

Resultados clínicos de filgotinib en pacientes con AR ≥ 65 años: análisis *post hoc* de subgrupos de ensayos clínicos de fase 2 y 3 y de extensión a largo plazo en curso

Maya H Buch,¹ Bernard G Combe,² Jose A Gómez-Puerta,³ Roberto F Caporali,⁴ Jacques-Eric Gottenberg,⁵ Paul Van Hoek,⁶ Vijay Rajendran,⁶ Pieter-Jan Stiers,⁶ Katrien Van Beneden,⁶ Daniel Aletaha,⁷ Gerd-Rüdiger Burmester,⁸ René Westhovens,⁹ Yoshiya Tanaka¹⁰

¹University of Manchester y NIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester, Reino Unido; ²Universidad de Montpellier, Montpellier, Francia; ³Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, España; ⁴Universidad de Milán, Milán, Italia; ⁵Hospital Universitario de Estrasburgo, Estrasburgo, Francia; ⁶Galapagos NV, Malinas, Bélgica; ⁷Universidad de Medicina de Viena, Viena, Austria; ⁸Hospital Universitario de Charité, Berlin, Alemania; ⁹Hospital Universitario de Lovaina, Lovaina, Bélgica; ¹⁰Universidad de Salud Ocupacional y Ambiental, Kitakyushu, Japón.

Introducción

- Filgotinib (FIL) es un inhibidor preferente de la Janus cinasa 1, aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en la UE, Reino Unido y Japón.
- En los estudios de seguridad fase 2 y en los datos agrupados de los fase 3, se ha descrito una proporción numéricamente mayor de acontecimientos adversos (AA), AA graves o infecciones graves en el grupo de FIL 200 mg (FIL200) en pacientes ≥65 años vs <65 años.¹

Objetivos

- Notificar datos actualizados de seguridad a largo plazo sobre AA de interés especial (AAIE) y eficacia a largo plazo en pacientes con AR <65 y ≥65 años tratados con FIL200 VS FIL100.

Métodos

Estudios y población de pacientes

- Se integraron datos de los ensayos de fase 2 DARWIN 1 (NCT01888874) y 2 (NCT01894516); los ensayos de fase 3 FINCH 1 (NCT02889796), 2 (NCT02873936) y 3 (NCT02886728); y los ensayos de extensión a largo plazo (ELP) DARWIN 3 (NCT02065700) y FINCH 4 (NCT03025308).

- En este análisis se incluyeron pacientes con AR de edad <65 y ≥65 años.
 - Todos los pacientes con AR cumplían los criterios del American College of Rheumatology (ACR)/European Alliance of Associations for Rheumatology de 2010.

Análisis

- En este análisis de subgrupos *post hoc*, los datos de los ensayos de ELP en curso eran del 11 de enero de 2022 para DARWIN 3 y del 31 de enero de 2022 para FINCH 4.
 - Los análisis se realizaron en un conjunto de datos intermedios *ad hoc* sin limpieza adicional y son de naturaleza exploratoria.
 - La población de análisis según tratamiento incluyó todos los datos disponibles de los pacientes que recibieron ≥1 dosis de FIL (FIL200/FIL100), incluidos los reasignados a FIL en la ELP.
- Se presentan las tasas de incidencia ajustadas por exposición (TIAE) censuradas/100 paciente-años de exposición de AAIE por categoría de edad (<65 vs ≥65 años).
 - Los AAIE evaluados fueron eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) adjudicados, infartos de miocardio, tromboembolismos venosos (TEV) adjudicados, cáncer de piel no melanoma (CPnM), neoplasias malignas (excepto CPnM), infecciones graves, herpes zóster y AA surgidos durante el tratamiento (AAST) que causaron la muerte.
 - Se calcularon las TIAE y los intervalos de confianza (IC) del 95%.
- Se notifican proporciones de pacientes <65 años y ≥65 años que lograron una mejoría del 20, 50 y 70% en los criterios del ACR (ACR20/50/70) y una baja actividad en la enfermedad medida por DAS28-PCR en la semana 144 en FINCH 4.

Resultados

Datos demográficos y características basales de la enfermedad

- En este análisis agrupado, los pacientes ≥65 años tenían proporciones más altas de factores de riesgo cardiovascular (CV) (como hipertensión, dislipidemia, enfermedad CV o antecedentes de ictus) y un aclaramiento de creatinina más bajo en el momento basal vs los pacientes <65 años (**Tabla 1**).
- Una mayor proporción de pacientes <65 años vs ≥65 años eran fumadores activos.
- Una proporción mayor de pacientes del grupo de edad ≥65 vs <65 eran de Norte América.

Tabla 1. Datos demográficos y características basales de la enfermedad por categoría de edad (<65 vs ≥65 años)

n (%) salvo que se indique lo contrario	FIL200		FIL100	
	<65 años (n=1860)	≥65 años (n=407)	<65 años (n=1321)	≥65 años (n=326)
Edad (años), media (DE)	48,8 (10,7)	70,0 (4,4)	49,0 (10,5)	70,2 (4,5)
Sexo femenino	1.506 (81,0)	322 (79,1)	1.075 (81,4)	244 (74,8)
Peso (kg), media (DE)	73,2 (18,5)	73,4 (17,4)	73,7 (19,1)	71,8 (16,1)
IMC (kg/m ²), media (DE)	27,5 (6,3)	28,1 (5,9)	27,7 (6,4)	27,2 (5,1)
Región				
Asia y sudeste asiático	298 (16,0)	47 (11,5)	230 (17,4)	41 (12,6)
Europa oriental	713 (38,3)	148 (36,4)	513 (38,8)	122 (37,4)
Norteamérica	341 (18,3)	120 (29,5)	242 (18,3)	116 (35,6)
Sudamérica y Centroamérica	353 (19,0)	29 (7,1)	226 (17,1)	24 (7,4)
Europa occidental y otros	195 (8,3)	63 (15,5)	110 (8,3)	23 (7,1)
Aclaramiento de creatinina (ml/min), media (DE)	122 (37,4)	84 (23,4)	122 (38,1)	83 (22,5)
PCR (mg/l), media (DE)	19,0 (24,3)	18,4 (25,2)	18,9 (25,9)	17,2 (24,7)
DAS28-PCR, media (DE)	5,9 (0,9)	5,7 (0,9)	5,8 (0,9)	5,7 (1,0)
Corticosteroides orales concomitantes*	642 (34,5)	140 (34,4)	503 (38,1)	129 (39,6)
mg/día, media (DE)	6,3 (2,8)	6,2 (2,3)	6,3 (2,5)	6,2 (2,9)
FAMEsc no relacionados con el estudio	1.097 (59,0)	230 (56,5)	941 (71,2)	242 (74,2)
AINE concomitantes en la primera dosis	1.216 (65,4)	251 (61,7)	824 (62,4)	202 (62,0)
Exposición previa a FAMEb	215 (11,6)	61 (15,0)	189 (14,3)	66 (20,2)
Fumador activo ^o	207 (11,4)	37 (9,1)	165 (12,5)	28 (8,7)
Antecedentes familiares CV ^o	43 (3,0)	10 (2,9)	47 (4,3)	12 (4,2)
Cualquier antecedente médico CV	672 (36,1)	308 (75,7)	540 (40,9)	234 (71,8)
Diabetes mellitus	143 (7,7)	78 (19,2)	113 (8,6)	45 (13,8)
Vasculopatía periférica	3 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,1)	5 (1,5)
Hipertensión	503 (27,0)	263 (64,6)	368 (27,9)	192 (58,9)
Dislipidemia	223 (12,0)	112 (27,5)	188 (14,2)	92 (28,2)
Enfermedad CV	62 (3,3)	49 (12,0)	37 (2,8)	32 (9,8)
Trastorno vascular isquémico del SNC	27 (1,5)	24 (5,9)	12 (0,9)	22 (6,7)
Enfermedad extraarticular	8 (0,4)	1 (0,2)	10 (0,8)	1 (0,3)
Consumo actual de alcohol ^o	296 (20,6)	78 (22,9)	213 (19,7)	54 (18,7)

*FIL200 <65 años (n=629), ≥65 años (n=139); FIL100 <65 años (n=496), ≥65 años (n=129); FIL200 <65 años (n=1436), ≥65 años (n=340); FIL100 <65 años (n=1081), ≥65 años (n=289); FIL200 <65 años (n=1434), ≥65 años (n=339); FIL100 <65 años (n=1081), ≥65 años (n=289). FAMEb, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; IMC, índice de masa corporal; SNC, sistema nervioso central; PCR, proteína C-reactiva; FAMEsc, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional; CV, cardiovascular; DAS28-PCR, Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con proteína C-reactiva; FIL100/200, filgotinib 100 mg/200 mg; AINE, antiinflamatorio no esteroideo; DE, desviación estándar.

AAIE

- Las TIAE de AAIE fueron generalmente mayores en los pacientes ≥65 años que en los pacientes <65 años (**Figura 1A**).
 - En los pacientes ≥65 años, las TIAE de MACE y TEV adjudicados, infecciones graves y herpes zóster difirieron entre los dos dosis de FIL con IC superpuestos parcial o mayoritariamente (**Figura 1B**).
 - Las TIAE de neoplasias malignas (excepto CPnM), CPnM y AAST que causaron la muerte fueron numéricamente mayores en el grupo ≥65 años con FIL200 vs FIL100 (**Figura 1B**), pero no en el grupo <65 años (**Figura 1C**). Los intervalos de confianza se superpusieron.

Figura 1. AAIE para (A) FIL total por categoría de edad (<65 vs ≥65 años) y por dosis de FIL (FIL100 vs FIL200) en (B) pacientes ≥65 años y (C) pacientes <65 años (población según el tratamiento recibido)



Se analizaron ad hoc datos intermedios sin depuración adicional. TIAE: (número total de pacientes con un acontecimiento/PAE total) × 100. PAE: (PAE hasta la aparición del primer acontecimiento si el paciente presenta un acontecimiento o PAE total si el paciente no presenta un acontecimiento). *A) FIL total: <65 años (PAE = 9927,6), ≥65 años (PAE = 2086,5); (B) ≥65 años: FIL200 (PAE = 875,8), FIL100 (PAE = 1210,7); (C) <65 años: FIL100 (PAE = 3455,7), FIL200 (PAE = 6471,9). Los MACE y TEV solo incluyen acontecimientos confirmados positivamente con una fecha de corte de los datos del 30 de noviembre de 2021. Los MACE consistieron en episodios CV que causaron la muerte, IM e ictus (para las subcategorías de ictus e IM, se consideran tanto los episodios mortales como los no mortales). *Para las subcategorías de TEV, se consideran EP, TVP y otras.

AAST que causaron la muerte

- Los desenlaces relacionados con mortalidad más notificados con FIL200 en el grupo de edad ≥65 años fueron neoplasias malignas, trastornos cardíacos e infecciones e infestaciones (**Tabla 2**).
- Las respuestas ACR20/50/70 y las tasas de LDA DAS28-PCR en pacientes <65 y ≥65 años de FINCH 4 se mantuvieron o fueron numéricamente superiores con FIL200 hasta la semana 144 (**Figura 2**).

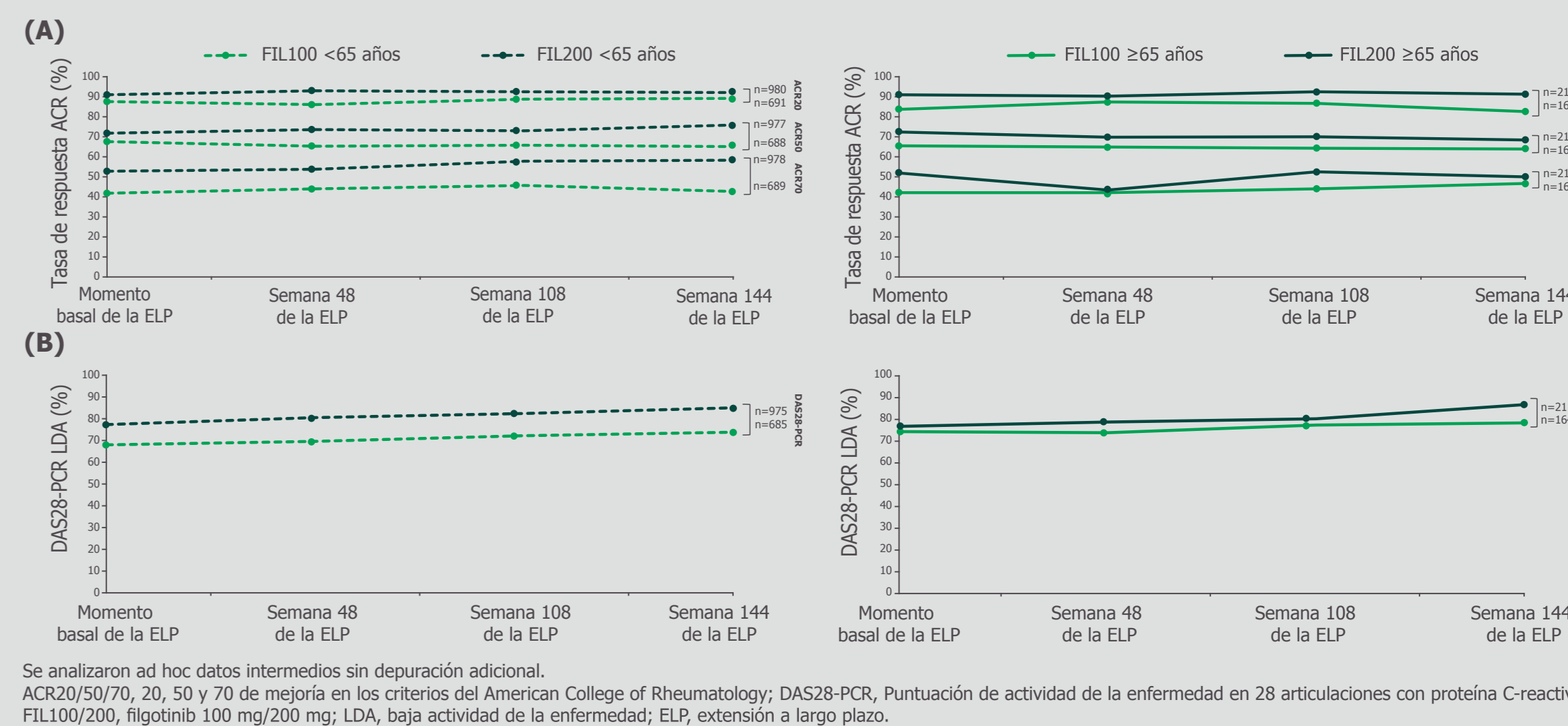
- En pacientes ≥65 años de FINCH 4, la eficacia de FIL100 (la dosis eficaz más baja) fue similar a la eficacia de FIL100 en pacientes <65 años y las tasas de LDA DAS28-PCR se mantuvieron.

Tabla 2. AAIE y resumen de ≥1 AAST que causaron la muerte por categoría de edad (<65 vs ≥65 años; grupo según el tratamiento recibido)

SOC, n (TIAE)	FIL200		FIL100		FIL total	
	<65 años (N=1.860) (PAE=6471,9)	≥65 años (N=407) (PAE=1210,7)	<65 años (N=1.321) (PAE=3455,7)	≥65 años (N=326) (PAE=875,8)	<65 años (N=2.987) (PAE=9927,6)	≥65 años (N=704) (PAE=2086,5)
Trastornos cardíacos	5 (0,1)*	4 (0,3)	4 (0,1)*	2 (0,2)*	9 (0,1)	6 (0,3)
Trastornos gastrointestinales	0	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1 (0,0)	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,0)	2 (0,1)
Infecciones e infestaciones	19 (0,3)	3 (0,2)	8 (0,2)	2 (0,2)	27 (0,3)	5 (0,2)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	0	0	0	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2 (0,0)	0	0	0	2 (0,0)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	3 (0,1)	7 (0,6)	1 (0,0)	0	4 (0,0)	7 (0,3)
Trastornos del sistema nervioso	3 (0,1)	2 (0,2)	0	2 (0,2)	3 (0,0)	4 (0,2)
Trastornos renales y urinarios	1 (0,0)	0	1 (0,0)	0	2 (0,0)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	6 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,0)	0	7 (0,1)	1 (0,1)
Trastornos vasculares	1 (0,0)	1 (0,1)	0	0	1 (0,0)	1 (0,1)

Se analizaron ad hoc datos intermedios sin depuración adicional. TIAE: (número total de pacientes con un acontecimiento/PAE total) × 100. PAE: (PAE hasta la aparición del primer acontecimiento si el paciente presenta un acontecimiento o PAE total si el paciente no presenta un acontecimiento). Los pacientes pueden haber experimentado ≥1 acontecimiento. *IM agudo (n = 2, 0,1%) y parásita cardíaca, cor pulmonale crónico y miocardiopatía lúpica (todas n = 1, 0,1%). IM agudo, insuficiencia cardíaca, IM y pericarditis (todas n = 1, 0,2%). *Parada cardíaca (n = 1, 0,1%) e insuficiencia cardiopulmonar e IM (ambos n = 2, 0,2%). *Shock cardiogénico e IM (ambos n = 1, 0,3%).

Figura 2. Tasas de respuesta (A) ACR20/50/70 y (B) LDA DAS28-PCR hasta la semana 144 en FINCH 4 por categoría de edad (<65 vs ≥65 años; casos observados).



Se analizaron ad hoc datos intermedios sin depuración adicional. ACR20/50/70, 20, 50 y 70 de mejoría en los criterios del American College of Rheumatology; DAS28-PCR, Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con proteína C-reactiva; FIL100/200, filgotinib 100 mg/200 mg; LDA, baja actividad de la enfermedad; ELP, extensión a largo plazo.

Conclusiones

- En este análisis integrado de seguridad post hoc, las TIAE de AAIE fueron generalmente mayores en pacientes ≥65 años que en pacientes <65 años, lo que es de esperar en una población de edad avanzada.
- Aunque no pueden extraerse conclusiones estadísticas, se observó una incidencia numéricamente mayor de CPnM, neoplasias malignas (excepto CPnM) y AAST que causaron la muerte en el grupo de filgotinib 200 mg vs filgotinib 100 mg en pacientes ≥65 pero no <65 años.
- En FINCH 4, la eficacia se mantuvo generalmente en ambos grupos de edad.
- Las limitaciones son el carácter *ad hoc* del análisis, los IC superpuestos, la falta de datos comparativos y sesgo potencial de la extensión a largo plazo (p.ej., selección de pacientes o caída).

Declaraciones de intereses

MHB ha recibido becas/financiación para investigación de Gilead; honorarios por asesoramiento de AbbVie, Galapagos, Gilead y Pfizer; y honorarios como conferenciante de AbbVie (pagados a la institución anfitriona). BGC ha recibido honorarios por asesoramiento de AbbVie, Celltrion, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Janssen, Novartis y Roche-Chugai; y honorarios como conferenciante de AbbVie, BMS, Celltrion, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Janssen, MSD, Pfizer y Roche-Chugai. JAG-P ha recibido honorarios por asesoramiento de Sanofi y honorarios como conferenciante de Galapagos, GSK, Janssen y Pfizer. RFC ha recibido honorarios como asesor de AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Eli Lilly, Fresenius-Kabi, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz y UCB; y honorarios como conferenciante de AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz y UCB. J-EG ha recibido becas/financiación para investigación de BMS y Pfizer, y honorarios por asesoramiento de AbbVie, BMS, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, MSD, Novartis y Pfizer. PVH es un contratista independiente para Galapagos. VR, PJ-S y KVB son empleados y accionistas de Galapagos. DA ha recibido becas/financiación para investigación de AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Novartis, Roche, Sanofi y SoBi; y honorarios por asesoramiento/ honorarios como conferenciante de AbbVie, Amgen, BMS, Eli Lilly, Galapagos, MSD, Pfizer, Roche y Sanofi. G-RB ha recibido honorarios por asesoramiento de AbbVie, Amgen, BMS, Eli Lilly, Galapagos, MSD, Pfizer, Roche y Sanofi. RW ha recibido honorarios como asesor y conferenciante de Celltrion, Galapagos y Gilead. YT ha recibido becas/financiación para investigación de AbbVie, Asahi-Kasei, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai y Takeda; y honorarios como conferenciante de AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Mitsubishi-Tanabe y Pfizer.

Agradecimientos

Damos las gracias a los médicos y pacientes que participaron en estos estudios. Los estudios FINCH y DARWIN fueron cofinanciados por Gilead Sciences Inc. (Foster City, CA, EE.UU.) y Galapagos NV (Malinas, Bélgica). Fabien Debailleul, PhD, de Galapagos NV, coordinó la publicación. Stephanie Rippon, MBio (Aspire Scientific, Bollington, Reino Unido) y financiado por Galapagos NV.

Bibliografía

- EPAR de Jyseleca. Galapagos NV; septiembre de 2020.