

19 Μαρτίου 2021

▼ Τοφασιτινίμη : Αρχικά αποτελέσματα κλινικής μελέτης για αυξημένο κίνδυνο μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων και κακοηθειών (εκτος απο NMSC) με χρήση της τοφασιτινίμης σε σχέση με αναστολείς TNF-α

Αξιότιμε επαγγελματία υγείας,

Η Pfizer Europe MA EEIG σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), θα ήθελε να σας ενημερώσει για τα εξής:

Περίληψη

- **Πρωταρχικά δεδομένα από μία ολοκληρωμένη κλινική μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (A3921133) υποδηλώνουν μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) και κακοηθειών [εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC)] με τοφασιτινίμη, συγκριτικά με ασθενείς σε θεραπεία με έναν αναστολέα TNF-α.**
- **Συνεχίστε να λαμβάνετε υπόψιν τα οφέλη και τους κινδύνους της τοφασιτινίμης όταν αποφασίσετε εάν θα συνταγογραφήσετε το φάρμακο ή θα συνεχίσετε τη χορήγηση του φαρμάκου στους ασθενείς. Συνεχίστε να ακολουθείτε τις συστάσεις που περιέχονται στην ΠΧΠ της τοφασιτινίμης.**
- **Συμβουλευτέτε τους ασθενείς ότι δεν θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη της τοφασιτινίμης χωρίς να έχουν πρώτα συμβουλευτεί τον επαγγελματία υγείας που τους παρακολουθεί, ενώ θα πρέπει να απευθύνονται στον επαγγελματία υγείας εάν έχουν ερωτήσεις ή απορίες.**
- **Επιπλέον αξιολόγηση των στοιχείων από τη μελέτη A3921133 και η πιθανή επίπτωση τους στις πληροφορίες του προϊόντος της τοφασιτινίμης είναι σε εξέλιξη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και τα τελικά αποτελέσματα και οι συστάσεις θα επικοινωνηθούν όταν η αξιολόγηση θα έχει ολοκληρωθεί.**

Γενικές πληροφορίες για το ζήτημα ασφαλείας

Η τοφασιτινίμη είναι ένας αναστολέας JAK και ενδείκνυται για τη θεραπεία

- **ενήλικων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) ή ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) μέτριας έως σοβαρής μορφής σε ασθενείς που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή παρουσιάζουν δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα.**

- ενήλικων ασθενών με ενεργό ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) μέτριας έως σοβαρής μορφής που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση, έπαψαν να έχουν ανταπόκριση ή παρουσίασαν δυσανεξία είτε στη συμβατική θεραπεία, είτε σε βιολογικό παράγοντα.

Μακροχρόνια μελέτη ασφάλειας A3921133 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)

Η μελέτη ORAL surveillance (A3921133) είναι μία μεγάλη (N=4.362) τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της ασφάλειας της τοφασιτινίμης σε δύο δόσεις (5 mg δύο φορές ημερησίως και 10 mg δύο φορές ημερησίως) έναντι ενός αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (αναστολείς TNF-α) σε ασθενείς με ΡΑ ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτερων, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (ορίζονταν στο πρωτόκολλο ως ενεργός καπνιστής, υψηλή αρτηριακή πίεση, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας [HDL] <40 mg/dL, σακχαρώδης διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, εξωαρθρική ρευματοειδής αρθρίτιδα), μερικοί από τους οποίους αποτελούν επίσης γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια.

Τα συνοδά κύρια καταληκτικά σημεία αυτής της μελέτης ήταν τα κρινόμενα MACE και οι κρινόμενες κακοήθειες (εκτός του NMSC). Η μελέτη είναι μια μελέτη που η ισχύς της εξαρτάται από τα συμβάντα και επίσης απαιτεί την παρακολούθηση τουλάχιστον 1.500 ασθενών για 3 χρόνια. Δεν επιτεύχθηκαν τα προκαθορισμένα κριτήρια μη κατωτερότητας για αυτά τα συνοδά κύρια καταληκτικά σημεία και η κλινική δοκιμή δεν μπόρεσε να καταδείξει ότι η τοφασιτινίμη είναι μη κατώτερη («όχι χειρότερη από») των αναστολέων TNF-α. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι κίνδυνοι αυτοί σχετίζονται και με τις δύο εγκεκριμένες δοσολογίες/τα δοσολογικά σχήματα (5 mg δύο φορές ημερησίως και 10 mg δύο φορές ημερησίως που έχουν εγκριθεί μόνο για την ΕΚ).

Οι κύριες αναλύσεις περιλάμβαναν 135 συμμετέχοντες με κρινόμενα MACE και 164 συμμετέχοντες με κρινόμενες κακοήθειες (εκτός από NMSC). Το συχνότερα αναφερόμενο MACE ήταν το έμφραγμα μυοκαρδίου. Η συχνότερα αναφερόμενη κακοήθεια (εκτός από NMSC) ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα. Στους ασθενείς με υψηλότερο επιπολασμό γνωστών παραγόντων κινδύνου για MACE και κακοήθεια (π.χ. μεγαλύτερη ηλικία, κάπνισμα), παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση συμβάντων σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Κρινόμενα MACE*

	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως**	Δόσεις τοφασιτινίμης συνδυαστικά	Αναστολείς TNF-α
Συνολικός αριθμός συμμετεχόντων	1.455	1.456	2.911	1.451
Αριθμός συμμετεχόντων με πρώτο συμβάν εντός της περιόδου κινδύνου*** (%)	47 (3,23)	51 (3,50)	98 (3,37)	37 (2,55)
Άτομα-έτη IR (95% CI)	5.166,32 0,91 (0,67, 1,21)	4.871,96 1,05 (0,78, 1,38)	10.038,28 0,98 (0,79, 1,19)	5.045,27 0,73 (0,52, 1,01)
(αριθμός συμμετεχόντων με συμβάν/100 άτομα-έτη) HR (95% CI) για την τοφασιτινίμη έναντι των αναστολέων	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)****	

TNF-α

(*) Με βάση το μοντέλο Cox αναλογικού κινδύνου

(**) Η ομάδα θεραπείας 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει ασθενείς που μετέβησαν από τα 10 mg δύο φορές ημερησίως στα 5 mg δύο φορές ημερησίως, ως αποτέλεσμα της τροποποίησης της δόσης τον Φεβρουάριο 2019.

(***) Η περίοδος κινδύνου ήταν από την έναρξη της θεραπείας έως 60 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

(****) Δεν επιτεύχθηκε το κριτήριο μη κατωτερότητας για την κύρια σύγκριση των συνδυαστικών δόσεων τοφασιτινίμης με τους αναστολείς TNF-α, καθώς το ανώτερο όριο του CI 95% υπερέβη το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας 1,8, δηλαδή ήταν 1,94 >1,8.

Κρινόμενες κακοήθειες εκτός από NMSC*

	Τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές ημερησίως	Τοφασιτινίμη 10 mg δύο φορές ημερησίως**	Δόσεις τοφασιτινίμης συνδυαστικά	Αναστολείς TNF-α
Συνολικός αριθμός συμμετεχόντων	1.455	1.456	2.911	1.451
Αριθμός συμμετεχόντων με πρώτο συμβάν εντός της περιόδου κινδύνου*** (%)	62 (4,26)	60 (4,12)	122 (4,19)	42 (2,89)
Άτομα-έτη IR (95% CI)	5.491,48 1,13 (0,87, 1,45)	5.311,71 1,13 (0,86, 1,45)	10.803,19 1,13 (0,94, 1,35)	5.482,30 0,77 (0,55, 1,04)
(αριθμός συμμετεχόντων με συμβάν/100 άτομα-έτη) HR (95% CI) για την τοφασιτινίμη έναντι των αναστολέων TNF-α	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)****	

(*) Με βάση το μοντέλο Cox αναλογικού κινδύνου

(**) Η ομάδα θεραπείας 10 mg δύο φορές ημερησίως περιλαμβάνει ασθενείς που μετέβησαν από τα 10 mg δύο φορές ημερησίως στα 5 mg δύο φορές ημερησίως ως αποτέλεσμα της τροποποίησης της δόσης τον Φεβρουάριο 2019.

(***) Η περίοδος κινδύνου περιλάμβανε όλη τη διαθέσιμη περίοδο παρακολούθησης, ανεξάρτητα από την έκθεση στη θεραπεία.

(****) Δεν επιτεύχθηκε το κριτήριο μη κατωτερότητας για την κύρια σύγκριση των συνδυαστικών δόσεων τοφασιτινίμης με τους αναστολείς TNF-α, καθώς το ανώτερο όριο του CI 95% υπερέβη το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας 1,8, δηλαδή ήταν 2,09 >1,8.

Η περαιτέρω αξιολόγηση των δεδομένων από τη μελέτη A3921133 και η πιθανή επίδραση τους στις πληροφορίες προϊόντος της τοφασιτινίμης από τον EMA βρίσκεται επί του παρόντος σε εξέλιξη. Τα τελικά συμπεράσματα και οι συστάσεις θα κοινοποιηθούν μόλις ολοκληρωθεί η αξιολόγηση.

Πρόσκληση για αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπενθυμίζεται στους επαγγελματίες υγείας να συνεχίσουν να αναφέρουν πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την Τοφασιτινίμη, ▼ σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ
<http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>
- Έντυπη μορφή, αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040380 ή 213-2040337.

Εναλλακτικά, η πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί επίσης να αναφερθεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας:

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλέφωνο: 210 67 85 800

ΦΑΞ: 00800 161 2206 4512 (χωρίς χρέωση)

Fax: 210 8199096 (με χρέωση)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στοιχεία επικοινωνίας με την εταιρεία

Τμήμα Ιατρικής Ενημέρωσης

Στοιχεία επικοινωνίας για πρόσβαση σε περαιτέρω πληροφορίες:

Εταιρεία: Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: 210 6785800

<https://www.pfizer.com/products/product-contact-information>

Με εκτίμηση για τη Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Δαμιανός Μένεγας

Ιατρικός Διευθυντής

Ελλάδα, Κύπρος, Μάλτα