



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 lipca 2013 r.
EMA/460814/2013
EMA/H/C/002542

Pytania i odpowiedzi

Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Xeljanz (tofacitinib)

Wynik ponownej oceny

W dniu 25 kwietnia 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał negatywną opinię, zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Xeljanz, przeznaczonego do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Firmą ubiegającą się o wydanie pozwolenia jest Pfizer Limited.

Wnioskodawca zwrócił się o ponowne rozpatrzenie tej opinii. Po rozważeniu podstaw do wniosku CHMP ponownie rozpatrzył wstępną opinię i w dniu 25 lipca 2013 r. potwierdził odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Co to jest lek Xeljanz?

Produkt Xeljanz to lek zawierający substancję czynną tofacitinib. Miał on być dostępny w postaci tabletek (5 mg).

W jakim celu miał być stosowany lek Xeljanz?

Lek Xeljanz miał być stosowany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (choroba układu odpornościowego powodująca uszkodzenie i stan zapalny stawów) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Lek mieli otrzymywać pacjenci, u których leczenie przynajmniej jednym innym produktem leczniczym należącym do grupy biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (biologiczne DMARD¹) było nieskuteczne z uwagi na nietolerancję leku i wystąpienie działań niepożądanych lub też z uwagi na brak odpowiedniej reakcji organizmu.

¹ Biologiczne DMARD to produkty lecznicze, których celem są określone białka w układzie odpornościowym. Są one produkowane z zastosowaniem metody znanej jako technologia rekombinacji DNA. Są wytwarzane przez komórki, które otrzymały gen (DNA) umożliwiający produkcję DMARD.



Jakie jest oczekiwane działanie leku Xeljanz?

Substancja czynna leku Xeljanz, tofacitinib, to środek immunosupresyjny (produkt leczniczy osłabiający działanie układu odpornościowego), który blokuje aktywność enzymów zwanych kinazami Janusowymi. Enzymy te odgrywają ważną rolę w procesie powstawania stanu zapalnego i uszkodzenia stawów, do którego dochodzi w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Blokując działanie enzymów, tofacitinib przyczynia się do łagodzenia stanu zapalnego i innych objawów choroby.

Jaką dokumentację przedstawiła firma na poparcie wniosku?

Zanim przeprowadzono badania na ludziach działanie leku Xeljanz badano w modelach eksperymentalnych.

Firma początkowo zaprezentowała wyniki pięciu badań głównych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku, z udziałem ponad 3300 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. W badaniach porównano działanie leku Xeljanz (w dawce 5 mg lub 10 mg dwa razy na dobę) z placebo (leczenie pozorowane), przyjmowanych pojedynczo lub jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (DMARD). Główną miarą skuteczności leku była zmiana oceny pacjenta przeprowadzonej pod kątem oznak i objawów choroby, stanu fizycznego pacjenta, strukturalnego uszkodzenia stawów i aktywności choroby. Ocenę przeprowadzano po 3 lub 6 miesiącach, w zależności od badania.

Jakie były główne zastrzeżenia CHMP, które doprowadziły do odmowy?

CHMP wyraził poważne obawy dotyczące ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania leku Xeljanz. Zgłoszono istotne zastrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia ciężkich stanów zapalnych podczas stosowania tofacitinibu, związanych z jego działaniem immunosupresyjnym.

Obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku obejmowały również ryzyko wystąpienia innych ciężkich działań niepożądanych, w tym pewnych nowotworów, perforacji w obrębie układu pokarmowego (otwory w ścianie jelita), uszkodzenia wątroby i problemów z podwyższonym poziomem stężenia lipidów (tłuszczów) we krwi. Nie było wiadomo, czy ryzyko to można skutecznie wyeliminować w praktyce lekarskiej.

W kwietniu 2013 r. Komitet uznał, że łączne dane z pięciu badań głównych wykazały skuteczność leczenia z użyciem produktu Xeljanz, w wyniku którego wystąpiło złagodzenie oznak i objawów reumatoidalnego zapalenia stawów oraz poprawa stanu fizycznego pacjentów. Niemniej jednak badania te były niewystarczające do wykazania stałego zmniejszenia aktywności choroby i strukturalnego uszkodzenia stawów, szczególnie w przypadku podawania leku Xeljanz w niższej dawce (5 mg) w docelowej populacji pacjentów, w której leczenie innymi produktami leczniczymi DMARD było nieskuteczne. Podczas ponownej oceny w lipcu 2013 r. firma zaproponowała usunięcie ze wskazań możliwego wpływu leku na zmniejszenie strukturalnego uszkodzenia stawów. Jednak brak solidnych dowodów popierających zapobieganie strukturalnemu uszkodzeniu stawów przez podawanie leku Xeljanz w proponowanej dawce i populacji pacjentów przyczynił się do zdania Komitetu, że korzyści z leczenia nie przewyższają istotnych i nierozwiązanych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

W związku z tym w kwietniu 2013 r. CHMP wyraził opinię, że korzyści ze stosowania leku Xeljanz nie przewyższają ryzyka i zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie tego leku do obrotu. Odmowa CHMP została potwierdzona po ponownym rozpatrzeniu opinii.

Jakie są skutki tej odmowy dla pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych lub programach stosowania w leczeniu ze względów etycznych?

Firma poinformowała CHMP, że pacjenci przyjmujący tofacitinib w ramach badań klinicznych będą go w dalszym ciągu otrzymywać. Firma indywidualnie rozważy przyszłe zgłoszenia do stosowania w leczeniu u indywidualnego chorego ze względów etycznych, zgodnie z lokalnymi przepisami.

Uczestnicy badań klinicznych lub programów stosowania w leczeniu ze względów etycznych, którzy potrzebują więcej informacji na temat leczenia, powinni skontaktować się z lekarzem prowadzącym.