apstiprināts.

## **Kādas būs šā atteikuma sekas pacientiem, kuri piedalās klīniskos pētījumos vai līdzcietīgas zāļu lietošanas programmās?**

Uzņēmums informēja *CHMP*, ka pacienti, kuri saņem tofacitinibu klīniskos pētījumos, turpinās to lietot, kā plānots. Turpmākus līdzcietīgas lietošanas pieprasījumus uzņēmums izvērtēs individuāli saskaņā ar vietējiem noteikumiem.

Ja Jūs pašreiz piedalāties klīniskajā pētījumā vai līdzcietīgas zāļu lietošanas programmā un vēlaties saņemt plašāku informāciju par terapiju, jautājiet savam ārstējošam ārstam.