P035

Seguridad integrada de filgotinib en pacientes con artritis reumatoide activa moderada o grave que han recibido tratamiento durante un máximo de 5,5 años

Pilar Trenor Larraz,[1] Kevin Winthrop,[2] Yoshiya Tanaka,[3] Tsutomu Takeuchi,[4] Alan Kivitz,[5] Franziska Matzkies,[6] Mark C Genovese,[6] Deyuan Jiang,[6] Kun Chen,[6] Beatrix Bartok,[6] Angelika Jahreis,[6] Robin Besuyen,[7] Gerd R Burmester,[8] Jacques-Eric Gottenberg[9]

[1]Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain; [2]Oregon Health and Science University, Portland, OR, EE.UU.; [3]University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japón; [4]Keio University School of Medicine, Tokio, Japón; [5]Altoona Center for Clinical Research, Duncansville, PA, EE.UU.; [6]Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, EE.UU.; [7]Galapagos BV, Leiden, Países Bajos; [8]Charité University Hospital Berlin, Berlín, Berlín, Alemania; [9]Strasbourg University HospitalUniversitario, Estrasburgo, Francia

INFORMACIÓN BÁSICA

- Filgotinib (FIL), un inhibidor oral selectivo de JAK1, mejoró significativamente los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR), la función física y la calidad de vida en pacientes con AR nave a metotrexato (MTX) y refractarios al MTX y a fármacos biológicos[1–5]
- En ensayos activos controlados a 52 semanas, la seguridad de filgotinib fue similar a la de adalimumab y MTX[4,5]
- Para una evaluación más completa de la seguridad de filgotinib, integramos los datos de seguridad de 7 estudios con filgotinib de fases 2 y 3 en pacientes con AR
- Este análisis es una actualización de presentaciones anteriores[6,7] e incluye datos de seguridad con un año más de exposición

MÉTODOS

- Se integraron los datos de tres ensayos de fase 3 (FINCH 1–3; NCT02889796, NCT02873936, NCT02886728), dos de fase 2 (DARWIN 1, 2; NCT01668641, NCT01894516) y dos de extensión a largo plazo (DARWIN 3, NCT02065700; FINCH 4, NCT03025308) incluyendo una exposición a filgotinib de 5,5 años (**Tabla 1**)
- Los pacientes tenían ≥18 años de edad y AR activa según los criterios del American College of Rheumatology (ACR)
- Se incluyeron datos de DARWIN 3 y FINCH 4 hasta el 26 de abril y el 16 de septiembre de 2019, respectivamente; los otros ensayos se habían completado.

Tabla 1. Características fundamentales de los estudios de fase 2 y 3 de filgotinib en la AR

	Medicación de base necesaria			Control		Tratamiento de rescate		Realeatorización a FIL definida en el protocolo
	Ninguno	MTX	FARMEsc	PLACEBO	Comparador activo	FIL	Tratamiento de referencia[a]	
Estudios de fase 3								
FINCH 1		X		24 semanas	52 semanas (ADA)		X	Sujetos con PBO en la semana 24
FINCH 2			X	24 semanas			X	
FINCH 3	X				52 semanas (MTX)		X	
FINCH 4	X[b]							En la incorporación al estudio[c]
Estudios de fase 2								
DARWIN 1		X		24 semanas		X		No respondedores a la semana 12
DARWIN 2	X			12 semanas		X		Pacientes con PBO y no respondedores a la semana 12
DARWIN 3	X[d]							A la incorporación al estudio[e]

[a]Los pacientes que cumplían los criterios de respuesta insuficiente definidos en el protocolo suspendieron el fármaco del estudio y recibieron el tratamiento habitual. [b]Los pacientes siguieron recibiendo la medicación de base aprobada en el protocolo del estudio original. [c]Todos los pacientes que recibieron FIL en el momento de finalizar el estudio original siguieron recibiendo FIL enmascarado (100 mg 1 v/d o 200 mg 1 v/d). Los pacientes que recibieron ADA, PBO o MTX en monoterapia o que completaron FINCH 2 con el tratamiento habitual fueron aleatorizados de nuevo a la ELP para recibir FIL 100 mg o FIL 200 mg. No pudieron participar los pacientes de FINCH 1 y FINCH 3 que completaron el estudio original con el tratamiento habitual. [d]Se permitió a los pacientes reanudar el tratamiento de base con MTX si el investigador lo consideraba necesario. [e]Los pacientes que recibían FIL 200 mg 1 v/d o FIL 100 mg 2 v/d en el momento de finalizar el estudio original siguieron recibiendo la misma dosis de FIL en el estudio de ELP. A los pacientes que recibieron FIL 25 mg 2 v/d, FIL 50 mg 1 v/d, FIL 50 mg 2 v/d o FIL 100 mg en el momento de la finalización del estudio original se les asignó FIL 200 mg 1 v/d o FIL 100 mg 2 v/d en el momento de la entrada en la ELP. Los pacientes que recibían placebo en el momento de completar el estudio original fueron aleatorizados de nuevo al incorporarse a la ELP para recibir FIL 200 mg 1 v/d o FIL 100 mg 2 v/d. En EE. UU., la administración a varones se limitó a FIL 100 mg 1 v/d.
ADA = adalimumab; FARMEsc = fármaco antireumático modificador de la enfermedad sintético convencional; FIL = filgotinib; ELP = extensión a largo plazo; MTX = metotrexato; PBO = placebo; AR = artritis reumatoide.

- La población de análisis controlado con placebo (PBO) según la aleatorización estuvo formada por pacientes de 4 ensayos controlados con PBO tratados con filgotinib 200 o 100 mg una vez al día (1 v/d) o con PBO durante un máximo de 12 semanas únicamente, lo que abarca el período controlado con PBO del mayor número de ensayos.
- El grupo de análisis a largo plazo según el tratamiento recibido incluyó todos los datos disponibles de los 7 ensayos de pacientes que recibieron ≥1 dosis de filgotinib 200 o 100 mg 1 v/d, incluidos los datos obtenidos después de que los pacientes cambiaran de tratamiento
- Se presentan la incidencia bruta (n [%]) y las tasas de incidencia ajustadas por la exposición (TIAE) según 100 pacientes-años de exposición (APE) de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST; aparición después de la primera dosis y no más de 30 días después de la última dosis o de la fecha de la primera dosis del nuevo fármaco -1 día) y los AAST de especial interés en los pacientes del grupo de tratamiento con riesgo de aparición del acontecimiento inicial
- Se calcularon las TIAE y los intervalos de confianza del 95 % con modelos de Poisson sobre covariables de tratamiento y del estudio y el logaritmo natural de la compensación de la exposición, a menos que se especificase otra cosa para los acontecimientos infrecuentes.
- Se incluyeron los eventos adversos cardiovasculares mayores adjudicados positivamente y los tromboembolismos venosos (TEV).

RESULTADOS

- Las características demográficas y clínicas basales se muestran en la **Tabla 2**
- La población a largo plazo según el tratamiento recibido incluyó 2267 y 1647 pacientes tratados con filgotinib 200 y 100 mg, respectivamente, durante 4047,7 y 2032,9 APE.
  - En la última fecha de corte de los datos, la exposición máxima a filgotinib era de 5,5 años.

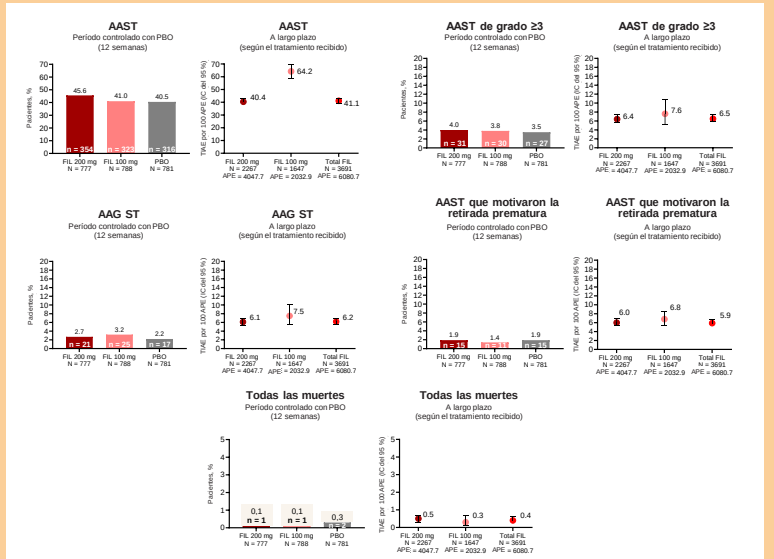
Tabla 2. Datos demográficos y características

	Controlado con placebo (hasta la semana 12)			Tratamiento recibido a largo plazo		
	FIL 200 mg N = 777	FIL 100 mg N = 788	PLACEBO N = 781	FIL 200 mg N = 2267	FIL 100 mg N = 1647	FIL total N = 3691
Edad (años), media ± DE	53 ± 12,6	53 ± 12,4	54 ± 12,6	53 ± 12,8	53 ± 12,8	53 ± 12,8
Mujeres	633 (81,5)	636 (80,7)	638 (81,7)	1828 (80,6)	1319 (80,1)	2966 (80,4)
Raza						
Oriental	137 (17,6)	136 (17,3)	124 (15,9)	372 (16,4)	286 (17,4)	655 (17,7)
Negra o afroamericana	21 (2,7)	20 (2,5)	35 (4,5)	63 (2,8)	53 (3,2)	115 (3,1)
Blanca	543 (69,9)	548 (69,5)	528 (67,6)	1568 (69,2)	1137 (69,0)	2540 (68,8)
Otras	76 (9,8)	83 (10,5)	90 (11,5)	262 (11,6)	170 (10,3)	378 (10,2)
IMC (kg/m²), media ± DE	27,6 ± 6,25	27,4 ± 6,28	27,7 ± 6,28	27,6 ± 6,20	27,6 ± 6,20	27,6 ± 6,23
Duración de la AR desde el diagnóstico (años), media ± DE	8,6 ± 8,2	9,1 ± 8,0	8,6 ± 8,1	6,3 ± 7,6	7,4 ± 7,8	6,6 ± 7,7
hsCRP (mg/l), media ± DE	18,2 ± 21,4	19,3 ± 25,9	18,0 ± 24,4	18,9 ± 24,5	18,6 ± 25,6	18,2 ± 24,2
DAS28 (PCR), media ± DE	5,9 ± 0,9	5,8 ± 1,0	5,9 ± 0,9	5,8 ± 0,9	5,8 ± 1,0	5,8 ± 0,9
Uso concomitante de corticosteroides orales en la fecha de la primera dosis	300 (38,6)	305 (38,7)	297 (38,0)	781 (34,5)	631 (38,3)	1404 (38,0)
Uso concomitante de FARMEsc en la fecha de la primera dosis	710 (91,4)	721 (91,5)	712 (91,2)	1843 (81,3)	1500 (91,1)	3241 (87,8)
Uso concomitante de MTX en la fecha de la primera dosis	685 (88,2)	692 (87,8)	678 (86,8)	1219 (53,8)	1100 (66,8)	2222 (60,2)
Exposición previa a FARMEb en la fecha de la primera dosis	181 (23,3)	179 (22,7)	164 (21,0)	276 (12,2)	255 (15,5)	511 (13,8)

Los datos son n (%), salvo que se indique otra cosa.
FARMEb = FARME biológico; IMC = índice de masa corporal; FARMEsc = FARME sintético convencional; DAS28 = Puntuación de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones; FARME = fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FIL = filgotinib; hsCRP = proteína C-reactiva de alta sensibilidad; MTX = metotrexato; PBO = placebo; AR = artritis reumatoide; DE = desviación estándar.

- Las tasas resumidas de AAST en los grupos controlados con PBO y tratados a largo plazo se muestran en la **Figura 1**

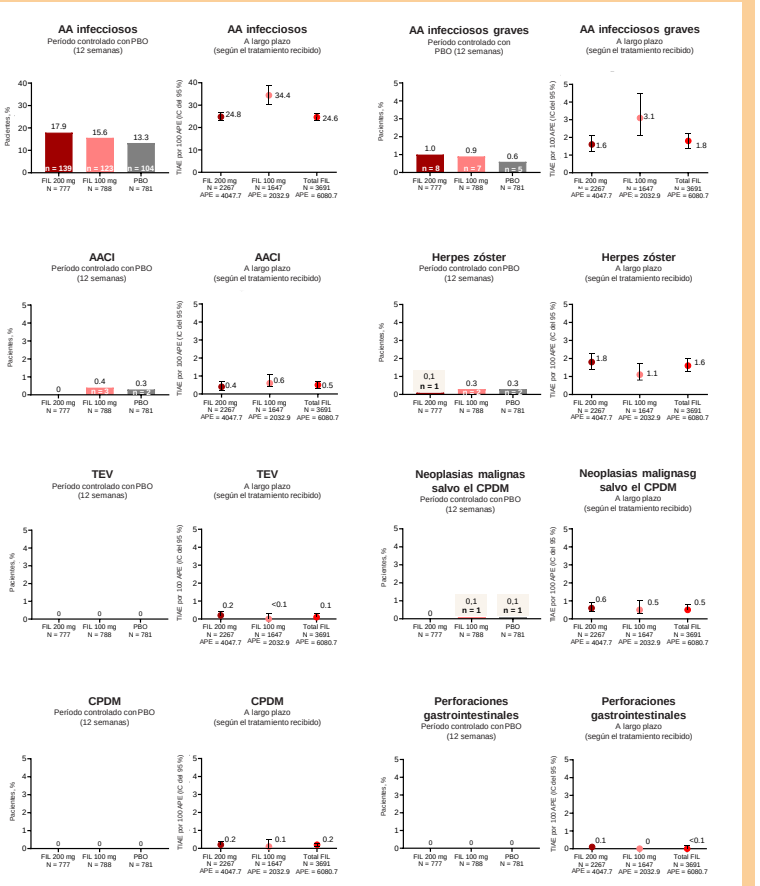
Figura 1. Resumen general de los acontecimientos adversos



Los pacientes tratados con PBO o FIL también pueden haber recibido FARMEsc como medicación de base estable.
IC = intervalo de confianza; FARMEsc = fármaco antireumático modificador de la enfermedad sintético convencional; TIAE = tasa de incidencia ajustada por la exposición; FIL = filgotinib; PBO = placebo; APE = años-paciente de exposición; AAG = acontecimiento adverso grave; ST = surgido durante el tratamiento; AAST = acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento.

- En el período controlado con PBO hasta la semana 12, los AAST más frecuentes fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas y náuseas
- Las causas de muerte más frecuentes fueron infecciones, alteraciones cardiovasculares y cáncer
- Las tasas resumidas de AAST en los grupos controlados con PBO y tratados a largo plazo se muestran en la **Figura 2**

Figura 2. Acontecimientos adversos de interés especial



Los pacientes tratados con PBO o FIL también pueden haber recibido FARMEsc como medicación de base estable. Los AACI y los TEV se adjudicaron positivamente.
AA = acontecimiento adverso; IC = intervalo de confianza; FARMEsc = fármaco antireumático modificador de la enfermedad sintético convencional; TIAE = tasa de incidencia ajustada por la exposición; FIL = filgotinib; AACI = acontecimiento adverso cardíaco importante; CPDM = cáncer de piel distinto del melanoma; PBO = placebo; APE = años-paciente de exposición; TEV = tromboembolia venosa.

CONCLUSIONES

- En general, el filgotinib fue bien tolerado, sin efectos consistentes de seguridad dependientes de la dosis.
  - Se observó una TIAE ligeramente mayor de herpes zóster con filgotinib 200 vs 100 mg, mientras que se observó una TIAE ligeramente menor de infecciones graves con filgotinib 200 vs 100 mg
- No se identificaron problemas de seguridad nuevos además de los notificados previamente[1-7]
  - El herpes zóster y la TEV se notificaron con poca frecuencia con el tratamiento con filgotinib
- Aunque se observó un pequeño aumento numérico de la tasa de mortalidad con la dosis de 200 mg de filgotinib en comparación con la de 100 mg (la TIAE de todas las muertes fue de 0,5/100 APE con 200 mg frente a 0,3/100 APE con 100 mg), la tasa de mortalidad global fue similar con ambas dosis, con superposición de los IC, lo que concuerda con las tasas de mortalidad previstas en la población con AR y las observadas en estudios de otros tratamientos para la AR[8,9,10]
- En el contexto de eficacia demostrada, ambas dosis de filgotinib tuvieron un perfil beneficio/riesgo aceptable para una exposición de 5,5 años

BIBLIOGRAFÍA

1. Westhovens R, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):998–1008.
2. Kavanaugh A, et al. *Ann Rheum Dis*. 01;76(6):1009–19.
3. Genovese MC, et al. *JAMA*. 2019;322(4):315–25.
4. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(suppl 1):316.
5. Westhovens R, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(suppl 1):1015.
6. Kavanaugh A, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(suppl 10).
7. Genovese MC, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(suppl 1):320.
8. Widdifield J, et al. *Arthritis Res Car*. 2018;70(12):1748–55.
9. Dadoun S, et al. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):29–33.
10. Cohen S, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(suppl 10).

AGRADECIMIENTOS

El promotor, Galapagos NV, proporcionó financiación para DARWIN 1 y 2. El promotor, Gilead Sciences, Inc., aportó financiación para DARWIN 3 y FINCH 1, 2, 3 y 4. Gilead Sciences, Inc. proporcionó financiación para este análisis. Kathleen Pieper, PhD, de AlphaScientia, LLC, prestó apoyo para la redacción médica con financiación de Gilead Sciences, Inc.

DECLARACIÓN DE INTERESES

KW declara haber recibido becas/financiación para investigación de AbbVie, Bristol-Myers Squibb y Pfizer; y haber actuado como asesor para AbbVie; Bristol-Myers Squibb; Eli Lilly and Co.; Galapagos NV; Gilead Sciences, Inc.; GlaxoSmithKline; Pfizer; Roche; y UCB. **YT** ha recibido becas/financiación para investigación de Asahi Kasei, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Mitsubishi-Tanabe, Ono, Pfizer, Sanofi Genzyme, Takeda y UCB; ha actuado como asesor para AbbVie, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Co. y Pfizer; y ha actuado como ponente para AbbVie, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli Lilly and Co., Janssen, Mitsubishi-Tanabe, Novartis, Pfizer, Sanofi Genzyme, Takeda, Teijin, UCB y YL Biologics. **TT** declara haber recibido becas/financiación para investigación de AbbVie, Asahi Kasei, Astellas, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Mitsubishi-Tanabe, Shionogi, Takeda y UCB Japón; actuar como consultor para Astellas, Chugai y Eli Lilly Japan; y actuar en un departamento de ponentes para AbbVie; AYUMI; Bristol-Myers Squibb; Chugai; Daiichi Sankyo; Eisai; Eli Lilly Japan; Gilead Sciences, Inc.; Mitsubishi-Tanabe; Novartis; Pfizer Japan; Sanofi; y Gainippon Sumitomo. **AK** es accionista de Amgen, Gilead Sciences, Inc., GlaxoSmithKline; Pfizer, y Sanofi; es asesor de AbbVie; Boehringer Ingelheim; Pinxion; Genzyme; Gilead Sciences, Inc.; Janssen; Novartis; Pfizer; Regeneron; Sanofi, y SUN Pharma Advanced Research; es instructor remunerado de Celgene, Genzyme, Horizon, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron y Sanofi, y es miembro del departamento de ponentes de AbbVie, Celgene, Flexion, Genzyme, Horizon, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron y Sanofi. **FM, DJ, KC y BB** son accionistas y empleados de Gilead Sciences, Inc. **AJ** es accionista y ex empleado de Gilead Sciences, Inc. **MG** ha recibido honorarios o honorarios por asesoramiento de AbbVie; Amgen; Celgene; Genentech, Inc.; Gilead Sciences, Inc.; Lilly Pharmaceuticals; Sanofi-Genzyme; Rpharm; y SetPoint; y es empleado y accionista de Gilead Sciences, Inc. **RB** es accionista y empleado de Galapagos. **GRB** actúa como consultor y en el departamento de conferenciantes de AbbVie, Eli Lilly and Co., Pfizer y Gilead Sciences, Inc. **JEG** recibe becas/financiación para investigación de Bristol-Myers Squibb y Pfizer; actúa como consultor de Bristol-Myers Squibb, Sanofi Genzyme y UBC; y presta sus servicios en el departamento de ponentes de AbbVie, Eli Lilly and Co., Roche, Sanofi Genzyme y UCB. **PTL** es investigadora del estudio FINCH.