



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26.07.13  
EMA/460814/2013  
EMA/H/C/002542

## Otázky a odpovede

---

# Zamietnutie povolenia na uvedenie na trh pre liek Xeljanz (tofacitinib)

## Výsledok opätovného preskúmania

Dňa 25. apríla 2013 prijal Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) negatívne stanovisko odporúčajúce zamietnutie povolenia na uvedenie na trh pre liek Xeljanz určený na liečbu reumatoidnej artritídy. Spoločnosť, ktorá požiadala o povolenie, je Pfizer Limited.

Žiadateľ požiadal o opätovné preskúmanie stanoviska. Po zvážení dôvodov na predloženie tejto žiadosti výbor CHMP opätovne preskúmal pôvodné stanovisko a 25. júla 2013 potvrdil zamietnutie povolenia na uvedenie na trh.

## Čo je liek Xeljanz?

Xeljanz je liek, ktorý obsahuje účinnú látku tofacitinib. Liek mal byť dostupný vo forme tabliet (5 mg).

## Aké bolo predpokladané použitie lieku Xeljanz?

Liek Xeljanz sa mal používať na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy (ochorenia imunitného systému spôsobujúceho poškodenie a zápal kĺbov). Liek sa mal používať v prípade pacientov, u ktorých liečba najmenej jedným iným liekom známym ako biologický antireumatický liek modifikujúci ochorenie (biologický DMARD<sup>1</sup>) nebola úspešná buď preto, že pacienti liečbu netolerovali v dôsledku vedľajších účinkov alebo preto, že na liečbu adekvátne neodpovedali.

## Akým spôsobom by mal liek Xeljanz účinkovať?

Účinná látka lieku Xeljanz, tofacitinib, je imunosupresívum (liek, ktorý znižuje aktivitu imunitného systému), ktoré účinkuje tak, že zablokuje pôsobenie enzýmov známych ako Janusove kinázy. Tieto enzýmy hrajú dôležitú úlohu v procese zápalu a poškodenia kĺbov, ku ktorému dochádza pri

---

<sup>1</sup> Biologické lieky DMARD sú lieky, ktoré sú zamerané na špecifické proteíny v imunitnom systéme. Tieto lieky sa vyrábajú metódou známou ako technológia rekombinantnej DNA: vyrábajú ich bunky, do ktorých bol vložený gén (DNA) umožňujúci vyrábať tento liek.



reumatoidnej artritíde. Predpokladá sa, že zablokovaním týchto enzýmov tofacitinib zmierňuje zápal a ďalšie príznaky ochorenia.

## **Akou dokumentáciou podložila spoločnosť svoju žiadosť?**

Účinok lieku Xeljanz sa najprv skúmal na pokusných modeloch, a potom na ľuďoch.

Spoločnosť pôvodne predložila výsledky piatich hlavných štúdií bezpečnosti a účinnosti, na ktorých sa zúčastnilo viac ako 3 300 pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto štúdie porovnávali liek Xeljanz (v dávke 5 alebo 10 mg dvakrát denne) s placebom (zdanlivým liekom) buď v monoterapii alebo ako prídavok k iným základným liekom (liekom DMARD). Hlavným meradlom účinnosti boli zmeny v skóre príznakov a symptómov ochorenia pacienta, fyzickej funkcie pacienta, štrukturálneho poškodenia kĺbov a aktivity ochorenia; tieto skóre sa zisťovali po 3 alebo 6 mesiacoch v závislosti od štúdie.

## **Aké boli hlavné výhrady výboru CHMP, ktoré viedli k odporúčeniu zamietnuť povolenie na uvedenie na trh?**

Výbor CHMP mal závažné výhrady týkajúce sa celkového profilu bezpečnosti lieku Xeljanz. Boli to významné a nevyriešené výhrady týkajúce sa rizika a typu závažných infekcií vyskytujúcich sa pri použití tofacitinibu, ktoré sú spojené s imunosupresívnym účinkom lieku.

Tieto výhrady týkajúce sa bezpečnosti zahŕňali tiež riziko ďalších závažných vedľajších účinkov vrátane určitých typov rakoviny, gastrointestinálnych perforácií (otvorov v stene čreva), poškodenia pečene a problémov so zvýšenou hladinou lipidov (tukov) v krvi. Nebolo jasné, či sa tieto riziká dajú v lekárskej praxi úspešne riadiť.

V apríli 2013 výbor usúdil, že celkové údaje z piatich hlavných štúdií preukázali, že liečba liekom Xeljanz viedla k zlepšeniu príznakov a symptómov reumatoidnej artritídy a fyzickej funkcie pacientov. Štúdie však dostatočne nepreukázali konzistentné zníženie aktivity ochorenia a štrukturálneho poškodenia kĺbov, najmä pri nižšej 5 mg dávke lieku Xeljanz a v cieľovej skupine pacientov, u ktorých liečba najmenej dvomi inými liekmi DMARD bola neúspešná. Pri opätovnom preskúmaní v júli 2013 spoločnosť navrhla vypustiť z indikácie výroky o účinku na štrukturálne poškodenie. Nedostatok presvedčivých dôkazov o prevencii štrukturálneho poškodenia pri použití lieku Xeljanz v navrhnutej dávke a skupine pacientov však podporil názor výboru, že prínosy liečby neprevyšujú významné a nevyriešené výhrady týkajúce sa bezpečnosti.

V apríli 2013 preto výbor CHMP dospel k názoru, že prínosy lieku Xeljanz neprevyšujú jeho riziká a odporučil zamietnuť povolenie na uvedenie na trh. Po opätovnom preskúmaní sa potvrdilo zamietnutie výborom CHMP.

## **Aké sú dôsledky zamietnutia pre pacientov, ktorí sa zúčastňujú na klinických skúšaní lieku alebo na programoch na použitie lieku v naliehavých prípadoch?**

Spoločnosť informovala výbor CHMP, že pacienti užívajúci tofacitinib v klinických skúšaní budú liek naďalej užívať podľa plánu. Spoločnosť zvažuje budúce žiadosti o použitie lieku v naliehavých prípadoch na individuálnom základe v súlade s miestnymi nariadeniami.

Ak ste účastníkom klinického skúšania alebo programu na použitie lieku v naliehavých prípadoch a potrebujete viac informácií o svojej liečbe, obráťte sa na svojho ošetrojúceho lekára.