Reumatol Clin. 2020;16(Espec Cong):66

Reumatología Clínica

https://www.reumatologiaclinica.org

P023 - Tratamiento de la artritis reumatoide con Filgotinib: Datos de seguridad en la semana 156 de un estudio de extensión abierto de fase 2b

A.D. Gómez Centeno[1], A. Kavanaugh[2], R. Westhovens[3], K. Winthrop[4], S. Lee[5], J. Greer[5], A. DeZure[5], D. An[5], L. Ye[5], J. Sundy[5], R. Besuyen[6], L. Meuleners[6], R. Alten[7] y M. Genovese[8]

[1]Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. [2]Universidad de California. Escuela de medicina de San Diego. La Jolla. CA (EEUU). [3]University Hospitals. Leuven (Bélgica). [4]Universidad de Salud y Ciencia de Oregon. Portland. OR (EEUU). [5]Gilead Sciences. Inc.. Foster City. CA (EEUU). [6]Galápagos NV. Mechelen (Bélgica). [7]Schlosspark-Klinik University Medicine. Berlín (Alemania). [8]Stanford University. Stanford. CA (EEUU).

Resumen

Introducción: Filgotinib (FIL) es un inhibidor selectivo de las Janus cinasas 1 (JAK1) de administración oral. En estudios hasta la fecha, FIL ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con RA y otras enfermedades inflamatorias (IBD/AS/PsA). DARWIN 3 (NCT02065700) es un estudio abierto, en curso, de extensión a largo plazo de fase 2b que evalúa la seguridad y eficacia a largo plazo de FIL en RA. DARWIN 3 ha sido aprobado por los comités éticos centrales o individuales en cada país participante.

Métodos: Todos los pacientes con respuesta inadecuada a MTX que completaron los estudios de 24 semanas del DARWIN 1 (FIL + MTX) y del DARWIN 2 (FIL en monoterapia) pudieron participar en el DARWIN 3, donde todos los pacientes recibieron FIL 200 mg/día, con la excepción de 15 varones, que recibieron FIL 100 mg/día (7 en FIL + MTX, 8 en FIL). Aquí presentamos los datos del análisis preliminar de 156 semanas desde la primera dosis de FIL en los estudios principales hasta el 30 de mayo de 2018. Los pacientes se analizaron como FIL + MTX (de DARWIN 1) o FIL en monoterapia (de DARWIN 2). La tasa de eventos se calculó como los eventos totales/años totales de exposición a FIL. Si los sujetos seguían en el estudio en el momento del análisis, la exposición se calculó hasta la fecha de corte de los datos.

Resultados: De 877 pacientes que completaron los estudios principales, 739 pacientes participaron en DARWIN 3 (497 de DARWIN 1, 242 de DARWIN 2); la mayoría de los pacientes de DARWIN 1 y 2 eran mujeres (81,5%, 81,8%) y blancas (75,3%, 74,8%) con una edad media de 53 y 52 años, respectivamente. La dosis media de MTX de referencia en el grupo FIL + MTX era de 16,8 mg/semana. En la semana 156, el 59,9% de los pacientes permanecían en el tratamiento del estudio. Los motivos más comunes para la suspensión fueron eventos adversos (26,5%), solicitud del sujeto (9,1%). La exposición total a FIL fue de 2.203 pacientes/año de exposición; media de desviación estándar de la exposición ± (DE) de 2,86 ± 1,21 años para FIL + MTX y 3,04 ± 1,22 años para FIL en monoterapia. Se produjeron eventos adversos surgidos del tratamiento (TEAE) en 419 (84,3%) y 203 (83,9%) pacientes que recibieron FIL + MTX y la monoterapia de FIL; se produjeron TEAE graves en 45 (9,1%) y 33 (13,6%), respectivamente. Las tasas para los eventos adversos de interés especial se mantuvieron bajas en la semana 156 (Tabla 1). Hubo 5 fallecimientos (meningitis

meningocócica, neumonía, linfoma no Hodgkin [2] y trombosis venosa profunda con embolismo pulmonar); ninguna se produjo después del análisis de la semana 132 (2 en FIL + MTX; 3 en FIL en monoterapia). En la tabla 2 se muestran los valores de laboratorio.

Tabla 1. Tasas de eventos adversos de interés especial en las semanas 132 y 156 (análisis preliminar)

	Semana 132[a]		Semana 156[b]	
Eventos/100 PYE (número de eventos)[c]	FIL + MTX n = 500 (PYE = 1443)	FIL mono n = 224 (PYE = 599)	FIL + MTX n = 497 (PYE = 1511)	FIL mono[d] n = 242 (PYE = 692)
Herpes zóster	1,5 (21)	1,5 (9)	1,5 (23)	1,6 (11)
Infecciones graves	0,8 (11)	1,7 (10)	0,9 (13)	2,0 (14)
Neoplasias malignas sin incluir NMSC	0,6 (8)	0,7 (4)	0,4 (6)	0,7 (5)
Trombosis venosa profunda/embolismo pulmonar	0,1 (2)	0	0,1 (2)	0
Tuberculosis activa	0	0	0	0

[a]En la semana 132, los sujetos que recibieron MTX durante, al menos un 50% del tiempo, mientras recibían FIL en el estudio principal y DARWIN 3, los sujetos se contaron en el grupo FIL+ MTX. [b]En la semana 156, todos los pacientes de DARWIN 1 se contaron como FIL + MTX y desde DARWIN 2 se contaron como monoterapia de FIL. [c]El análisis preliminar de la semana 132 incluye eventos adversos que se dieron en la dosificación de placebo y de pre-FIL. El análisis preliminar de la semana 156 solo incluye eventos adversos que empezaron con o después de la dosificación de FIL. [d]19 pacientes de DARWIN 2 iniciaron MTX durante DARWIN 3 pero se categorizaron como FIL monoterapia. FIL, filgotinib; mono; monoterapia; MTX, metotrexato; NMSC, cáncer de piel no melanoma; PYE, paciente-años de exposición.

Tabla 2. Cambios en los valores de laboratorio medios desde el basal a la semana 156 y grado 1, 2 y ≥ 3 de las anomalías de laboratorio surgidos con el tratamiento

	FIL + MTX (n = 497)					FIL Monoterapia [a] (n = 242)				
	BL media (DE)	Semana 156 media (DE)	Grado 1, n (%)	Grado 2, n (%)	Grado ≥ 3, n (%)	BL media (DE)	Semana 156 media (DE)	Grado 1, n (%)	Grado 2, n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
Leucocitos, 10^3/µL	8,6 (2,9)	6,6 (1,9)	63 (12,7)	13 (2,6)	2 (0,4)	9,0 (2,9)	6,5 (1,8)	32 (13,2)	5 (2,1)	1 (0,4)
Linfocitos, 10^3/µL	1,9 (0,74)	1,6 (0,65)	23 (4,6)[b]	89 (17,9)[c]	21 (4,2)[b]	2,1 (0,80)	1,7 (0,69)	9 (3,7)[b]	36 (14,9)[d]	5 (2,1)[b]
Neutrófilos, 10^3/µL	6,1 (2,5)	4,5 (1,6)	35 (7,1)	25 (5,0)	5 (1,0)	6,4 (2,5)	4,4 (1,6)	17 (7,0)	12 (5,0)	3 (1,2)
Recuento de plaquetas ,10^3/µL	321 (94,9)	270 (71,4)	22 (4,4)	1 (0,2)	2 (0,4)	314 (88,3)	272 (74,7)	4 (1,7)	1 (0,4)	0
Creatinina, mg/dL	0,68 (0,15)	0,78 (0,16)	11 (2,2)	10 (2,0)	1 (0,2)	0,69 (0,17)	0,79 (0,17)	6 (2,5)	13 (5,4)	0
ALT, U/L	18 (11,5)	24 (16,1)	127 (25,6)	14 (2,8)	4 (0,8)	17 (11,2)	20 (11,4)	46 (19,0)	1 (0,4)	1 (0,4)

Colesterol total, mg/dL[e]	191 (39,9)	212 (45,2)	193 (42,8)	48 (10,6)	3 (0,7)	196 (40,5)	225 (45,7)	92 (43,4)	35 (16,5)	1 (0,5)
Colesterol HDL, mg/dL[e]	55 (16,2)	65 (18,8)	ND	ND	ND	56 (15,3)	66 (21,1)	ND	ND	ND
Colesterol LDL, mg/dL[e]	111 (32,9)	120 (39,8)	ND	ND	ND	113 (35,2)	132 (41,5)	ND	ND	ND
Relación HDL/LDL	2,15 (0,86)	1,98 (0,86)	ND	ND	ND	2,14 (0,85)	2,19 (0,90)	ND	ND	ND
Triglicéridos, mg/dL	125 (57,5)	132 (67,5)	114 (25,3)	50 (11,1)	10 (2,2)	137 (69,2)	134 (69,3)	55 (25,9)	28 (13,2)	7 (3,3)

Todas las anomalías de laboratorio surgidas del tratamiento estaban en la misma dirección que el cambio del basal a la semana 156 excepto los que se muestran. [a]19 pacientes de DARWIN 2 iniciaron MTX durante DARWIN 3 pero se categorizaron como FIL monoterapia. [b]Disminución de linfocitos; no se informó de aumentos. [c]Pacientes con disminución de linfocitos; 34 (6,8%) pacientes tenían disminución de linfocitos de grado 2. [d]Pacientes con disminución de linfocitos; 25 (10,3%) pacientes tenían disminución de linfocitos de grado 2. [e]Todos los lípidos se midieron usando datos en ayuno. ALT: alanina aminotransferasa; FIL: filgotinib; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MTX: metotrexato; ND: no definido; DE: desviación estándar.

Conclusiones: En términos generales, FIL fue bien tolerado. No surgieron nuevos signos de seguridad. No hubo una diferencia en seguridad en pacientes que recibieron FIL combinado con MTX y los que recibieron FIL en monoterapia. La eficacia se mantuvo hasta la semana 156 en el grupo de monoterapia y el de combinación con MTX.

Código EUDRACT: 2012-003655-11.

Bibliografía

1. Westhovens R, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:998-1008.
2. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1009-19.

1699-258X © 2020. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados