

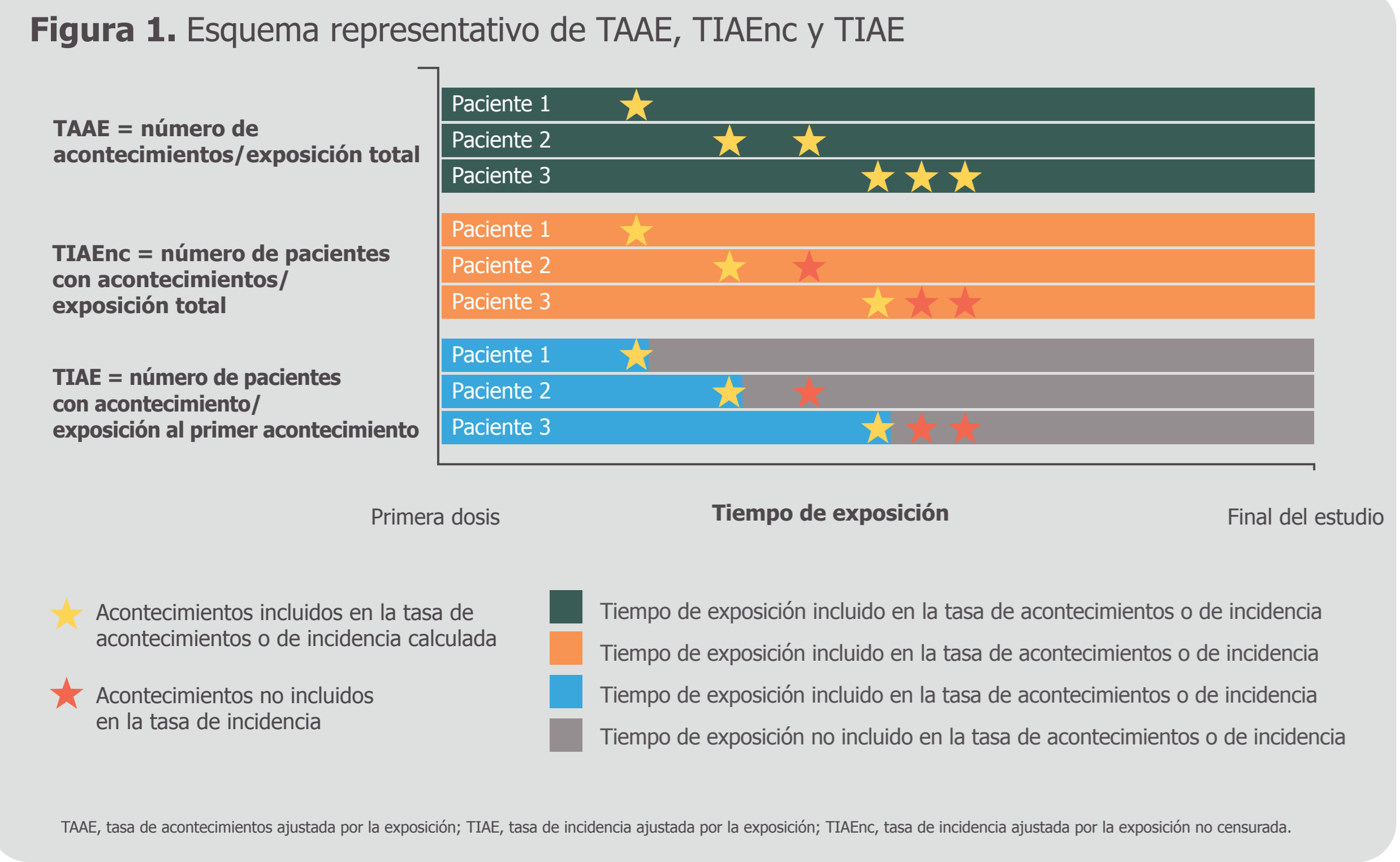
Uso de tasas de acontecimientos ajustadas por la exposición frente a tasas de incidencia ajustadas por la exposición en la notificación de acontecimientos adversos: reflexiones de los datos de seguridad agregados de filgotinib en artritis reumatoide

Patrick Durez,¹ Eugen Feist,² Ricardo Blanco,³ Vijay Rajendran,⁴ Nadia Verbruggen,⁴ Katrien Van Beneden,⁴ James Galloway⁵

¹Cliniques Universitaires Saint-Luc - Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica; ²Helios Clinic Vogelsang-Gommern, socio colaborador de la Universidad Otto von Guericke de Magdeburgo, Magdeburgo, Alemania; ³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; ⁴Galapagos NV, Malinas, Bélgica; ⁵King's College, Londres, Reino Unido

Introducción

- La notificación de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) en ensayos clínicos de artritis reumatoide (AR) puede resumirse en forma de tasas de incidencia ajustadas por la exposición (TIAE) o tasas de acontecimientos ajustadas por la exposición (TAAE) (**Figura 1**).
- A menudo se notifica la TIAE censurada (denominada aquí TIAEnc), que tiene en cuenta la exposición hasta el primer acontecimiento del paciente; por tanto, el tiempo de exposición puede variar en función del acontecimiento.
- También puede utilizarse la TIAE no censurada (TIAEnc), que indica el tiempo total de exposición de los pacientes.
- A diferencia de la TIAE censurada o no censurada, la TAAE se calcula utilizando el número total de acontecimientos.
- Los tres métodos tienen en cuenta diferentes exposiciones y/o múltiples acontecimientos, lo que puede influir en la evaluación de los resultados.
- En los estudios de filgotinib (FIL) en la AR¹ los datos de seguridad se notificaron como TIAE/100 PAE para los AAST que es una aproximación no censurada.



Objetivo

- Describir el resultado de los datos de seguridad integrados de FIL a largo plazo en la AR aplicando diferentes metodologías estadísticas para calcular TAAE, TIAEnc y TIAE.

Métodos

- Se evaluaron los datos de seguridad integrados de FIL de siete ensayos clínicos (NCT01668641, NCT01894516, NCT02889796, NCT02873936, NCT02886728, NCT02065700 y NCT03025308).¹
- Se examinaron acontecimientos adversos de interés especial (AAIE) predefinidos: infecciones graves (cualquiera), infecciones graves (neumonía), zóster (cualquiera), herpes zóster, eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), neoplasias (excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPnM]), CPnM y tromboembolismo venoso (TEV).
- Se resumieron el número de pacientes con un acontecimiento, el número de acontecimientos, la TAAE, la TIAEnc y la TIAE.
- La fecha de extracción de datos fue enero de 2021 para la extensión a largo plazo (ELP) de DARWIN 3 (NCT02065700) y noviembre de 2020 para la ELP de FINCH 4 (NCT03025308).

Resultados

- En todos los ensayos evaluados, 3691 pacientes recibieron ≥1 dosis de FIL, lo que supone 8085 PAE (**Tabla 1**).
- En esta población, el mayor número de acontecimientos notificados correspondieron a infecciones graves (cualquiera), seguidas de zóster (cualquiera), herpes zóster, neoplasias malignas excepto CPnM, MACE, infecciones graves (neumonía), CPnM y TEV (**Tabla 1**).
- Dentro de cada grupo de tratamiento (FIL 200 mg [FIL200], FIL 100 mg [FIL100] o FIL combinado), las tasas de la mayoría de los AAIE fueron similares cuando se notificaron en forma de TAAE, TIAEnc o TIAE (**Figura 2**).
- En cuanto a infecciones graves (cualquiera), la TAAE fue mayor que la TIAEnc o la TIAE.
- El tiempo de exposición hasta el primer acontecimiento (PAE censurado) se acercó a la exposición total (PAE, años) (**Tabla 1**).
 - Para todos los AAIE, el PAE censurado fue >2700 y >5100 años en las poblaciones totales de los grupos FIL100 y FIL200, respectivamente.

Tabla 1. Exposición total a FIL, número de pacientes/acontecimientos y tiempo total de exposición hasta el primer AAIE

	FIL200	FIL100	FIL combinado	
Número de pacientes	2267	1647	3691	
Exposición total (PAE, años)	5302,5	2782,6	8085,1	
Infecciones graves (cualquiera)	Número de pacientes con el acontecimiento adverso	80	57	137
	Número de acontecimientos	105	71	176
	Tiempo de exposición hasta el primer acontecimiento	5273,5	2738,8	8006,8
Infecciones graves (neumonía)	Número de pacientes con el acontecimiento adverso	19	10	29
	Número de acontecimientos	20	11	31
	Tiempo de exposición hasta el primer acontecimiento	5297,2	2775,8	8072,9
Herpes zóster	Número de pacientes con el acontecimiento adverso	82	30	112
	Número de acontecimientos	89	36	125
	Tiempo de exposición hasta el primer acontecimiento	5165,0	2750,6	7915,6
Zóster (cualquiera)	Número de pacientes con el acontecimiento adverso	84	30	114
	Número de acontecimientos	92	36	128
	Tiempo de exposición hasta el primer acontecimiento	5163,3	2750,6	7913,9
MACE	Número de pacientes con el acontecimiento adverso	19	14	33
	Número de acontecimientos	22	17	39
	Tiempo de exposición hasta el primer acontecimiento	5291,4	2777,8	8069,3
TEV	Número de pacientes con el acontecimiento adverso	11	4	15
	Número de acontecimientos	16	4	20
	Tiempo de exposición hasta el primer acontecimiento	5299,4	2782,5	8080,4
Neoplasias malignas, excepto CPnM	Número de pacientes con el acontecimiento adverso	32	17	49
	Número de acontecimientos	38	22	60
	Tiempo de exposición hasta el primer acontecimiento	5298,3	2778,9	8077,1
CPnM	Número de pacientes con el acontecimiento adverso	15	5	20
	Número de acontecimientos	15	6	21
	Tiempo de exposición hasta el primer acontecimiento	5288,5	2776,3	8064,8

Los pacientes que cambiaron de tratamiento entre FIL100 y FIL200 se incluyen en ambos grupos de dosis, pero solo una vez en el grupo de FIL combinado. AAIE, acontecimientos adversos de interés especial; PAE, pacientes-año de exposición censurado; FIL (100/200), filgotinib (100/200 mg); MACE, eventos adversos cardiovasculares mayores; CPnM, cáncer de piel no melanoma; PAE, pacientes-año de exposición; TEV, tromboembolismo venoso.

Figura 2. Tasas de acontecimientos e incidencia ajustadas por la exposición para AAIE.

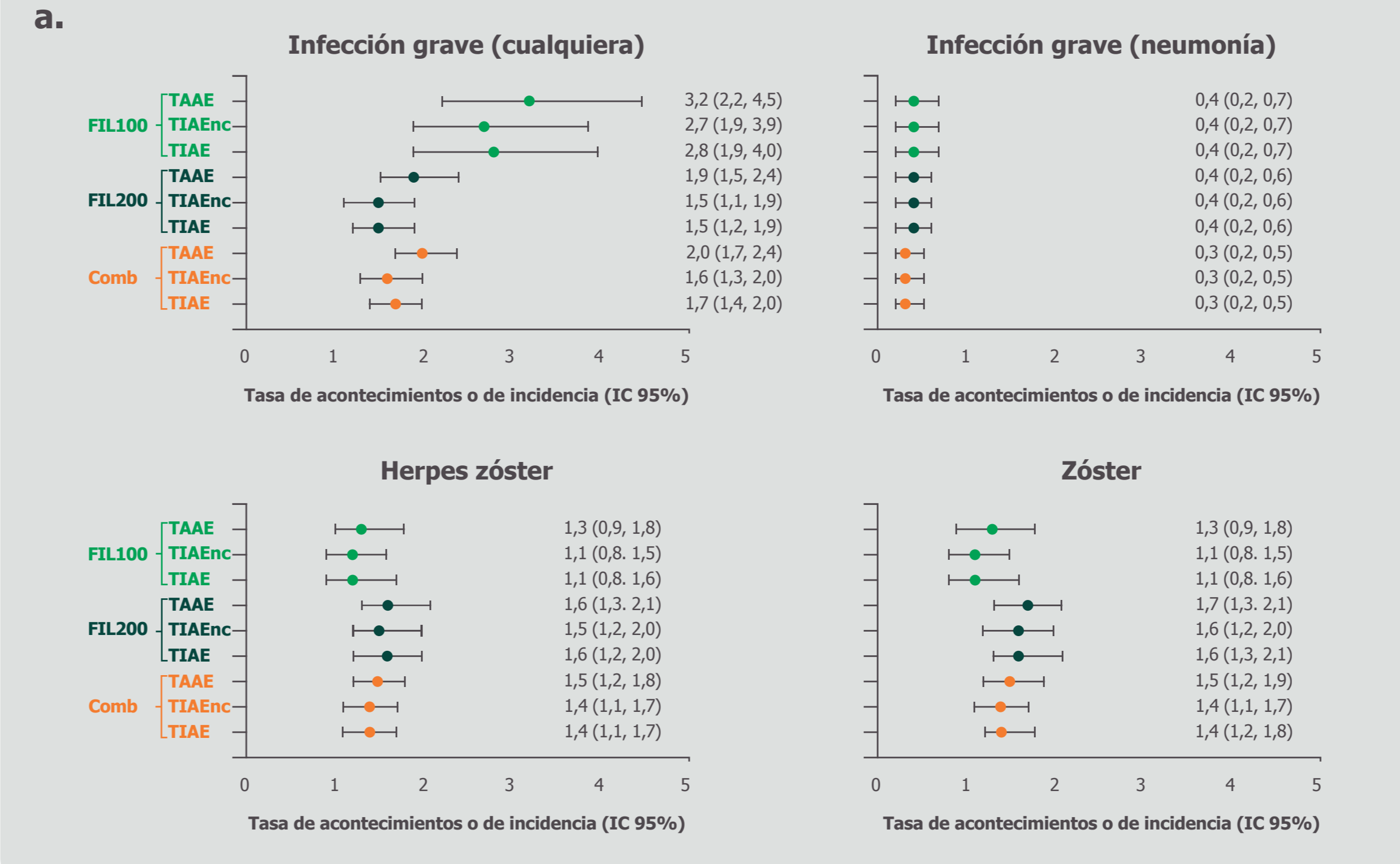
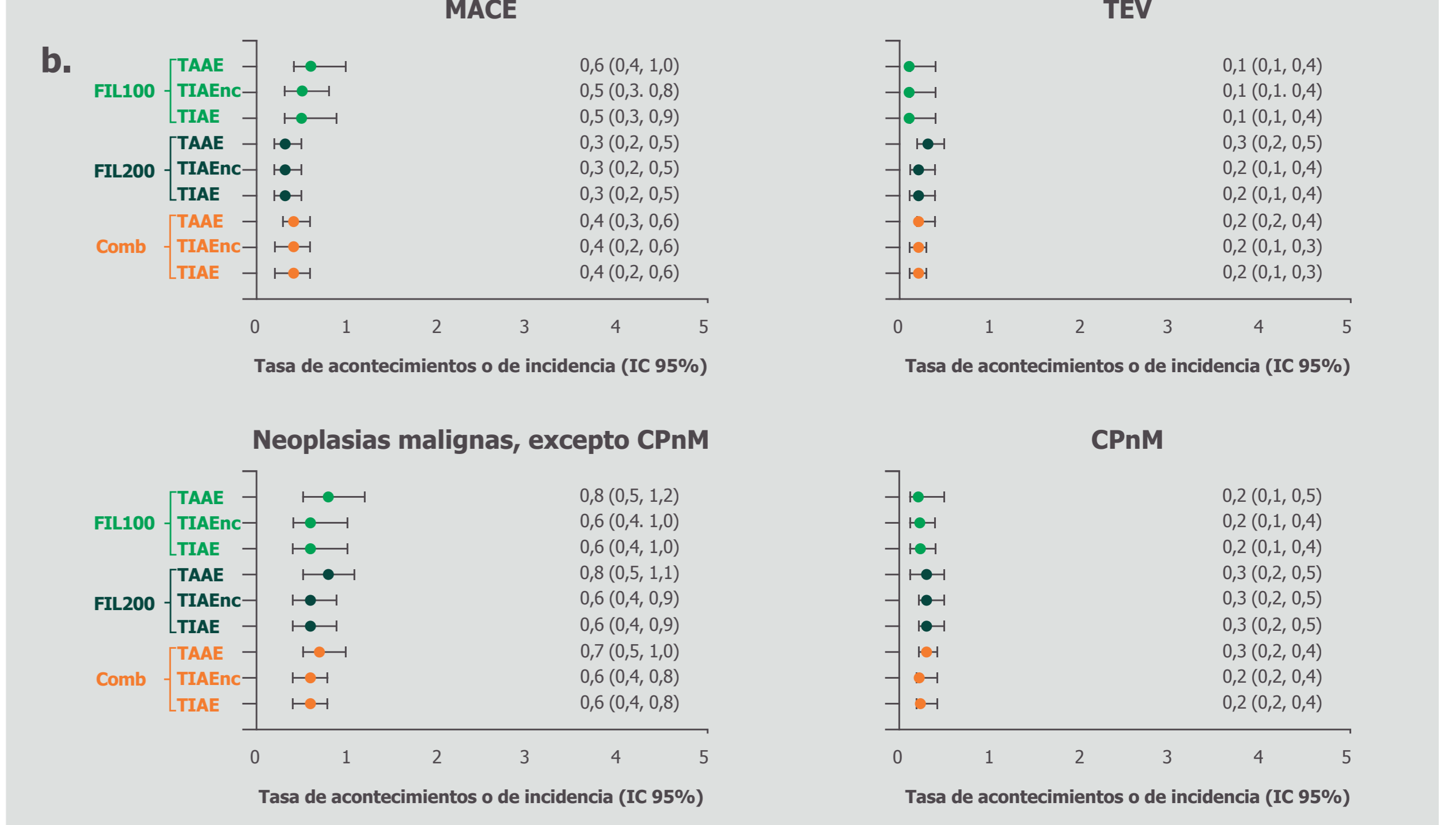


Figura 2. Tasas de acontecimientos e incidencia ajustadas por la exposición para AAIE(cont.)



AAIE, acontecimientos adversos de interés especial; IC, intervalo de confianza; Comb, dosis combinada de FIL; TAAE, tasa de acontecimientos ajustada por la exposición; TIAE, tasa de incidencia ajustada por la exposición; TIAEnc, tasa de incidencia ajustada por la exposición no censurada; FIL(100/200), filgotinib (100/200 mg); MACE, eventos adversos cardiovasculares mayores; CPnM, cáncer de piel no melanoma; TEV, tromboembolismo venoso.

Conclusiones

- Estos datos confirman que los resultados de la seguridad de filgotinib fueron similares cuando se utilizaron diferentes métodos de evaluación: TAAE, TIAEnc o TIAE.
 - Esto refuerza el perfil de seguridad de filgotinib notificado anteriormente en pacientes con AR.
- Como los AAIE notificados en la base de datos de seguridad a largo plazo con filgotinib son raros, los pacientes suelen tener una exposición prolongada antes de sufrir un acontecimiento, que a menudo se asocia al final del tratamiento. Esto da lugar a que se notifiquen tasas de acontecimientos similares.

Declaración de intereses

Patrick Durez ha recibido honorarios como conferenciante de AbbVie, Galapagos y Lilly. Eugen Feist ha recibido honorarios como conferenciante de AbbVie, Galapagos, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche y Swedish Orphan Biovitrum (SOBI); es asesor de AbbVie, Galapagos, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche y SOBI; y ha recibido becas/financiación para investigación de Lilly, Pfizer y Roche. Ricardo Blanco ha recibido honorarios como conferenciante de AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche y Sanofi; es asesor de AstraZeneca, Galapagos, Janssen, Novartis y Pfizer; y ha recibido becas/financiación para investigación de AbbVie y Roche. Vijay Rajendran es empleado de Galapagos. Nadia Verbruggen es empleada de Galapagos. Katrien Van Beneden es empleada y accionista de Galapagos. James Galloway ha recibido honorarios como conferenciante de AbbVie, Biogen, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche y UCB; es asesor de AbbVie, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis y Pfizer; y ha recibido becas/financiación para investigación de AstraZeneca, Celgene, Gilead, Janssen, Medicago, Novavax y Pfizer.

Agradecimientos

Este estudio fue cofinanciado por Galapagos NV (Malinas, Bélgica) y Gilead Sciences, Inc. (Foster City, CA, EE.UU.) Ian Haslam, PhD (Aspire Scientific Ltd, Bollington, Reino Unido) prestó ayuda en la redacción médica, que fue financiada por Galapagos NV (Malinas, Bélgica).

Bibliografía

1. Winthrop KL, et al. Ann Rheum Dis 2022;81:184–192.