



Data: 16/7/2021

Referència: 2021056

AJ

## NOTA INFORMATIVA

### Noves precaucions d'ús amb Xeljanz (tofacitinib).

Tipus d'alerta: **Seguretat**

Tipus de producte: **Medicament d'ús humà**

\* Oficines de farmàcia \* Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears \* Entitats proveïdores d'atenció primària \* Magatzems de distribució farmacèutica \* Centre de Farmacovigilància de Catalunya \* Col·legis de farmacèutics \* Col·legis de metges \* Dipòsits de medicaments intrahospitalaris \* Serveis de farmàcia hospitalària \*

Com a continuació de l'alerta 2021050 emesa el passat 5 de juliol de 2021, relativa a les noves precaucions d'ús en pacients majors de 65 anys tractats amb Xeljanz (tofacitinib), us informem que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha emès una nova Nota Informativa actualitzada que substitueix l'anterior.

Aquesta nova Nota Informativa inclou a pacients fumadors o ex fumadors i aquells amb factors de risc cardiovascular addicionals o per al desenvolupament de neoplàsies, entre les persones que no han de rebre tractament amb tofacitinib a menys que no es pugui utilitzar una altra alternativa terapèutica disponible.

Servei d'Ordenació i Qualitat Farmacèutiques

## ▼ **Xeljanz (tofacitinib): nuevas precauciones de uso**

Fecha de publicación: 5 de julio de 2021

Fecha de corrección: 15 de julio de 2021

Categoría: medicamentos de uso humano, farmacovigilancia

Referencia: MUH (FV), 10/2021

- **Los resultados preliminares del estudio ORAL Surveillance (A3921133) muestran un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNFi)**
- **En pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos con factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, no deberán recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible**

Tofacitinib es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK) que está indicado para el tratamiento de (consultar la [ficha técnica de Xeljanz](#) para información detallada):

- Artritis reumatoide activa de moderada a grave o artritis psoriásica activa en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
- Colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha evaluado los resultados preliminares del estudio ORAL Surveillance (A3921133) presentados tras su finalización<sup>1</sup>. El estudio A3921133 es un ensayo clínico aleatorizado, de no inferioridad, controlado con tratamiento activo, para evaluar la seguridad de tofacitinib con dos dosis (5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) frente a un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNFi) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores que tuvieran al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional<sup>2</sup>. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad cardiovascular y de malignidad de tofacitinib en comparación con TNFi.

<sup>1</sup> El informe final del estudio se espera para finales del próximo mes de agosto

<sup>2</sup> Definidos en el protocolo del estudio como ser fumador actual, tener hipertensión, lipoproteínas de alta densidad (HDL) <40 mg/dl, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz, artritis reumatoide extraarticular.

Los resultados preliminares indican un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (en particular, infarto agudo de miocardio no fatal) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma, CPNM), particularmente cáncer de pulmón, en los pacientes tratados con tofacitinib en las dos pautas de dosificación utilizadas en comparación con los tratados con un inhibidor del TNF-alfa.

Previamente, en 2019, se introdujeron restricciones de uso en base a la evaluación de resultados intermedios de este estudio (ver nota de seguridad de la AEMPS [MUH\(FV\) 18/2019](#)).

- Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (incluyendo infarto de miocardio)

Los resultados del estudio indican un aumento del riesgo de infarto de miocardio con desenlace no fatal en los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg o con ambas dosis de tofacitinib en comparación con los tratados con TNFi [(HR (95%) tofacitinib 5 mg vs TNFi: 2,32 (1,02; 5,30) y HR (95%) ambas dosis de tofacitinib vs TNFi: 2,20 (1,02; 4,75)]. Los datos sobre este incremento de riesgo son mayores y más patentes en pacientes de 65 años de edad o mayores para todos los grupos de tratamiento frente a TNFi (ver los datos concretos en el anexo de esta nota informativa).

- Neoplasias malignas excluyendo CPNM (incluyendo cáncer de pulmón y linfoma)

Estos resultados muestran un aumento de la tasa de incidencia de neoplasias malignas, en particular de cáncer de pulmón, en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con inhibidores del TNF-alfa. También se observan tasas de incidencia mayores, aunque no estadísticamente significativas, para el desarrollo de linfoma, riesgo ya conocido e incluido en la ficha técnica del medicamento (ver los datos concretos en el anexo de esta nota informativa).

Se han analizado los factores de riesgo de los pacientes que presentaron infarto de miocardio y neoplasia maligna:

- Infarto de miocardio (fatal y no fatal): edad igual o superior a 65 años, sexo masculino, tabaquismo actual o pasado, antecedentes de diabetes mellitus o enfermedad coronaria.
- Neoplasias malignas excluyendo CPNM: edad igual o superior a 65 años, tabaquismo actual o pasado.

En base a estos resultados se ha establecido que los pacientes mayores de 65 años, **pacientes fumadores o exfumadores y aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias**, no deben recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.

La ficha técnica y el prospecto, así como el material sobre prevención de riesgos (material informativo sobre seguridad) de tofacitinib, se actualizarán para incluir esta nueva información.



## Información para profesionales sanitarios

- Los resultados preliminares tras la finalización del estudio clínico Oral Surveillance (A3921133), que incluyó 4.362 pacientes, muestran un incremento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores y de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con un TNFi.
- Los pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, no deberán recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no pueda utilizarse otra alternativa terapéutica.

Se recuerda la importancia de notificar la sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

ANEXO: RESULTADOS PRELIMINARES SOBRE RIESGO CARDIOVACULAR Y DE MALIGNIDAD DELESTUDIO A3921133

Tasa de incidencia y cociente de riesgo (hazard ratio: HR) de MACE e infarto de miocardio

*Resultados globales*

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día <sup>a</sup>	Ambas dosis de tofacitinib <sup>b</sup>	Inhibidor del TNF
<b>MACE<sup>c</sup></b>				
IR (95% IC) por 100 PY	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95% IC) vs TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<b>IM fatal<sup>c</sup></b>				
IR (95% IC) por 100 PY	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95% IC) vs TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<b>IM no fatal<sup>c</sup></b>				
IR (95% IC) por 100 PY	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95% IC) vs TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

<sup>a</sup> El grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de tofacitinib 10 mg dos veces al día a tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.

<sup>b</sup> Combinación de tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.

<sup>c</sup> De acuerdo a los eventos ocurridos durante el tratamiento o dentro de los 60 días tras discontinuación del tratamiento.

*Pacientes de 65 años de edad o mayores*

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Ambas dosis de tofacitinib <sup>b</sup>	Inhibidor del TNF
<b>MACE</b>				
IR (95% CI)	1.38 (0.83, 2.15),	1.88 (1.24, 2.74)	1.63 (1.20, 2.18),	0.91 (0.50, 1.52)
HR (95% CI) for tofacitinib vs TNFi	1.51 (0.76, 3.02),	2.06 (1.08, 3.93)	1.79 (0.99, 3.26)	
<b>IM no fatal</b>				
IR (95% CI)	1.38 (0.83, 2.15),	1.88 (1.24, 2.74),	1.63 (1.20, 2.18),	0.91 (0.50, 1.52)
HR (95% CI) tofacitinib vs TNFi	1.51 (0.76, 3.02),	2.06 (1.08, 3.93)	1.79 (0.99, 3.26)	

Tasa de incidencia y cociente de riesgo de neoplasias malignas excluyendo CPNM<sup>a</sup>

	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día <sup>b</sup>	Ambas dosis de tofacitinib <sup>c</sup>	Inhibidor del TNF
<b>Neoplasias malignas excluyendo CPNM</b>				
IR (95% IC) por 100 PY	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
HR (95% IC) vs TNFi	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<b>Cáncer de pulmón</b>				
IR (95% IC) por 100 PY	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
HR (95% IC) vs TNFi	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<b>Linfoma</b>				
IR (95% IC) por 100 PY	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
HR (95% IC) vs TNFi	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

<sup>a</sup> De acuerdo a los eventos ocurridos durante el tratamiento o tras discontinuación del tratamiento hasta el fin del estudio.

<sup>b</sup> El grupo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que cambiaron de tofacitinib 10 mg dos veces al día a tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de una modificación del estudio.

<sup>c</sup> Combinación de tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día.

**Corrección de errores:** El 15 de julio la AEMPS ha publicado una versión actualizada de esta nota informativa para incluir a pacientes fumadores o exfumadores y aquellos con factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, entre las personas que no deben recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.