



Podgorica, 09.04.2021.

**Pismo zdravstvenim radnicima o inicijalnim rezultatima kliničkog ispitivanja o povećanju rizika od pojave ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) kod primjene lijeka ▼ Xeljanz (tofacitinib) u odnosu na terapiju inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ )**

Poštovani,

Kompanija Glosarij d.o.o. Podgorica, kao nosilac dozvole za lijek ▼ Xeljanz (tofacitinib), proizvođača Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Njemačka u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) Vas želi informisati o sljedećem:

**Sažetak**

- Preliminarni podaci iz završenog kliničkog ispitivanja A3921133 kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom upućuju na povećani rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) tofacitinibom u poredjenju sa pacijentima liječenim inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ).
- Potrebno je razmotriti koristi i rizike primjene tofacitiniba prilikom odluke o propisivanju ili nastavku terapije predmetnim lijekom, kao i slijediti preporuke navedene u uputstvu za lijek za tofacitinib.
- Preporuka pacijentima je da ne prestaju koristiti tofacitinib bez prethodne konsultacije sa svojim ljekarom, kojem se trebaju obratiti u slučaju bilo kakvih pitanja ili nedoumica.
- EMA trenutno sprovodi dalju ocjenu podataka iz kliničkog ispitivanja A3921133 i njihovog potencijalnog uticaja na informacije o lijeku za tofacitinib, a konačni zaključci i preporuke će biti objavljeni po završetku ocjene.

**Dodatne informacije**

Tofacitinib je inhibitor Janus kinaze i indikovano je za liječenje

- odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom ili aktivnim psorijatičnim artritismom koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili jedan ili više lijekova koji mijenjaju tok reumatske bolesti.
- odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji su imali neadekvatan odgovor, koji su izgubili odgovor, ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološki lijek.

## Dugoročno ispitivanje bezbjedne primjene A3921133 kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom

Ispitivanje *ORAL Surveillance* (ispitivanje A3921133) je veliko (uključuje 4362 ispitanika) randomizovano aktivno kontrolisano kliničko ispitivanje za procjenu bezbjednosti tofacitiniba primijenjenog u dvije doze (5 mg dva puta dnevno i 10 mg dva puta dnevno) u odnosu na inhibitore TNF- $\alpha$  kod ispitanika sa reumatoidnim artritisom uzrasta od 50 godina ili starijih koji su imali barem jedan dodatni kardiovaskularni faktor rizika (definisan u planu ispitivanja kao trenutno aktivni pušač, visoki krvni pritisak, lipoprotein velike gustine [HDL] < 40 mg/dl, šećerna bolest, bolest koronarnih arterija u anamnezi, preuranjena koronarna bolest srca u porodičnoj anamnezi ili ekstraartikularni reumatoidni artritis). Neki od predmetnih faktora rizika su takođe poznati faktori rizika i za maligne bolesti.

Mjere koprimarynog ishoda ovog ispitivanja bile su utvrđeni ozbiljni kardiovaskularni događaji i utvrđene maligne bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože). Ovo ispitivanje povezano je sa praćenjem događaja kod najmanje 1500 ispitanika koje je trebalo pratiti tokom tri godine. Prethodno određeni kriterijumi neinferiornosti nisu bili ispunjeni za ove mjere koprimarynih ishoda i kliničko ispitivanje nije moglo dokazati da tofacitinib nije inferioran („nije gori od“) u odnosu na inhibitore TNF- $\alpha$ . Rezultati ispitivanja ukazuju na to da su navedeni rizici povezani sa dvije odobrene doze odnosno oba režima doziranja (5 mg primijenjeno dva puta dnevno, dok je doza od 10 mg dva puta dnevno odobrena samo za liječenje ulceroznog kolitisa).

Primarne analize su obuhvatile 135 ispitanika sa utvrđenim ozbiljnim kardiovaskularnim događajima i 164 ispitanika sa utvrđenim malignim bolestima (izuzimajući nemelanomski rak kože). Najčešće prijavljivani ozbiljni kardiovaskularni događaj bio je infarkt miokarda. Najčešće prijavljivana maligna bolest (izuzimajući nemelanomski rak kože) bila je rak pluća. Kod ispitanika kod kojih je postojalo veće prisustvo poznatih faktora rizika za ozbiljne kardiovaskularne događaje i malignu bolest (npr. starija populacija, pušenje) zabilježena je veća pojava događaja u svim ispitivanim grupama.

### Utvrđeni ozbiljni kardiovaskularni događaji\*

	<b>Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno**</b>	<b>Doze tofacitiniba zajedno</b>	<b>Inhibitori TNF-<math>\alpha</math></b>
Ukupan broj ispitanika	1455	1456	2911	1451
Broj ispitanika sa prvim događajem u razdoblju rizika*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Osoba-godina	5.166,32	4.871,96	10.038,28	5.045,27
Stopa incidence (95% CI) (broj ispitanika sa događajem/100 osoba-godina)	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
Odnos hazarda (95% CI) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- $\alpha$	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)****	

(\*) Na osnovu Coxovog modela proporcionalnog hazarda

(\*\*) Ispitivana grupa koja je primala 10 mg dva puta dnevno uključuje pacijente koji su prešli sa 10 mg dva puta dnevno na 5 mg dva puta dnevno kao rezultat promjene u ispitivanju u februaru 2019.

(\*\*\*) Razdoblje rizika trajalo je od početka terapije do 60 dana nakon poslednje doze.

(\*\*\*\*) Kriterijum neinferiornosti nije ispunjen za primarno poređenje kombinacije doza tofacitiniba i inhibitora TNF- $\alpha$  jer je gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (95% CI) premašila unaprijed određeni kriterijum neinferiornosti od 1,8, tj. 1,94 > 1,8.

### Utvrđene maligne bolesti izuzimajući nemelanomski rak kože\*

	<b>Tofacitinib 5 mg dva puta dnevno</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno**</b>	<b>Doze tofacitiniba zajedno</b>	<b>Inhibitori TNF-<math>\alpha</math></b>
Ukupan broj ispitanika	1.455	1.456	2.911	1.451
Broj ispitanika sa prvim događajem u razdoblju rizika*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Osoba-godina	5.491,48	5.311,71	10.803,19	5.482,30
Stopa incidence (95% IP) (broj ispitanika sa događajem/100 osoba-godina)	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
Odnos hazarda (95% IP) za tofacitinib u odnosu na inhibitore TNF- $\alpha$	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)****	

(\*) Na osnovu Coxovog modela proporcionalnog hazarda

(\*\*) Ispitivana grupa koja je primala 10 mg dva puta dnevno uključuje pacijente koji su prešli sa 10 mg dva puta dnevno na 5 mg dva puta dnevno kao rezultat promjene u ispitivanju u februaru 2019.

(\*\*\*) Razdoblje rizika obuhvatilo je sva dostupna praćenja bez obzira na izloženost liječenju.

(\*\*\*\*) Kriterijum neinferiornosti nije ispunjen za primarno poređenje kombinacije doza tofacitiniba i inhibitora TNF- $\alpha$  jer je gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (95% CI) premašila unaprijed određeni kriterijum neinferiornosti od 1,8, tj. 2,09 > 1,8.

EMA trenutno sprovodi dalju ocjenu podataka iz kliničkog ispitivanja A3921133 i njihovog potencijalnog uticaja na informacije o lijeku za tofacitinib, a konačni zaključci i preporuke će biti objavljeni po završetku ocjene.

#### **Poziv na prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva:**

▼ Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lijekove, koji možete naći na [www.cinmed.me](http://www.cinmed.me) i poslati na jedan od sledećih načina:

#### ***Poštom na adresu:***

Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore

Bul. Ivana Crnojevića 64a

81 000 Podgorica

**Tel:** 020 310 280

**Fax:** 020 310 581

**Elektronskom poštom:** [nezeljenadejstva@cinmed.me](mailto:nezeljenadejstva@cinmed.me)

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavu neželjenih dejstava),
- putem aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED ([www.cinmed.me](http://www.cinmed.me))

Kada prijavljujete neželjena dejstva, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti zaposlenima u kompaniji koja je nosilac dozvole za lijek, odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima na terenu.

**Kontakt podaci nosioca dozvole za lijek:**

Glosarij d.o.o.  
Vojislavljevića 76, 81 000 Podgorica  
Tel. 020/642-495; 020/642-496  
Fax. 020/642-496  
Kontakt osoba: dr Bojana Adžić Simović  
e-mail: [bojana.adzic-simovic@glosarij.me](mailto:bojana.adzic-simovic@glosarij.me)

S poštovanjem,

dr Bojana Adžić Simović  
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilancu

