

## COMUNICACIÓN DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

### ▼ XELJANZ® (TOFACITINIB): AUMENTO DEL RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES MAYORES Y NEOPLASIAS MALIGNAS CON EL USO DE TOFACITINIB FRENTE A INHIBIDORES DEL TNF-alfa

6 julio 2021

Estimado Profesional Sanitario:

Pfizer Europe MA EEIG, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea informarle de lo siguiente:

#### Resumen

- En un estudio clínico finalizado (A3921133) en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor incidencia de infarto de miocardio con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF-alfa.
- El estudio también mostró una mayor incidencia de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma -CPNM-), en particular cáncer de pulmón y linfoma, con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF-alfa.
- En pacientes: mayores de 65 años, fumadores o exfumadores, con factores adicionales de riesgo cardiovascular o con otros factores de riesgo de malignidad, tofacitinib solo debe usarse si no se dispone de una alternativa terapéutica adecuada.
- Los profesionales sanitarios deben explicar a sus pacientes los riesgos asociados al tratamiento con XELJANZ®, incluyendo infarto de miocardio, cáncer de pulmón y linfoma.

#### Antecedentes sobre este asunto de seguridad

Tofacitinib es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK) que está indicado para el tratamiento de:

- Artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave o artritis psoriásica (APs) 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 (CU) 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.

En marzo de 2021 se envió una comunicación a los profesionales sanitarios para informarles de que los datos de un ensayo clínico finalizado (A3921133) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, sugerían un

incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y de neoplasias malignas [excluyendo cáncer de piel no melanoma (CPNM)] con tofacitinib en comparación con pacientes tratados con un inhibidor de TNF-alfa.

Tras la finalización de un procedimiento de revisión de estos datos por parte de la EMA, se han adoptado las recomendaciones especificadas en el resumen inicial. La ficha técnica de Xeljanz® así como los materiales sobre prevención de riesgos (materiales informativos) para profesionales sanitarios y pacientes serán actualizados de acuerdo con las mismas.

### **Estudio de seguridad a largo plazo A3921133 en pacientes con AR**

El estudio *ORAL Surveillance* (A3921133) es un estudio clínico amplio (N= 4.362), aleatorizado, 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 (inhibidor del TNF-alfa) en pacientes con AR de 50 años de edad o mayores que tuvieran al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional [definidos en el protocolo 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], algunos de los cuales también son factores de riesgo conocidos de malignidad.

Los criterios de valoración co-primarios de este estudio fueron MACE confirmados y neoplasias malignas confirmadas (excluyendo CPNM). Para considerar el estudio completado, se requería un seguimiento de al menos 1.500 pacientes durante 3 años. Los resultados mostraron que no se alcanzaron los objetivos preespecificados de no inferioridad de tofacitinib frente a los inhibidores del TNF-alfa. Los resultados sugieren que estos riesgos están asociados con las dos pautas de dosificación aprobadas (5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, ésta última aprobada solo para CU).

### **MACE (incluyendo infarto de miocardio)**

En los pacientes tratados con tofacitinib se observó un incremento de infarto de miocardio no fatal en comparación con los tratados con un inhibidor del TNF-alfa.

### **Tasa de incidencia y cociente de riesgo de MACE e infarto de miocardio**

	<b>Tofacitinib 5 mg dos veces al día</b>	<b>Tofacitinib 10 mg dos veces al día<sup>a</sup></b>	<b>Ambas dosis de tofacitinib<sup>b</sup></b>	<b>Inhibidor del TNF</b>
<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.

Abreviaturas: MACE = *major adverse cardiovascular events*, IM = infarto de miocardio, TNF = factor de necrosis tumoral, IR (*Incidence Rate*) = tasa de incidencia, HR (*Hazard ratio*) = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY (*Patient Year*) = pacientes-año, Inf = infinito

Los siguientes factores predictivos para el desarrollo de IM (fatal y no fatal) se identificaron utilizando un modelo de Cox multivariante con selección retrospectiva: edad  $\geq 65$  años, varones, tabaquismo actual o pasado, antecedentes de diabetes y antecedentes de enfermedad arterial coronaria (que incluye infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable o procedimientos en las arterias coronarias).

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

En los pacientes tratados con tofacitinib se observó un aumento de las neoplasias malignas excluyendo CPNM, en particular cáncer de pulmón y linfoma, en comparación con los tratados con un inhibidor del TNF.

### **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.

Abreviaturas: CPNM = cáncer de piel no melanoma, TNF = factor de necrosis tumoral, IR = tasa de incidencia, HR = cociente de riesgo, IC = intervalo de confianza, PY = pacientes-año

Los siguientes factores predictivos para el desarrollo de neoplasias malignas excluyendo CPNM se identificaron utilizando un modelo de Cox multivariante con selección retrospectiva: edad  $\geq 65$  años y tabaquismo actual o pasado.

## **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso de Xeljanz (tofacitinib) al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través de la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

Adicionalmente, puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia de Pfizer, según los datos de contacto que se indican a continuación:

*Departamento de Farmacovigilancia*

E-mail: [ESP.AEReporting@pfizer.com](mailto:ESP.AEReporting@pfizer.com)

Tlf.: 91 490 99 00

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

## **Datos de contacto del laboratorio**

Si precisa de información adicional o tiene alguna duda sobre el uso de Xeljanz (tofacitinib), le rogamos contacte con Información Médica de Pfizer en el teléfono +34 914909900, en la página web <https://www.pfizer.com/products/product-contact-information> o a través del correo electrónico: [Medical.Information@pfizer.com](mailto:Medical.Information@pfizer.com)

Atentamente,

Dr. Juan Álvarez  
Director Médico  
Pfizer, S.L.

Dra. Susana Gómez Castro  
Directora Médica - Inflamación e Inmunología  
Pfizer, S.L.