



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Vprašanja in odgovori

---

# Zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Xeljanz (tofacitinib)

## Izid ponovnega pregleda

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je 25. aprila 2013 sprejel negativno mnenje, s katerim je priporočil zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Xeljanz, namenjenim zdravljenju revmatoidnega artritisa. Vlogo za pridobitev dovoljenja za promet je predložila družba Pfizer Limited.

Predlagatelj je zahteval ponoven pregled mnenja. Po preučitvi podlage za to zahtevo je CHMP ponovno pregledal prvotno mnenje in 25. julija 2013 potrdil zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

### Kaj je zdravilo Xeljanz?

Xeljanz je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino tofacitinib. Na voljo naj bi bilo v obliki tablet (5 mg).

### Za kaj naj bi se zdravilo Xeljanz uporabljalo?

Zdravilo Xeljanz naj bi se uporabljalo za zdravljenje zmerne do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa (bolezni imunskega sistema, ki povzroča okvaro in vnetje sklepov). Uporabljalo naj bi se pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z najmanj enim drugim zdravilom, ki se imenuje biološko imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (biološko DMARD<sup>1</sup>), ni bilo uspešno, ker bolniki zaradi neželenih učinkov niso mogli prenašati zdravljenja ali ker se nanj niso ustrezno odzvali.

---

<sup>1</sup> Biološka imunomodulirajoča antirevmatična zdravila (DMARD) so zdravila, ki učinkujejo na določene beljakovine imunskega sistema. Proizvajajo jih z metodo, znano kot „tehnologije rekombinantne DNK“, pri kateri celice prejmejo gen (DNK), s katerim lahko tvorijo zdravilo.



## **Kako naj bi zdravilo Xeljanz delovalo?**

Zdravilna učinkovina v zdravilu Xeljanz, tofacitinib, je imunosupresiv (zdravilo, ki zmanjša delovanje imunskega sistema), ki učinkuje tako, da preprečuje delovanje encimov, imenovanih Janus kinaze. Ti encimi imajo pomembno vlogo pri vnetju in okvari sklepov, ki se pojavi pri revmatoidnem artritisu. Tofacitinib naj bi z zaviranjem teh encimov zmanjšal vnetje in druge simptome bolezni.

## **Katero dokumentacijo je družba predložila v podporo svoji vlogi?**

Učinki zdravila Xeljanz so bili najprej preskušeni na poskusnih modelih, nato pa so jih raziskali pri ljudeh.

Družba je sprva predložila rezultate petih glavnih študij varnosti in učinkovitosti, v katere je bilo vključenih več kot 3 300 bolnikov z revmatoidnim artritisom. V študijah so primerjali zdravilo Xeljanz (v odmerku 5 ali 10 mg dvakrat na dan) in placebo (zdravilo brez zdravilne učinkovine), ki so ju dajali samostojno ali kot dodatek k drugim zdravilom za osnovno bolezen (imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom). Glavna merila učinkovitosti so bile spremembe bolnikovih ocen znakov in simptomov bolezni, fizične zmogljivosti bolnika, strukturnih okvar sklepov in dejavnosti bolezni; te parametre so ovrednotili po 3 ali 6 mesecih, odvisno od študije.

## **Kateri so bili glavni zadržki, zaradi katerih je CHMP predlagal zavrnitev dovoljenja za promet?**

CHMP je imel velike zadržke glede splošnega varnostnega profila zdravila Xeljanz. Izpostavljeni so bili pomembni in nerešeni zadržki v zvezi s tveganjem za resne okužbe in vrsto teh okužb, ki so jih opazili pri uporabi tofacitiniba in so povezane z imunosupresivnim delovanjem zdravila.

Zadržki glede varnosti so se nanašali tudi na tveganje za druge hude neželene učinke, vključno z nekaterimi vrstami raka, perforacijami v črevesju (luknjami v steni črevesja), okvaro jeter in težavami z zvišanimi ravnmi lipidov (maščob) v krvi. Ni jasno, ali bi bilo ta tveganja mogoče uspešno obvladati v zdravniški praksi.

Aprila 2013 je Odbor menil, da so na splošno podatki iz petih glavnih študij pokazali, da je zdravljenje z zdravilom Xeljanz izboljšalo znake in simptome revmatoidnega artritisa ter fizično zmogljivost bolnikov. Vendar pa študije niso bile zadostne za to, da bi pokazale dosledno zmanjšanje dejavnosti bolezni in strukturnih okvar sklepov, še zlasti pri manjšem, 5-mg odmerku zdravila Xeljanz in pri ciljni populaciji bolnikov, pri katerih zdravljenje z najmanj dvema drugima DMARD ni bilo uspešno. Pri ponovnem pregledu mnenja julija 2013 je družba predlagala, da bi iz indikacije umaknili trditve o učinku na strukturne okvare. Kljub temu pa je pomanjkanje trdnih dokazov o tem, da zdravilo Xeljanz v predlaganem odmerku preprečuje strukturne okvare pri predlagani populaciji, še vedno prispevalo k tem, da je Odbor menil, da koristi zdravljenja ne odtehtajo pomembnih in nerešenih zadržkov glede varnosti.

Posledično je CHMP aprila 2013 sprejel mnenje, da koristi zdravila Xeljanz niso večje od z njim povezanih tveganj, in priporočil zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z njim. Zavrnitev, ki jo je predlagal Odbor, je bila po ponovnem pregledu potrjena.

## **Kakšne so posledice zavrnitve za bolnike, ki sodelujejo v kliničnih preskušanjih ali programih sočutne uporabe zdravila?**

Družba je CHMP obvestila, da bodo bolniki, ki sodelujejo v kliničnih preskušanjih, še naprej prejeli tofacitinib, kot je bilo predvideno. Prihodnje vloge za sodelovanje v programih sočutne uporabe bo družba individualno obravnavala v skladu z lokalnimi predpisi.

Če ste vključeni v klinično preskušanje ali program sočutne uporabe in potrebujete več informacij o zdravljenju, se obrnite na zdravnika, ki vam je predpisal zdravljenje.