Reumatol Clin. 2020;16(Espec Cong):363

Reumatología Clínica

https://www.reumatologiaclinica.org

RC007 - Efectos del Filgotinib en anemia, trombocitopenia y leucopenia: Resultados de un estudio de fase 3 en pacientes con artritis reumatoide activa y respuesta inadecuada anterior o intolerancia a los FAME biológicos

C.M. González Fernández[1], M. Genovese[2], K. Kalunian[3], J.E. Gottenberg[4], B. Bartok[5], Y. Tan[5], Y. Guo[5], Ch. Tasset[6], J. Sundy[5], K. de Vlam[7], D. Walker[8] y T. Takeuchi[9]

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [2]Stanford University. Stanford. CA (EEUU). [3]División de Reumatología, Alergia e Inmunología. Universidad de California San Diego. La Jolla. CA (EEUU). [4]Departamento de Reumatología. Hospital de la Universidad de Estrasburgo. Estrasburgo (Francia). [5]Gilead Sciences. Inc. Foster City. CA (EEUU). [6]Galápagos NV. Mechelen (Bélgica). [7]Departamento de Reumatología. Universitair Ziekenhuis Leuven. Leuven (Bélgica). [8]Northumbria Healthcare. Northumbria (Reino Unido). [9]Escuela de Medicina de la Universidad de Keio. Tokio (Japón).

Resumen

Introducción y objetivos: La anemia, trombocitopenia y la leucopenia en pacientes de RA con tratamiento de inhibidores no selectivos para Janus cinasas 1 (JAK1) puede deberse a la inhibición de los factores de crecimiento hematopoyético a través de JAK2. Por lo tanto, hemos investigado el alcance de la anemia, la trombocitopenia y la leucopenia en pacientes con RA activa con una respuesta inadecuada anterior/intolerancia a los FAME biológicos (bDMARD) tratados con filgotinib (FIL), un inhibidor novedoso y selectivo JAK1, durante un ensayo de 24 semanas de fase 3, (FINCH2; NCT02873936). FINCH2 aprobado por los comités éticos centrales o individuales en cada país participante.

Métodos: En el ensayo FINCH2 de fase 3 con control placebo, doble ciego y aleatorizado, se aleatorizó a los pacientes 1:1:1 para que recibieran FIL 200 mg, 100 mg, o placebo (PBO) oral una vez al día durante 24 semanas, además de FAME sintéticos convencionales. Evaluamos los cambios con respecto a valor basal en las semanas 12 y 24 en hemoglobina, plaquetas, neutrófilos y linfocitos en pacientes de FINCH-2, clasificados por los valores basales como normales, leves-moderados y graves para estas variables.

Resultados: Se reclutaron y trataron un total de 448 pacientes, FIL 200 mg, n = 147; FIL 100 mg, n = 153; PBO, n = 148. En general, el recuento de los niveles de hemoglobina, las plaquetas, linfocitos y neutrófilos se mantuvieron constantes durante el estudio. A nivel basal, 129 (28,8%), 4 (0,9%), 10 (2,2%) y 26 (5,8%) pacientes tenían niveles leves-moderados bajos de hemoglobina, plaquetas, neutrófilos y linfocitos, respectivamente; y 5 (1,1%) tuvieron niveles gravemente bajos de linfocitos. De los pacientes con niveles basales leve-moderadamente bajos 13,1% con FIL 200 mg, 9,5% con FIL 100 mg, y 7,6% con PBO tuvieron un nivel de hemoglobina normal en la semana 24, respectivamente (tabla). De aquellos con niveles de hemoglobina de referencia normales, solo 6,0-9,8% tuvieron niveles bajos en la semana 24. Todos los pacientes con niveles de referencia leve-moderadamente bajos de plaquetas y neutrófilos tuvieron niveles normales en la semana 24, excepto un paciente con un nivel de neutropenia leve que recibía FIL 100 mg. De los pacientes con niveles de referencia de plaquetas y neutrófilos normales, > 94% los mantuvieron en la semana 24 en todos los grupos de tratamiento. En la semana 24, 3,2%, -5,2% y 2,2% de los pacientes tratados con FIL 200 mg, FIL 100 mg y PBO, respectivamente, en el subgrupo leve-moderado y 1,7% del subgrupo grave tratado con FIL 100 mg tuvieron recuentos normales de linfocitos.

Cambio de referencia en la categoría de hemoglobina, plaquetas, neutrófilos y linfocitos en las semanas 12 y 24

Hemoglobina

Nivel de referencia	Normal*			Leve/moderadamente bajo¿			Gravemente bajo
Brazo de tratamiento	Placebo (N = 101)	FIL 100 mg (N = 117)	FIL 200 mg (N = 101)	Placebo (N = 47)	FIL 100 mg (N = 36)	FIL 200 mg (N = 46)	n/a
Semana 12, n/N (%)							
Normal*	83/129 (64,3)	99/138 (71,7)	84/136 (61,8)	2/129 (1,6)	13/138 (9,4)	14/136 (10,3)	-
Leve¿	6/129 (4,7)	6/138 (4,3)	7/136 (5,1)	34/129 (26,4)	19/138 (13,8)	29/136 (21,3)	-
Moderado§	0	0	0	3/129 (2,3)	1/138 (0,7)	2/136 (1,5)	-
Grave|	0	0	0	1/129 (0,8)	0	0	-
Ausente	12	12	10	7	3	1	-
Semana 24, n/N (%)							
Normal*	54/92 (58,7)	82/116 (70,7)	73/122 (59,8)	7/92 (7,6)	11/116 (9,5)	16/122 (13,1)	-
Leve¿	9/92 (9,8)	7/116 (6,0)	10/122 (8,2)	18/92 (19,6)	13/116 (11,2)	21/122 (17,2)	-
Moderado§	0	0	0	4/92 (4,3)	2/116 (1,7)	2/122 (1,6)	-
Grave|	0	0	0	0	1/116 (0,9)	0	-

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

Ausente	38	28	18	18	9	7	-
Plaquetas							
Nivel de referencia	Normal*			Leve/moderadamente bajo¿			Gravemente bajo
Brazo de tratamiento	Placebo (N = 146)	FIL 100 mg (N = 152)	FIL 200 mg (N = 145)	Placebo (N = 1)	FIL 100 mg (N = 1)	FIL 200 mg (N = 2)	n/a
Semana 12, n/N (%)							
Normal*	125/128 (97,7)	138/138 (100)	134/136 (98,5)	1/128 (0,8)	0	2/136 (1,5)	-
Leve¿	2/128 (1,6)	0	0	0	0	0	-
Moderado§	0	0	0	0	0	0	-
Grave|	0	0	0	0	0	0	-
Ausente	19	14	11	0	1	0	-
Semana 24, n/N (%)							
Normal*	90/91 (98,9)	114/114 (100)	118/121 (97,5)	1/91 (1,1)	0	2/121 (1,7)	-
Leve¿	0	0	1/121 (0,8)	0	0	0	-
Moderado§	0	0	0	0	0	0	-
Grave|	0	0	0	0	0	0	-
Ausente	56	38	26	0	1	0	-
Neutrófilos							

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

Nivel de referencia	Normal*			Leve/moderadamente bajo¿			Gravemente bajo
Brazo de tratamiento	Placebo (N = 143)	FIL 100 mg (N = 149)	FIL 200 mg (N = 146)	Placebo (N = 5)	FIL 100 mg (N = 4)	FIL 200 mg (N = 1)	n/a
Semana 12, n/N (%)							
Normal*	123/129 (95,3)	134/138 (97,1)	128/136 (94,1)	4/129 (3,1)	2/138 (1,4)	1/136 (0,7)	-
Leve¿	0	1/138 (0,7)	6/136 (4,4)	1/129 (0,8)	1/138 (0,7)	0	-
Moderado§	1/129 (0,8)	0	1/136 (0,7)	0	0	0	-
Grave|	0	0	0	0	0	0	-
Ausente	19	14	11	0	1	0	-
Semana 24, n/N (%)							
Normal*	87/92 (94,6)	110/116 (94,8)	116/122 (95,1)	4/92 (4,3)	2/116 (1,8)	1/122 (0,8)	-
Leve¿	1/92 (1,1)	3/116 (2,6)	4/122 (3,3)	0	1/116 (0,9)	0	-
Moderado§	0	0	1/122 (0,8)	0	0	0	-
Grave|	0	0	0	0	0	0	-
Ausente	55	36	25	1	1	0	-
Linfocito							
Nivel de referencia	Normal*			Leve/moderadamente bajo¿			Gravemente bajo

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

Brazo de tratamiento	Placebo (N = 139)	FIL 100 mg (N = 138)	FIL 200 mg (N = 140)	Placebo (N = 9)	FIL 100 mg (N = 10)	FIL 200 mg (N = 7)	FIL 100 mg (N = 5)
Semana 12, n/N (%)							
Normal*	117/129 (90,7)	123/138 (89,1)	127/136 (93,4)	2/129 (1,6)	8/138 (5,7)	6/136 (4,4)	3/138 (2,2)
Leve¿	3/129 (2,3)	0	0	0	0	0	0
Moderado§	1/129 (0,8)	1/138 (0,7)	1/136 (0,7)	5/129 (3,9)	2/138 (1,4)	1/136 (0,7)	1/138 (0,7)
Grave|	0	0	1/136 (0,7)	1/129 (0,8)	0	0	0
Ausente	18	14	11	1	0	0	1
Semana 24, n/N (%)							
Normal*	85/92 (92,4)	102/116 (87,9)	106/122 (86,9)	2/92 (2,2)	6/116 (5,2)	4/122 (3,2)	2/116 (1,7)
Leve¿	0	0	3/122 (2,5)	0	1/116 (0,9)	0	0
Moderado§	2/92 (2,2)	2/116 (1,7)	6/122 (4,9)	3/92 (3,3)	2/116 (1,7)	2/122 (1,6)	1/116 (0,9)
Grave|	0	0	1/122 (0,8)	0	0	0	0
Ausente	52	34	24	4	1	1	2

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

El valor basal era el último valor disponible que se recopiló durante o antes de la primera dosis del medicamento del estudio. Los porcentajes se basaron en sujetos con valores disponibles tanto en la referencia como en el momento de interés (N). Ausentes indica el número de sujetos sin un valor de laboratorio en esa visita en concreto y se puede deber a varios motivos, como que faltase a una visita del estudio, una muestra de laboratorio no evaluable, el sujeto abandonó el estudio. *Normal: hemoglobina: ? 13,0 g/dL [varones] y ? 12,0 g/dL [mujeres]; plaquetas:150 a 400 × 10^9 células/L; neutrófilos: ? LLN (1,5 a 8,0 × 10^9 células/L); linfocitos: ? LLN (1,3 a 3,5 × 10^9 células/L). ¿Leve-moderado: hemoglobina: 8,0-13,0 g/dL [varones] y 8,0-12,0 g/dL [mujeres]; plaquetas: LLN a 50 × 10^9 células/L; neutrófilos: LLN a ? 1,0 × 10^9 células/L; linfopenia: LLN a ? 0,5 × 10^9 células/L. ¿Leve: hemoglobina: ? 9,5 g/dL a 13,0 g/dL [varones] y ? 9,5 g/dL a 12,0 g/dL [mujeres]; plaquetas: LLN a 75 × 10^9 células/L neutrófilos: LLN a ? 1,5 × 10^9 células/L; linfopenia: LLN a ? 0,8 × 10^9 células/L. §Moderado: hemoglobina: ? 8,0 g/dL a 9,5 g/dL; plaquetas: 75 a 50 × 10^9 células/L; neutrófilos: 1,5-1,0 × 10^9 células/L; linfopenia: 0,8-0,5 × 10^9 células/L. ¿Grave: hemoglobina: 8,0 g/dL; plaquetas: 75 a 25 × 10^9 células/L; neutrófilos: 1,0 × 10^9 células/L; linfopenia: 0,5 × 10^9 células/L. BL: basal; FIL: filgotinib; n/a: no aplicable.

Conclusiones: En este análisis del subgrupo de FINCH2, la mayoría de pacientes con niveles basales normales de hemoglobina, plaquetas, linfocitos y neutrófilos los mantuvieron durante las más de 24 semanas de tratamiento de FIL. De los pacientes con niveles de referencia de hemoglobina leve-moderadamente bajos, > 9% cambiaron hacia la normalización de los niveles de hemoglobina. Se observaron patrones de mejora similares desde el nivel basal para los recuentos de plaquetas, linfocitos y neutrófilos. Estos resultados sugieren que FIL no aumenta la incidencia de anemia, trombocitopenia o leucopenia en los pacientes que accedieron al estudio con RA activa, a pesar de las terapias biológicas anteriores.

Código EUDRACT: 2016-000569-21.

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