

Тофацитиниб в терапии язвенного колита (ЯК): обзор данных по безопасности из клинических исследований OSTAVE и RIVETING^{1,2,3}

В данном материале представлены обновленные данные по анализу безопасности тофацитиниба на основании программы клинических исследований у пациентов с ЯК, полученных в исследовании IIIb/IV фаз за период воздействия препарата до 7,8 года.

Частота развития для НЯ, смертельных исходов и НЯ, представляющих особый интерес, в программе клинических исследований тофацитиниба при ЯК, по когортам

	Когорта поддерживающей терапии (52 недели)			Когорта Общая + IIIb/IV фазы (≤ 7,8 года)		
	Плацебо (N = 198; 100.4 ПЛ)	Тофацитиниб 5 мг 2 р/сут (N = 198; 146.2 ПЛ)	Тофацитиниб 10 мг 2 р/сут (N = 196; 154.3 ПЛ)	ПД тофацитиниба 5 мг 2 р/сут (N = 202; 783.1 ПЛ)	ПД тофацитиниба 10 мг 2 р/сут (N = 955; 2216.6 ПЛ)	Тофацитиниб все дозы (N = 1157; 2999.7 ПЛ)
НЯ						
Пациенты с НЯ, n (%)	149 (75.3)	143 (72.2)	156 (79.6)	189 (93.6)	803 (84.1)	992 (85.7)
Пациенты с серьезными НЯ, n (%)*	13 (6.6)	10 (5.1)	11(5.6)	44 (21.8)	200 (20.9)	244 (21.1)
Смертельные исходы, n (%), ЧР [95 % ДИ] ^а	0 (0.0), 0.00 [0.00, 3.57]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.48]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.35]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 0.46]	7 (0.7), 0.30 [0.12, 0.63]	7 (0.6), ^b 0.23 [0.09, 0.46]
Инфекции, n (%), ЧР [95 % ДИ]^с						
Серьезные инфекции ^d	2(1.0), 1.94 [0.23, 7.00]	2 (1.0), 1.35 [0.16, 4.87]	1 (0.5), 0.64 [0.02, 3.54]	10 (5.0), 1.25 [0.60, 2.29]	42 (4.4), 1.84 [1.33, 2.49]	52 (4.5), 1.69 [1.26, 2.21]
Все НЯ опоясывающего герпеса (несерьезные и серьезные)	1 (0.5), 0.97 [0.02, 5.42]	3 (1.5) ^f , 2.05 [0.42, 6.00]	10 (5.1) ^f , 6.64 [3.19, 12.22]	22 (10.9), 3.00 [1.88, 4.54]	73 (7.6), 3.41 [2.67, 4.29]	95 (8.2), 3.30 [2.67, 4.04]
ОИ ^{g,h} *	1 (0.5), 0.97 [0.02, 5.42]	2 (1.0), 1.36 [0.16, 4.92]	4 (2.0), 2.60 [0.71, 6.65]	8 (4.0), 1.03 [0.45, 2.04]	23 (2.5), 1.02 [0.65, 1.53]	31 (2.8), 1.03 [0.70, 1.46]
ОИ опоясывающего герпеса**	1 (0.5), 0.97 [0.02, 5.42]	2 (1.0), 1.36 [0.16, 4.92]	4 (2.0), 2.60 [0.71, 6.65]	7 (3.5), 0.90 [0.36, 1.86]	19(2.1), 0.84 [0.51, 1.32]	26 (2.3), 0.86 [0.56, 1.26]
Злокачественные новообразования, n (%), ЧР [95 % ДИ]^{a,f,g}						
Злокачественные новообразования (кроме НМРК)	1 (0.5) ⁱ , 0.97 [0.02, 5.39]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.48]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.35]	5 (2.5), 0.62 [0.20, 1.45]	21 (2.3), 0.92 [0.57, 1.41]	26 (2.3) ^j , 0.84 [0.55, 1.24]
НМРК	1 (0.5), 0.97 [0.02, 5.40]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.48]	3 (1.5), 1.91 [0.39, 5.59]	5 (2.5), 0.63 [0.20, 1.47]	17 (1.8), 0.76 [0.44, 1.22]	22 (2.0), 0.73 [0.45, 1.10]
МАСЕ, n (%), ЧР [95 % ДИ]^{a,f,g}	0 (0.0), 0.00 [0.00, 3.57]	1 (0.5) ^k , 0.68 [0.02, 3.777]	1 (0.5) ^j , 0.64 [0.02, 3.54]	4(2.0), 0.50 [0.14, 1.29]	5 (0.5), 0.22 [0.07, 0.51]	9 (0.8) ^l , 0.29 [0.13,0.55]
ВТЗ, n (%), ЧР [95 % ДИ]^{a,f}						
ТГВ	1 (0.5), 0.97 [0.02, 5.39]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.48]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.35]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 0.46]	1 (0.1), 0.04 [0.00, 0.24]	1 (0.1) ^o , 0.03 [0.00, 0.18]
ТЭЛА	1 (0.5), 0.98 [0.02, 5.44]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.48]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.35]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 0.46]	6 (0.6), 0.26 [0.10, 0.57]	6 (0.5) ^o , 0.19 [0.07, 0.42]
Перфорации желудочно-кишечного тракта, n (%), ЧР [95 % ДИ]^{a,f,g,p}	1 (0.5), 0.97 [0.02, 5.39]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.48]	0 (0.0), 0.00 [0.00, 2.35]	1 (0.5), 0.12 [0.00, 0.69]	2 (0.2), 0.09 [0.01, 0.32]	3 (0.3), 0.10 [0.02, 0.28]

• Профиль безопасности тофацитиниба у пациентов с ЯК, полученный в программе клинических исследований, в целом соответствовал профилю безопасности других препаратов для лечения ЯК, включая биологические препараты, за исключением опоясывающего герпеса².

• Частота развития (ЧР на 100 пациенто-лет [ПЛ] воздействия) для НЯ, представляющих особый интерес, оставалась стабильной в течение длительного периода времени (до 7,8 года) после включения окончательных данных ОПИ и результатов промежуточного анализа данных исследования IIIb/IV фаз^{1,3}

Когорта поддерживающей терапии (описанная ранее)^{1, 3} включает пациентов, получавших плацебо, тофацитиниб в дозе 5 мг 2 р/сут или тофацитиниб в дозе 10 мг 2 р/сут в 52-недельном исследовании поддерживающей терапии (NCT01458574); когорта Общая + IIIb/IVФ включает окончательные данные ОПИ (OSTAVE Open) по состоянию на август 2020 г. и данные исследования IIIb/IVФ по состоянию на февраль 2020 г.

^aВ когорте поддерживающей терапии были исключены явления, наблюдавшиеся через 28 дней после приема последней дозы исследуемого препарата; в когорте Общая-IIIb/IVФ были включены все нежелательные явления, включая наблюдавшиеся после 28-дневного периода риска.

^bСмертельные исходы (количество явлений): расслоение аорты (1), остановка сердца (1), ТЭЛА (1), ангиосаркома печени (1), острый миелоидный лейкоз (1), злокачественная меланома (1), метастатическая аденокарцинома (1).

^cЯвления, наблюдавшиеся более чем через 28 дней после приема последней дозы исследуемого препарата, были исключены.

^dОпределяются как любые инфекционные НЯ, которые требуют госпитализации или парентеральной антибактериальной терапии либо соответствуют другим критериям серьезного нежелательного явления.

^eЧНС опоясывающего герпеса в когорте поддерживающей терапии была численно выше при применении тофацитиниба в дозе 5 мг 2 р/сут и статистически значимо выше при применении тофацитиниба в дозе 10 мг 2 р/сут по сравнению с плацебо.

^fПодтвержденные нежелательные явления.

^gДля когорты Общая-IIIb/IVФ, N = 922 и N = 1124 для группы применения тофацитиниба в ПД 10 мг 2 р/сут и всех групп применения тофацитиниба соответственно (за исключением исследований ИФ).

^hЗа исключением туберкулеза и опоясывающего герпеса с двумя соседними дерматомами.

ⁱИнвазивная протоковая карцинома молочной железы. Злокачественное новообразование (количество явлений): острый миелоидный лейкоз (1), рак молочной железы (3), болезнь Боуэна (1), дисплазия шейки матки (2), холангиокарцинома (2), колоректальный рак (4), диффузная В-крупноклеточная лимфома (1), лимфома, ассоциированная с вирусом Эпштейна — Барр (1), эссенциальная тромбоцитемия (1), ангиосаркома печени (1), лейомиосаркома (1), рак легкого (2), злокачественная меланома (2), аденокарцинома пищевода (1), дисплазия полового члена (1), почечно-клеточный рак (1), рак вульвы (1). Инфаркт миокарда:

^jГеморрагический инсульт: mMACE (количество явлений): острый коронарный синдром (1), острый инфаркт миокарда (1), расслоение аорты (1), остановка сердца (1), кровоизлияние в мозжечок (1), острое нарушение мозгового кровообращения (2), геморрагический инсульт (1), инфаркт миокарда (1).

^kПациенту с ТГВ был поставлен диагноз после перелета на большие расстояния и лечения инфицированной раны на ноге, полученной в недавней аварии на мотоцикле.

^lВ анамнезе пациентов с ТЭЛА были следующие примечательные заболевания: у одного пациента — ТГВ и ТЭЛА, у одного пациента — флеботромбоз и инсульт, одна пациентка принимала оральные контрацептивы для лечения дисфункционального маточного кровотечения, у одного пациента была холангиокарцинома и метастазы в брюшину, и ТЭЛА у этого пациента привела к смертельному исходу. У двух пациентов в анамнезе отсутствовали факторы риска развития ТЭЛА.

^mПерфорация желудочно-кишечного тракта не включает предпочтительные термины «пилонидальная киста», «периректальный абсцесс», «абсцесс прямой кишки», «анальный абсцесс», «перинеальный абсцесс» а также любые предпочтительные термины, содержащие термин «свищ».

НЯ – нежелательное явление; 2 р/сут – два раза в сутки; ДИ – доверительный интервал, ТГВ – тромбоз глубоких вен; ЧР – частота развития (уникальные пациенты с явлениями/100 ПЛ воздействия); MACE – тяжелые осложнения сердечно-сосудистых заболеваний; N – количество пациентов в группе лечения, получивших лечение; n – количество уникальных пациентов с определенным НЯ; НМРК – немеланомный рак кожи; ОИ – оппортунистическая инфекция; ОПИ – открытое долгосрочное продленное исследование; Ф – фаза; ПД – преобладающая доза; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ПЛ – пациенто-лет; ЯК – язвенный колит; ВТЭ, венозные тромбоэмболические осложнения.

* ОИ – оппортунистические инфекции (все), ** ОИ опоясывающего герпеса – только оппортунистические инфекции, связанные с опоясывающим герпесом

1. Sandborn WJ et al. United European Gastroenterol J 2021; 9 (Suppl 8): Abstract OP152.

2. Curtis JR et al. Inflamm Bowel Dis 2021; 27: 1394–1408.

3. Sandborn WJ et al. United European Gastroenterol J 2020; 8 (Suppl 8): Abstract OP494

С инструкцией к препарату Яквинус® Вы можете ознакомиться [по ссылке](#).

Служба медицинской информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com, доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»

Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10

Тел.: +7 (495) 287 60 09, факс: +7 (495) 287 53 00

www.pfizerprofi.ru

PP-XEL-RUS-0462 16.09.2022

Сравнение эффективности и безопасности тофацитиниба и ведолизумаба у пациентов с язвенным колитом после неудачи терапии хотя бы одним ингибитором ФНОα^{1,2}

Многие специалисты сталкиваются с трудностями выбора при назначении биологических препаратов и ингибиторов JAK пациентам с язвенным колитом (ЯК), рефрактерным к ингибиторам ФНОα.

Однако прямых исследований, посвященных сравнению эффективности ведолизумаба и тофацитиниба у пациентов с ЯК, не проводилось.

Данный материал посвящен сравнению эффективности и безопасности ведолизумаба и тофацитиниба у пациентов с ЯК, ранее получавших ингибиторы ФНОα.

Эффективность тофацитиниба по сравнению с ведолизумабом по результатам взвешенного анализа¹

	ОР (95% ДИ)	P
Клиническая ремиссия без применения кортикостероидов на 12-й неделе	5,87 (3,55-9,70)	< 0,01
Клиническая ремиссия без применения кортикостероидов на 24-й неделе	2,96(1,85-4,73)	< 0,01
Клиническая ремиссия без применения кортикостероидов на 52-й неделе	2,96(1,85-4,73)	< 0,01
Лабораторная ремиссия на 12-й неделе	2,96(1,85-4,73)	< 0,01
Лабораторная ремиссия на 24-й неделе	2,96(1,85-4,73)	< 0,01
Лабораторная ремиссия на 52-й неделе	1,68 (0,99-2,86)	0,05

Выполняли регрессию показателей предрасположенности на основании следующих ковариат: длительность заболевания (непрерывная), локализация заболевания на момент начала терапии (проктит или другая), предшествующее применение устекинумаба, оценка по SCCAI, сопутствующее применение кортикостероидов и количество предшествующих ингибиторов ФНО

Результаты анализа свидетельствовали о том, что:

- пациенты, получавшие тофацитиниб, с большей вероятностью достигали клинической ремиссии без применения кортикостероидов на 12, 24 и 52-й неделях по сравнению с пациентами, получавшими ведолизумаб
- пациенты, получавшие тофацитиниб, с большей вероятностью достигали лабораторной ремиссии на 12-й и 24-й неделе, но на 52-й неделе данный показатель оставался только на пороге статистической значимости

Прекращение лечения в ходе 52 недель наблюдения

	Ведолизумаб n = 38 (45,8 %)	Тофацитиниб n = 25 (38,5 %)
Длительность лечения — недели медиана (МКР)	14,5 (9-26,8)	16(6-39,3)
Причина прекращения лечения, N(%)		
Отсутствие ответа	33 (86,8 %)	13 (52%)
Утрата ответа	3 (7,9 %)	6 (24 %)
Нежелательные явления	1 (2,6%)	2 (8 %)
Инфекция		3 (12 %)
Другая	1 (2,6 %)	1 (4 %)

Причины прекращения лечения ведолизумабом или тофацитинибом у пациентов с язвенным колитом.

Анализ эффективности и безопасности тофацитиниба и ведолизумаба продемонстрировал, что:

- Не наблюдалось значимых различий в частоте развития инфекций и тяжелых нежелательных явлений
- Не было зарегистрировано тромбоемболических осложнений
- Наиболее частой причиной прекращения лечения была утрата ответа

Результаты многоцентрового сравнительного исследования эффективности тофацитиниба и ведолизумаба у пациентов с язвенным колитом²

Методы:

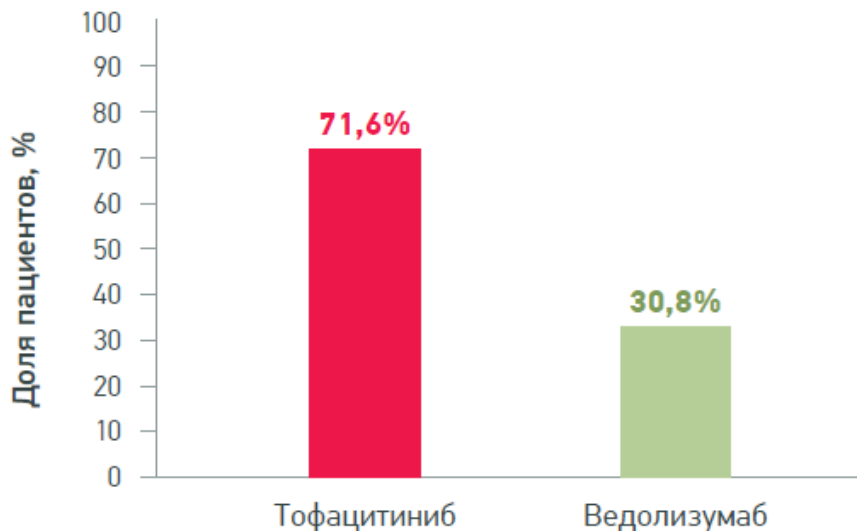
- Многоцентровое ретроспективное исследование, в которое были включены взрослые пациенты с ЯК с оценкой по частичной шкале Мейо > 2 баллов, ранее получавшие 1 или несколько ингибиторов ФНОα и начавшие лечение тофацитинибом или ведолизумабом в период с января 2019 г. по июнь 2021 г.
- Количество пациентов N=199 (ведолизумаб = 112, тофацитиниб = 87)

Цели:

- оценить клиническую ремиссию без кортикостероидов (CFREM),
- оценить эндоскопическое улучшение и заживление слизистой на 16 неделе

Конечные точки эффективности

Клиническая ремиссия без применения кортикостероидов (CREW) на 16 неделе



Результаты:

- Тофацитиниб более эффективен, чем ведолизумаб, для достижения CFREM на 16-й неделе у пациентов с первичной неэффективностью терапии (71,6 против 30,8%, $P=0,049$).
- В группе терапии тофацитинибом предикторов неэффективности выявлено не было, в группе терапии ведолизумабом предикторы неэффективности:
 - ✓ Частичная оценка по шкале Мэйо >6
 - ✓ СРБ > 30 гр/л
 - ✓ ≥ 1 ГИБП в анамнезе
- CFREM на 16-й неделе составил 56,9% в группе тофацитиниба против 6,3% в группе ведолизумаба ($P = 0,007$) после как минимум трех биологических препаратов.
- Среди 177 пациентов эндоскопическое улучшение было выше у пациентов, получавших тофацитиниб (33,6 % против 7,1 %, $p = 0,048$). Заживление слизистой наблюдалось в 6,4% случаев против 3,8% в группах тофацитиниба и ведолизумаба соответственно ($p=0,27$).

Выводы:

Тофацитиниб и ведолизумаб эффективны для достижения ремиссии без кортикостероидов на 16-й неделе. Тофацитиниб более эффективен как в случаях первичной неэффективности ингибиторов ФНО α , так и в случае неэффективности нескольких ингибиторов ФНО α .

1. T. Straatmijer, DOP75 Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Pages i118–i120

2. A. Buisson DOP76 Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Page i120

С инструкцией к препарату Яквинус® Вы можете ознакомиться [по ссылке](#).

Служба медицинской информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com, доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»

Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10

Тел.: +7 (495) 287 60 09, факс: +7 (495) 287 53 00

www.pfizerprofi.ru

PP-XEL-RUS-0462 16.09.2022

Данные о применении тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики

В этом материале представлена информация по 2 исследованиям:

- данные многоцентрового исследования краткосрочной эффективности тофацитиниба,¹
- данные наблюдательного когортного исследования долгосрочной эффективности тофацитиниба в Великобритании.²

Данные многоцентрового исследования краткосрочной эффективности тофацитиниба¹

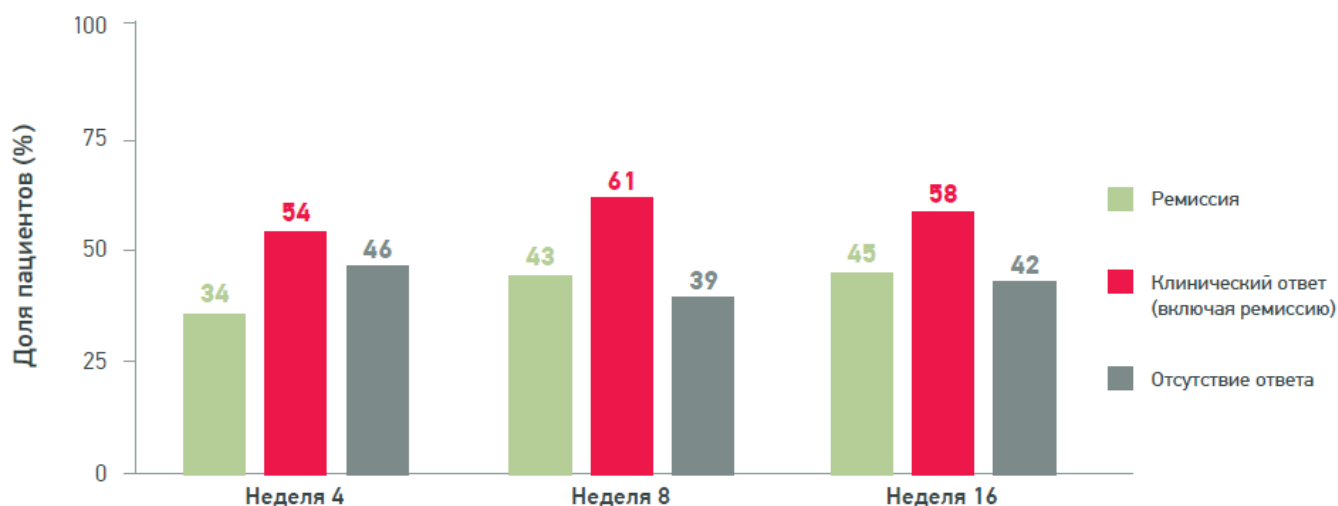
Многоцентровое ретроспективное исследование (Испания), включающее 335 пациентов с высокой активностью ЯК, резистентных к биологической терапии.

В анализе краткосрочной эффективности учитывались только пациенты с активным заболеванием [оценка по частичной шкале Мейо (PMS) > 2 баллов].

Исходные характеристики пациентов:

Характеристики пациентов	N=335
Возраст (годы), среднее значение (СО)	44 (15)
Медиана времени наблюдения (мес) (МКД)	18 (10-27)
Медиана времени от постановки диагноза (годы), (МКД)	7 (2-13)
Мужчины, n (%)	200 (60)
Коморбидные заболевания, n (%)	152 (45)
Факторы риска сердечно-сосудистых и тромбоземболических заболеваний, n (%)	104 (31)
Семейный анамнез ВЗК, n (%)	45 (13)
Язвенный колит	
Распространившийся, n (%)	194 (58)
Левосторонний, n (%)	118 (35)
Внекишечные проявления, n (%)	93 (28)
Предшествующая биологическая терапия, n (%)	328 (98)
иФНОа, n (%)	309 (92)
Ведолизумаб, n (%)	252 (75)
Устекинумаб, n (%)	21 (6)
Среднее количество ГИБП в анамнезе (МКД)	2 (2-3)
Среднее значение частичного индекса Мейо (МКД)	6 (5-7)
Выраженная эндоскопическая активность, n (%)	114 (55)
Анемия на момент включения, n (%)	101 (30)
Сопутствующий прием месалазинов, n (%)	130 (39%)

Краткосрочная эффективность тофацитиниба в терапии язвенного колита (а) и достижение ремиссии на 8-й неделе (b)



- 16 % пациентов, не ответивших на лечение, и 35 % пациентов с частичным ответом на 4-й неделе достигли ремиссии на 8-й неделе,
- 19 % пациентов, не ответивших на лечение, и 37 % пациентов с частичным ответом на 8-й неделе достигли ремиссии на 16-й неделе.

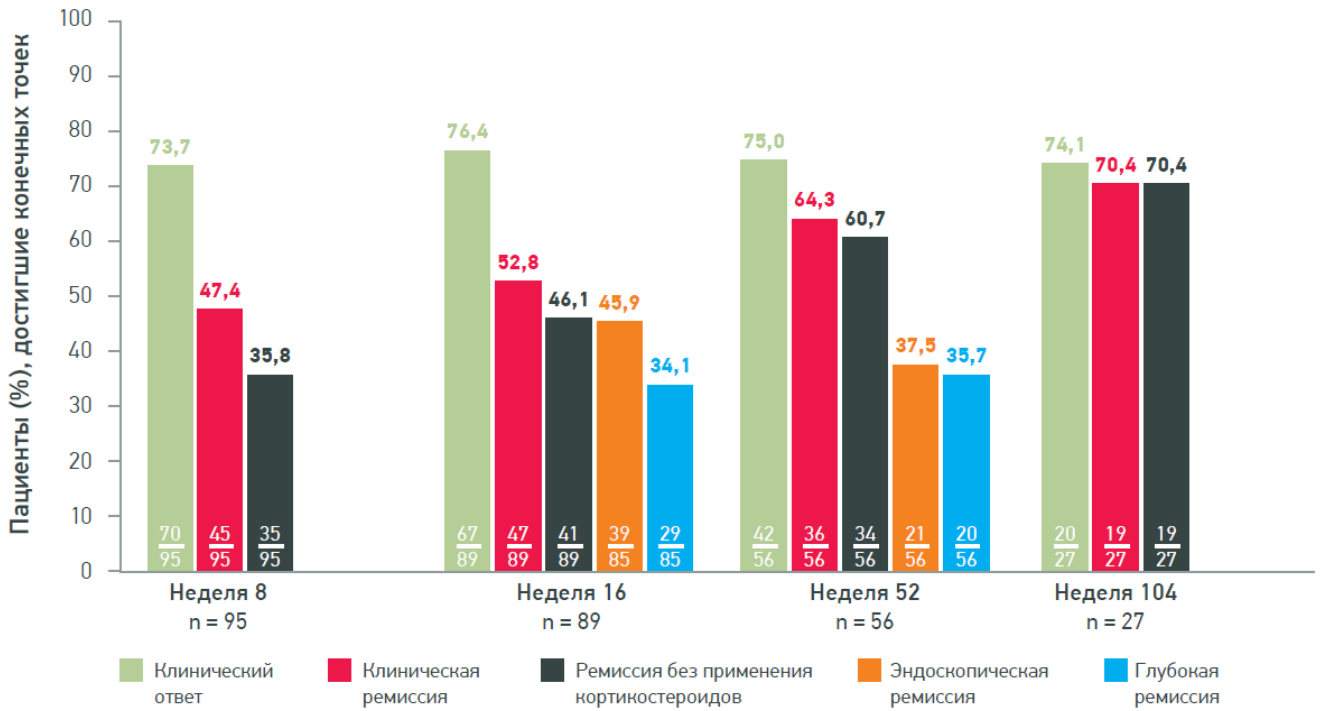
Данные наблюдательного когортного исследования долгосрочной эффективности тофацитиниба в Великобритании²

В исследование было включено 103 пациента, медиана длительности наблюдения составила 53 недели.

В исследуемой когорте большинство пациентов имели рефрактерный ЯК: 90 % пациентов ранее принимали ингибиторы ФНОα, а 48 % пациентов – биологические препараты как минимум двух разных классов.

Медиана длительности лечения в дозе 10 мг 2 р/сут составила 18 недель (диапазон: 1–135); 27 % (n = 15) пациентов получали дозу 10 мг 2 р/сут в течение 1 года, а 11 % (n = 3) пациентов — в течение 2 лет.

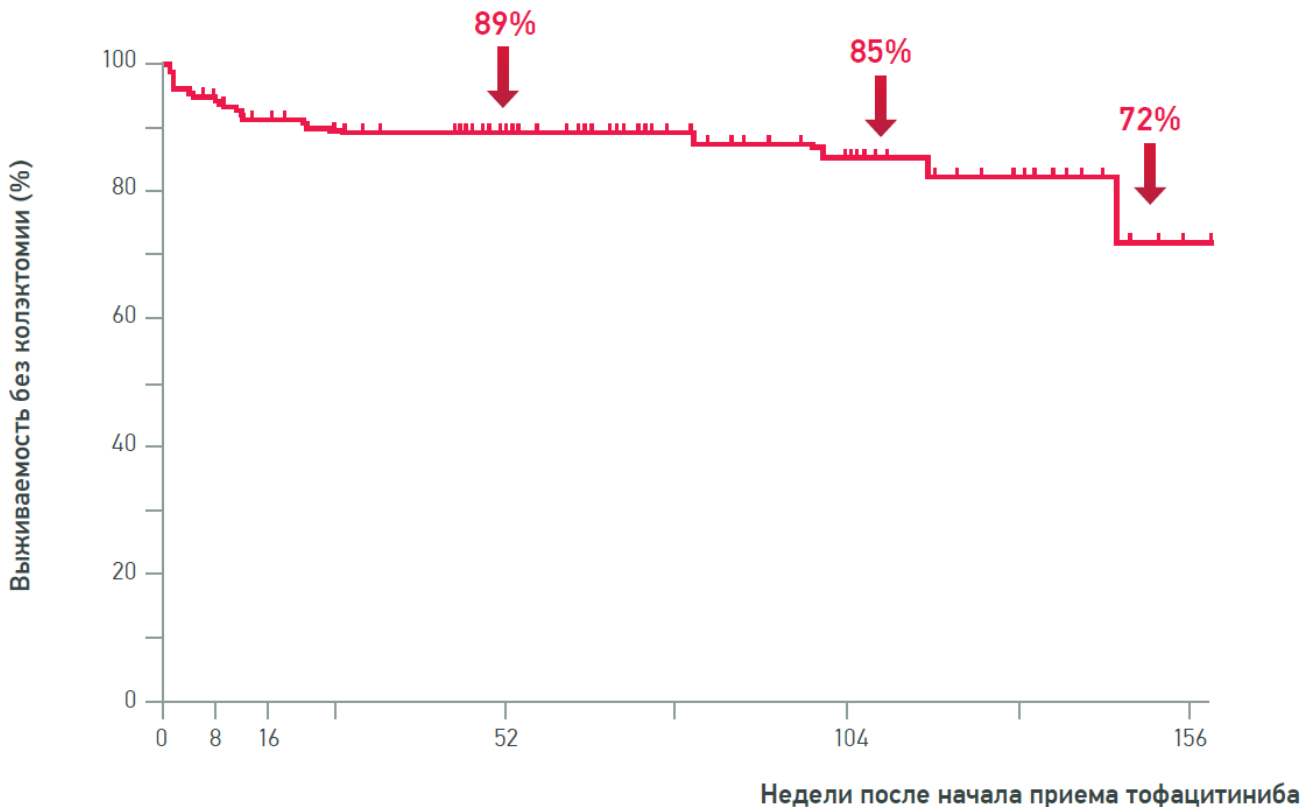
Доля пациентов, получавших тофацитиниб и достигших конечных точек



Через 52 недели:

- 61% пациентов находились в состоянии клинической ремиссии без применения кортикостероидов (КРБК),
- 38% – в состоянии эндоскопической ремиссии,
- 36% – в состоянии глубокой ремиссии.

Выживаемость без колэктомии с 0-й недели до конца периода последующего наблюдения у 103 пациентов с рефрактерным язвенным колитом, получавших тофацитиниб



Количество недель	0	8	16	52	104	156
Выживаемость (%)	100	94,2	91,2	89,1	85,4	72,1
Количество пациентов	103	97	94	92	88	74

МКД - межквартильный диапазон

1. Poster presentations ECCO: Clinical: Therapy and Observation 2022: Real world evidence of tofacitinib in ulcerative colitis: short and long-term effectiveness, impact of extraintestinal manifestations and immunomediated diseases and safety
2. Poster presentations ECCO: Clinical: Therapy and Observation 2022: Longer-term tofacitinib effectiveness for the treatment of ulcerative colitis: Two-year outcomes from a UK observational cohort study

С инструкцией к препарату Яквинус® Вы можете ознакомиться [по ссылке](#).

Служба медицинской информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com, доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»

Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10

Тел.: +7 (495) 287 60 09, факс: +7 (495) 287 53 00

www.pfizerprofi.ru

PP-XEL-RUS-0462 16.09.2022