

# Tofacitinib (Xeljanz®): nuevas precauciones de uso en pacientes mayores de 65 años

La AEMPS ha informado de los resultados preliminares de un estudio que 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 (Xeljanz®) en comparación con los tratados con un inhibidor del factor de

necrosis tumoral alfa (TNFi). En base a ello, recomienda que los pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias no deberán recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de los resultados preliminares del estudio ORAL Surveillance (A3921133). Estos 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).

El fármaco tofacitinib (Xeljanz®) es un inhibidor de la quinasa Janus (JAK) que está indicado para el tratamiento de:

- 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 europeo 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; los resultados definitivos se esperan para finales del próximo mes de agosto. 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, 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 o artritis reumatoide extraarticular. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad cardiovascular y de malignidad de tofacitinib en comparación con TNFi.

En los resultados preliminares se constata 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.

En 2019, previamente se introdujeron restricciones de uso en base a la evaluación de resultados intermedios de este estudio (ver la 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 para tofacitinib 5 mg vs. TNFi: 2,32; IC<sub>95%</sub> 1,02-5,30) y (HR para ambas dosis de tofacitinib vs. TNFi: 2,20; IC<sub>95%</sub> 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 (se pueden consultar los datos concretos en el Anexo de la nota informativa).

- **Neoplasias malignas** (excluyendo CPNM)

Los 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 la nota informativa).

**Los factores de riesgo** de los pacientes que presentaron infarto de miocardio y neoplasia maligna se han analizado, identificándose los siguientes:

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.

Como consecuencia de estos resultados, se ha establecido que los pacientes mayores de 65 años que presenten factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias no deben recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.

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

Recientemente, la agencia reguladora FDA (Food & Drug Administration) de los EE. UU. también ha tomado medidas a este respecto. Ya en 2019, dicho organismo advirtió de que los resultados de los ensayos provisionales mostraban un mayor riesgo de coágulos sanguíneos y muerte. Posteriormente, la FDA solicitó que se realizara una prueba de seguridad. El ensayo clínico se ha completado y los resultados iniciales muestran una mayor incidencia de eventos graves relacionados con el corazón y cáncer en pacientes con artritis reumatoide tratados con

ambas dosis de tofacitinib en comparación con los pacientes tratados con un inhibidor del TNF.

La FDA aconseja a los pacientes que no deben dejar de tomar tofacitinib sin antes consultar con sus profesionales de la salud, ya que hacerlo puede empeorar su patología, y hablar con sus profesionales de la salud si tienen alguna pregunta o inquietud. Los profesionales de la salud deben considerar los beneficios y riesgos de tofacitinib al decidir si prescribir o continuar con el medicamento de los pacientes.

## RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

A la vista de los resultados del estudio, la recomendación es que los pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias no reciban tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.

## Referencias

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Xeljanz (tofacitinib): nuevas precauciones de uso en pacientes mayores de 65 años. Referencia: MUH (FV), 10/2021, 5 de julio de 2021. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI\\_MUH\\_FV-10-2021\\_Xeljanz.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI_MUH_FV-10-2021_Xeljanz.pdf) (consultado a 6 de julio de 2021).

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Tofacitinib (▼Xeljanz®): nuevas restricciones de uso. Referencia: MUH (FV), 18/2019, 5 de noviembre de 2019. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf) (consultado a 6 de julio de 2021).

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf) (consultado a 6 de julio de 2021).

**Food and Drugs Administration (FDA).** Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib). Drug Safety Communication, 4 February 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/145590/download> (consultado a 6 de julio de 2021).