



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden

Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Xeljanz (tofacitinib)

Uitkomst van het heronderzoek

Op 25 april 2013 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Xeljanz, bedoeld voor de behandeling van reumatoïde artritis. De firma die de vergunningaanvraag indiende, is Pfizer Limited.

De aanvrager vroeg om een heroverweging van het advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben overwogen, onderzocht het CHMP het oorspronkelijke advies opnieuw, en bevestigde het op 25 juli 2013 de weigering van de vergunning voor het in de handel brengen.

Wat is Xeljanz?

Xeljanz is een geneesmiddel dat de werkzame stof tofacitinib bevat. Het had verkrijgbaar moeten komen in de vorm van tabletten (5 mg).

Voor welke behandeling was Xeljanz bedoeld?

Xeljanz was bedoeld voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (een ziekte van het immuunsysteem die schade aan en ontsteking van de gewrichten veroorzaakt). Het was bedoeld voor patiënten bij wie behandeling met ten minste één ander geneesmiddel dat bekendstaat als een biologisch ziekteverloop beïnvloedend geneesmiddel tegen reuma (biologisch DMARD)¹ zonder succes was, hetzij omdat de patiënten als gevolg van bijwerkingen de behandeling niet konden verdragen, hetzij omdat ze daar niet voldoende op reageerden.

¹ Biologische DMARD's zijn geneesmiddelen die gericht zijn op specifieke eiwitten in het immuunsysteem. Ze worden vervaardigd door middel van een methode die bekendstaat als 'recombinant-DNA-technologie': ze worden gemaakt door cellen waarin een gen (DNA) is ingebracht waardoor de cellen het geneesmiddel kunnen produceren.



Hoe werd verwacht dat Xeljanz zou werken?

De werkzame stof in Xeljanz, tofacitinib, is een immunosuppressivum (een geneesmiddel dat de activiteit van het immuunsysteem verlaagt) dat de werking verhindert van enzymen die bekendstaan als Janus-kinasen. Deze enzymen spelen een belangrijke rol in het proces van ontsteking en beschadiging van de gewrichten, dat optreedt bij reumatoïde artritis. Verwacht werd dat tofacitinib, door de enzymen te blokkeren, de ontstekingsverschijnselen en andere symptomen van de ziekte zou verminderen.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De werking van Xeljanz werd eerst in experimentele modellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

De firma presenteerde in eerste instantie de resultaten van vijf hoofdonderzoeken naar veiligheid en werkzaamheid waarbij meer dan 3 300 patiënten met reumatoïde artritis waren betrokken. In deze onderzoeken werd Xeljanz (bij een dosis van 5 of 10 mg tweemaal daags) vergeleken met placebo (een schijnbehandeling), hetzij alléén, hetzij als toevoeging aan andere achtergrondgeneesmiddelen (DMARD's). De belangrijkste maatstaven voor werkzaamheid bestonden uit veranderingen in de scores van patiënten voor symptomen en verschijnselen van de ziekte, lichamelijk functioneren van de patiënt, structurele beschadiging van de gewrichten en ziekteactiviteit; deze werden, afhankelijk van het onderzoek, gemeten na 3 of 6 maanden.

Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen?

Het CHMP had grote problemen met het algemene veiligheidsprofiel van Xeljanz. Er waren belangrijke en onopgeloste bedenkingen met betrekking tot het risico op en het type ernstige infecties die werden gezien met tofacitinib, en die verband houden met de immunosuppressieve werking van het geneesmiddel.

Deze bedenkingen aangaande de veiligheid behelsden ook de risico's op andere ernstige bijwerkingen, waaronder bepaalde typen kanker, gastro-intestinale perforaties (gaten in de wand van de darm), leverbeschadiging en problemen met verhoogde lipidegehalten (vetgehalten) in het bloed. Het was niet duidelijk of deze risico's in de medische praktijk met succes zouden kunnen worden beheerst.

In april 2013 was het Comité van mening dat de gegevens uit de vijf hoofdonderzoeken, wanneer ze werden samengenomen, aantoonde dat behandeling met Xeljanz leidde tot een verbetering in de symptomen en verschijnselen van reumatoïde artritis en het lichamelijk functioneren van de patiënten. De onderzoeken waren echter niet voldoende om een consequente vermindering aan te tonen in de ziekteactiviteit en in de structurele beschadiging van de gewrichten, in het bijzonder bij de lagere dosis van 5 mg Xeljanz en bij de doelpopulatie van patiënten bij wie behandeling met ten minste twee andere DMARD's zonder succes was. Na heronderzoek stelde de firma in juli 2013 voor om beweringen inzake een effect op structurele beschadiging uit de indicatie te verwijderen. Het ontbreken van solide bewijsmateriaal met betrekking tot de preventie van structurele beschadiging met Xeljanz bij de voorgestelde dosis en populatie, droeg echter nog steeds bij aan de opvatting van het Comité dat de voordelen van de behandeling niet opwogen tegen de aanzienlijke en onopgeloste problemen inzake de veiligheid.

Daarom was het CHMP in april 2013 van mening dat de voordelen van Xeljanz niet opwogen tegen de risico's ervan en adviseerde het de vergunning voor het in de handel brengen te weigeren. De weigering van het CHMP werd bevestigd na heronderzoek.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat patiënten die tofacitinib toegediend krijgen in klinische proeven, dit volgens plan blijven doen. De firma zal, in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften, toekomstige verzoeken om gebruik met speciale toestemming op individuele basis in overweging nemen.

Indien u deelneemt aan een klinische proef of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.