

Inhibidores de la Kinasa Janus (JAK): recomendaciones actualizadas para minimizar algunos de sus riesgos graves (neoplasias, eventos cardiovasculares, infecciones, tromboembolismo venoso y mortalidad)

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha acordado en el seno del PRAC informar a los médicos prescriptores de los inhibidores de la kinasa Janus (JAK) abrocitinib (▼Cibinqo®), baricitinib (▼Olumiant®), filgotinib (Jyseleca®), tofacitinib (Xeljanz®) y

upadacitinib (▼Rinvoq®) con recomendaciones actualizadas para minimizar los riesgos de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad con su uso.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha remitido a los médicos prescriptores de estos medicamentos, una comunicación directa (DHPC, por sus siglas en inglés de *Direct Healthcare Professional Communication*) a través del envío por parte de los laboratorios titulares de estos medicamentos, con las recomendaciones decididas y acordadas en el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas del inglés *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), que integran expertos de las 27 agencias nacionales de la Unión Europea.

Los inhibidores de JAK abrocitinib (▼Cibinqo®), filgotinib (Jyseleca®), baricitinib (▼Olumiant®), upadacitinib (▼Rinvoq®) y tofacitinib (Xeljanz®) están indicados para el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide (AR),

artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, espondilo-artritis axial no radiográfica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica y alopecia areata. Las indicaciones autorizadas varían en cada medicamento, tal y como reflejan sus respectivas fichas técnicas.

En marzo de 2021 se envió una carta de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios o DHPC sobre Xeljanz® (tofacitinib) (AEMPS, 2021a), informando de que los resultados de un ensayo clínico finalizado (A3921133) realizado en pacientes con AR de 50 años o mayores, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, sugerían un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con un inhibidor de TNF-alfa (Ytterberg *et al.*, 2022).

Posteriormente, en julio de 2021 se envió una DHPC adicional para informar sobre una mayor incidencia de infarto de miocardio, cáncer de pulmón y linfoma con tofacitinib (Xeljanz®) en comparación con los inhibidores de TNF-alfa, observadas en el mismo ensayo clínico, así como sobre las recomendaciones adoptadas en la ficha técnica de tofacitinib (AEMPS, 2021b).

Los resultados preliminares de un estudio observacional (B023) realizado con otro inhibidor de JAK, baricitinib, también sugieren un mayor riesgo de MACE y tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con AR tratados con baricitinib en comparación con los tratados con inhibidores de TNF-alfa.

En la Unión Europea, tras la finalización del procedimiento de revisión por parte de la EMA de los datos disponibles sobre los cinco inhibidores de

JAK, se han adoptado las recomendaciones indicadas en la carta¹, que se exponen a continuación. En consecuencia, serán actualizados la ficha técnica, prospecto y los materiales sobre prevención de riesgos para profesionales sanitarios y pacientes de estos medicamentos.

Posteriormente, la agencia británica (MHRA, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) también ha revisado esta situación y se están realizando cambios en la información de las fichas técnicas (SmPC; *Summary of Product Characteristics*) para todos los medicamentos inhibidores de JAK autorizados en el Reino Unido frente a enfermedades inflamatorias, para tener en cuenta la caracterización de riesgos actualizada y las medidas ampliadas de minimización de riesgos. La MHRA ha enviado también una DHPC para informar sobre estos cambios (MHRA, 2023).

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones se basan en la observación de una mayor incidencia de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), infecciones graves, tromboembolismo venoso (TEV) y mortalidad en pacientes con artritis reumatoide (AR) y determinados factores de riesgo tratados con inhibidores de JAK, en comparación con los tratados con inhibidores del TNF-alfa.

- Estos riesgos se consideran efectos de clase y son aplicables a todas las indicaciones inflamatorias y dermatológicas de los inhibidores de JAK.
- Estos inhibidores de JAK solo deben utilizarse si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas en pacientes:

- de 65 años y mayores;
- fumadores o exfumadores que fumaron durante un largo periodo de tiempo;
- con otros factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias malignas.
- Los inhibidores de JAK deben utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de los mencionados anteriormente.
- Se han revisado las recomendaciones posológicas para algunos grupos de pacientes con factores de riesgo.
- Se recomienda realizar un examen dermatológico periódico a todos los pacientes.
- Los profesionales sanitarios deben explicar a sus pacientes los riesgos asociados al uso de inhibidores de JAK.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

▼Xeljanz® (tofacitinib): resultados iniciales del estudio clínico sobre aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) con el uso de tofacitinib frente a inhibidores del TNF-alfa. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. 2021a. Disponible en: <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2021/DHCP-XELJANZ-2021.pdf> (consultado a 28 de noviembre de 2023).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

▼Xeljanz® (tofacitinib): aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas con el uso de tofacitinib frente a inhibidores del TNF-alfa. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. 2021b. Disponible en: <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2021/DHCP-XELJANZ.pdf> (consultado a 28 de noviembre de 2023).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

▼Cibinqo® (abrocitinib), Jyseleca® (filgotinib), ▼Olumiant® (baricitinib), ▼Rinvoq® (upadacitinib) y Xeljanz® (tofacitinib): Recomendaciones actualizadas para minimizar los riesgos de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad con el uso de

inhibidores de Janus quinasa (JAK). Comunicación dirigida a profesionales sanitario. 2023. Disponible en: <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2023/DHCP-Kinase-inhibitors-2023.pdf> (consultado a 28 de noviembre de 2023).

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

Janus kinase (JAK) inhibitors: new measures to reduce risks of major cardiovascular events, malignancy, venous thromboembolism, serious infections and increased mortality. Drug Safety Update, MHRA. 2023. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/janus-kinase-jak-inhibitors-new-measures-to-reduce-risks-of-major-cardiovascular-events-malignancy-venous-thromboembolism-serious-infections-and-increased-mortality> (consultado a 28 de noviembre de 2023).

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL

et al. ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022; 386(4): 316-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927.

¹ Esta carta no pretende ser una descripción completa de los beneficios y riesgos relacionados con la administración de estos medicamentos. Para obtener más información, es conveniente consultar las fichas técnicas actualizadas de los medicamentos correspondientes, en la página web de la AEMPS, sección Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA; disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>).