# Efecto de filgotinib (FIL) en el peso corporal (PC) y el índice de masa corporal (IMC) y efecto del IMC basal en la eficacia y la seguridad de FIL en la artritis reumatoide (AR)

P025

Alejandro Balsa,[1] Siegfried Wassenberg,[2] Anne Tournadre,[3] Hans-Dieter Orzechowski,[4] Katrien Van Beneden,[5] Vijay Rajendran,[5] Udo Lendl,[4] Pieter-Jan Stiers,[5] Chris Watson,[5] Roberto Caporali,[6] Patrick Verschueren[7]

[1]Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Paz, Madrid, España; [2]Rheumazentrum Ratingen, Ratingen, Alemania; [3]Hospital Universitario Clermont Ferrand, Clermont-Ferrand, Francia; [4]Galapagos Biopharma Deutschland GmbH, Múnich, Alemania; [5]Galapagos NV, Malinas, Bélgica; [6]Universidad de Milán, Milán, Italia; [7]Hospital Universitario de Lovaina, Lovaina, Bélgica.

## Introducción

- Filgotinib (FIL) es un inhibidor preferente de la Janus cinasa 1 (JAK1) aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) de moderada a grave.[1]
- Se ha notificado aumento de peso como efecto secundario con otros inhibidores de JAK indicados, como baricitinib, tofacitinib y upadacitinib.[2–4]
- Las alteraciones de la composición corporal se asocian a un mayor riesgo cardiovascular[5] y los pacientes con obesidad y AR tienen peores resultados clínicos que los pacientes sin obesidad con AR[6].
- Es importante describir el efecto de FIL sobre el peso corporal/índice de masa corporal (IMC) para que los médicos informen correctamente y traten debidamente a los pacientes.

## Objetivos

- Principal:
  - Evaluar el efecto de FIL sobre el peso corporal/IMC utilizando datos de los estudios FINCH 1–3.[7–9]
- Secundarios:
  - Evaluar la eficacia y seguridad de FIL de acuerdo al IMC basal.

## Métodos

### Estudios

- Los estudios FINCH fueron ensayos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo/placebo de filgotinib 100/200 mg (FIL100/200) en pacientes con AR activa.[7–9]
  - FINCH 1 (NCT02889796; N=1755): estudio de 52 semanas de FIL + metotrexato (MTX) en pacientes que tenían una respuesta inadecuada a MTX.[7]
  - FINCH 2 (NCT02873936; N = 448): estudio de 24 semanas de FIL en pacientes que tenían una respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos.[8]
  - FINCH 3 (NCT02886728; N = 1249): estudio de 52 semanas de FIL ± MTX en pacientes que eran naïve a MTX.[9]

### Evaluaciones

- En este análisis de subgrupos *post hoc* se evaluaron los cambios desde basal (CDB) en el peso corporal y el IMC según el grupo de tratamiento y el IMC basal (<25, 25–<30 o ≥30 kg/m$^2$).
- La eficacia y la seguridad de FIL también se evaluaron según el IMC basal.
  - Las variables de eficacia incluyeron las respuestas del American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70, la puntuación de actividad de la enfermedad 28 con proteína C-reactiva (DAS28-PCR) y la evaluación del cuestionario de salud según el HAQ-DI.
- Los datos de seguridad estaban integrados de siete ensayos clínicos en AR (FINCH 1-4, DARWIN 1-3).

## Resultados

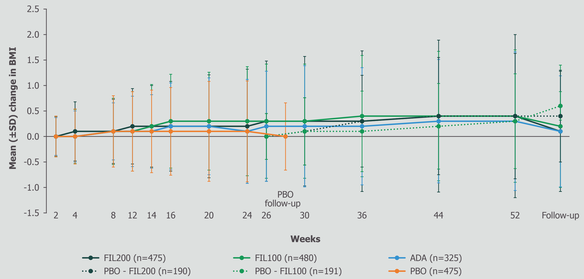
### Características basales

- En FINCH 1–3, las características basales de la enfermedad, tales como HAQ-DI, DAS28-PCR e índice de actividad clínica de la enfermedad, fueron similares entre los subgrupos de IMC dentro cada grupo de tratamiento.

### CDB en el peso corporal/IMC

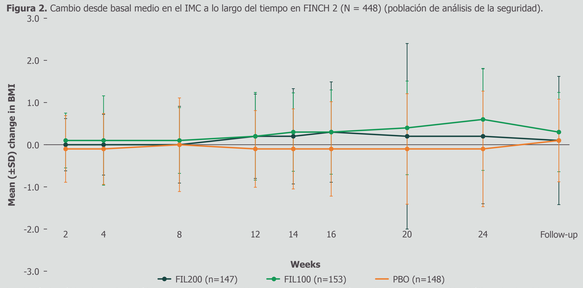
- No hubo un CDB considerable en la media/mediana del peso corporal o el IMC en ningún grupo de tratamiento ni diferencias entre los grupos de tratamiento.
- Las **Figuras 1–3** muestran el CDB medio en el IMC a lo largo del tiempo en FINCH 1–3, respectivamente.
  - Los resultados fueron similares para el CDB medio en el peso corporal.
- El CDB en el IMC fue independiente del IMC basal.

**Figura 1.** Cambio desde basal medio en el IMC a lo largo del tiempo en FINCH 1 (N = 1755) (población de análisis de la seguridad).



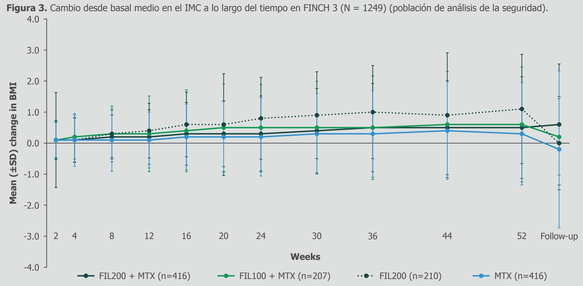

La población de análisis de la seguridad está formada por los pacientes incluidos que recibieron ±1 dosis del fármaco del estudio. El valor basal fue el último valor disponible obtenido en el momento de la primera dosis del fármaco del estudio o antes.
En la semana 24, todos los sujetos asignados a PBO que no suspendieron el fármaco del estudio fueron aleatorizados de nuevo 1:1 para recibir FIL200 o FIL100 y continuaron en el estudio hasta la semana 52. En los pacientes aleatorizados de nuevo a PBO, el valor basal después de la semana 24 fue el último valor disponible obtenido en el momento de la primera dosis de FIL o antes. La visita de seguimiento se definió como el tiempo entre (fecha de la última dosis de cualquier fármaco del estudio + 8 días) y (fecha de la última dosis de cualquier fármaco del estudio + 30 días). IMC (kg/m2)=[peso (kg)/altura (cm)2]*10.000. ADA, adalimumab; IMC, Índice de masa corporal; FIL100/200, filgotinib 100/200 mg; PBO, placebo; DE, desviación estándard.

**Figura 2.** Cambio desde basal medio en el IMC a lo largo del tiempo en FINCH 2 (N = 448) (población de análisis de la seguridad).




La población de análisis de la seguridad está formada por los pacientes incluidos que recibieron ≥1 dosis del fármaco del estudio. El valor basal fue el último valor disponible obtenido en el momento de la primera dosis del fármaco del estudio o antes. La visita de seguimiento se definió como el tiempo entre (fecha de la última dosis de cualquier fármaco del estudio + 6 días) y (fecha de la última dosis de cualquier fármaco del estudio + 30 días). IMC (kg/m$^2$) = [peso (kg)/estatura (cm)$^2$]*10 000. IMC, índice de masa corporal; FIL100/200, filgotinib 100/200 mg; PBO, placebo; DE, desviación estándar.

**Figura 3.** Cambio desde basal medio en el IMC a lo largo del tiempo en FINCH 3 (N = 1249) (población de análisis de la seguridad).

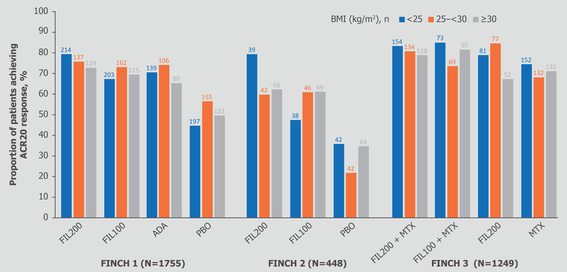



La población de análisis de la seguridad está formada por los pacientes incluidos que recibieron ≥1 dosis del fármaco del estudio. El valor basal fue el último valor disponible obtenido en el momento de la primera dosis del fármaco del estudio o antes. La visita de seguimiento se definió como el tiempo entre (fecha de la última dosis de cualquier fármaco del estudio + 8 días) y (fecha de la última dosis de cualquier fármaco del estudio + 30 días). IMC (kg/m$^2$) = [peso (kg)/estatura (cm)$^2$]*10 000. IMC, índice de masa corporal; FIL100/200, filgotinib 100/200 mg; MTX, metotrexato; PBO, placebo; DE, desviación estándar.

### Eficacia

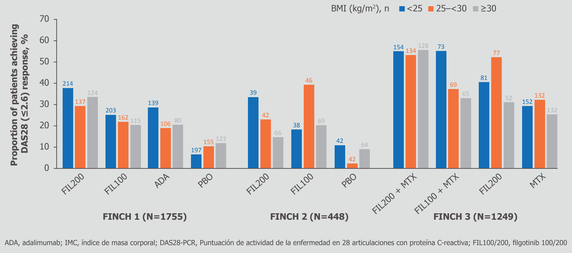
- FIL200±MTX fue eficaz frente a los controles con independencia del IMC basal en la mayoría de las mediciones en cada punto temporal.
  - En la **Figura 4**, la **Figura 5** y la **Figura 6** se muestran las respuestas ACR20, DAS28-PCR ≤ 2,6 y HAQ-DI, respectivamente, según el IMC basal en FINCH 1–3.

**Figura 4.** Proporción de pacientes que logran una respuesta ACR20 en la semana 12 (FINCH 1 y 2) o la semana 24 (FINCH 3) según el IMC basal (población completa de análisis).



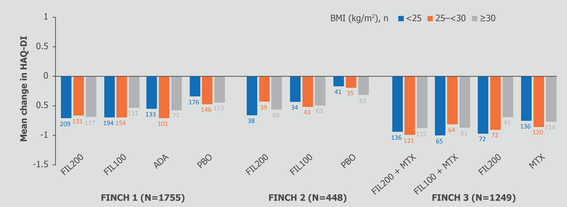

ACR, American College of Rheumatology; ADA, adalimumab; IMC, índice de masa corporal; FIL100/200, filgotinib 100/200 mg; MTX, metotrexato; PBO, placebo.

**Figura 5.** Proporción de pacientes que logran una respuesta DAS28-PCR (≤2,6) en la semana 12 (FINCH 1 y 2) o la semana 24 (FINCH 3) según el IMC basal (población completa de análisis).




ADA, adalimumab; IMC, índice de masa corporal; DAS28-PCR, Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con proteína C-reactiva; FIL100/200, filgotinib 100/200

**Figura 6.** Cambio desde basal medio en el HAQ-DI en las semanas 12 (FINCH 1 y 2) o 24 (FINCH 3) según el IMC basal (población completa de análisis).




### Seguridad

- En la **Tabla 1** se resumen los datos de seguridad integrados entre los subgrupos basales de IMC .
  - La tasa de acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) graves fue numéricamente mayor con FIL200 y FIL100 en los subgrupos de IMC ≥30 que en los de 25–<30 o <25 kg/m$^2$.
  - En el grupo del FIL200, la tasa de acontecimientos trombóticos y embólicos venosos fue numéricamente mayor en el subgrupo de IMC ≥30 kg/m2 que en los otros subgrupos.
- La tasa de infecciones graves fue numéricamente mayor con FIL200 en el subgrupo de IMC ≥30 kg/m2, y con FIL100 en el subgrupo <25 kg/m2, vs otros subgrupos de IMC.

**Tabla 1.** Tasa de incidencia ajustada por la exposición (IC del 95%) de AA por 100 PAE según el IMC basal (población de análisis de la seguridad)

| | Dosis de FIL (mg) | IMC (kg/m$^2$) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | <25 PAE = 3062,8 | 25–<30 PAE = 2640,1 | ≥30 PAE = 2382,2 |
| **AAST** | 200 | 34,5 (32,0, 37,1) | 35,7 (33,0, 38,6) | 36,6 (33,7, 39,8) |
| | 100 | 44,3 (40,4, 48,6) | 43,0 (38,9, 47,5) | 45,3 (41,1, 50,0) |
| **AAST graves** | 200 | 5,3 (4,4, 6,4) | 5,8 (4,8, 7,1) | 7,1 (5,8, 8,5) |
| | 100 | 7,6 (6,0, 9,4) | 6,5 (5,0, 8,4) | 8,1 (6,4, 10,2) |
| **Muertes** | 200 | 0,3 (0,2, 0,7) | 0,5 (0,3, 1,0) | 0,5 (0,2, 1,0) |
| | 100 | 0,4 (0,1, 1,0) | 0,3 (0,1, 1,0) | 0,2 (0,1, 0,9) |
| **Episodios trombóticos y embólicos venosos** | 200 | 0,1 (0,0, 0,4) | 0,1 (0,0, 0,5) | 0,5 (0,2, 1,0) |
| | 100 | 0,1 (0,0, 0,7) | 0,1 (0,0, 0,8) | 0,2 (0,1, 0,9) |
| **Eventos adversos cardiovasculares mayores** | 200 | 0,3 (0,2, 0,7) | 0,3 (0,1, 0,7) | 0,5 (0,2, 1,0) |
| | 100 | 0,6 (0,3, 1,3) | 0,3 (0,1, 1,0) | 0,6 (0,2, 1,4) |
| **Infecciones graves** | 200 | 1,1 (0,7, 1,7) | 1,7 (1,2, 2,5) | 1,8 (1,2, 2,6) |
| | 100 | 2,6 (1,8, 3,9) | 1,2 (0,7, 2,2) | 2,2 (1,4, 3,4) |
| **Herpes zóster** | 200 | 1,6 (1,1, 2,2) | 1,4 (1,0, 2,1) | 1,8 (1,2, 2,6) |
| | 100 | 1,0 (0,5, 1,8) | 1,2 (0,7, 2,2) | 1,0 (0,5, 2,0) |
| **Neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma** | 200 | 0,5 (0,3, 1,0) | 0,7 (0,4, 1,3) | 0,5 (0,3, 1,1) |
| | 100 | 0,6 (0,3, 1,3) | 0,4 (0,2, 1,2) | 0,8 (0,4, 1,7) |

La tasa de incidencia ajustada por la exposición y su IC del 95% se calcularon mediante la regresión de Poisson según el tratamiento con una compensación del logaritmo natural del tiempo de exposición. El PAE se define como (fecha de la última dosis - fecha de la primera dosis + 1) / 365,25.
EA, efecto adverso; IMC, índice de masa corporal; IC, intervalo de confianza; FIL, filgotinib; PAE, paciente-años de exposición; AAST, acontecimiento adverso surgido tras el tratamiento.

## Conclusiones

- Durante los estudios FINCH 1–3, FIL ± MTX no afectó sustancialmente a los CDB en peso corporal ni IMC. En general, el FIL200 fue más eficaz que los controles con independencia del IMC basal.
- La tasa de AAST, incluidos los AAST graves y los acontecimientos trombóticos venosos, fue numéricamente mayor en los grupos de IMC basal ≥30 que de 25–<30 o <25 kg/m$^2$, como cabía esperar.
  - La tasa de infecciones graves fue mayor con FIL200 en el subgrupo de IMC basal ≥30 kg/m$^2$ y con FIL100 en el subgrupo <25 kg/m$^2$.

## Declaración de intereses

**AB** ha recibido becas/financiación para investigación de AbbVie, Pfizer y UCB; ha trabajado como asesor remunerado para AbbVie, Galapagos, Lilly, Nordic, Pfizer y UCB; y ha sido remunerado como conferenciante para AbbVie, Galapagos, Gilead, Lilly, Nordic, Pfizer, Sandoz y UCB.

**SW** ha recibido becas/financiación para investigación de Pfizer; ha trabajado como asesor remunerado para AbbVie, Gilead, Lilly, Nichi-Iko, Pfizer y UCB; y ha sido remunerado como conferenciante para AbbVie, MSD, Pfizer y Sanofi. **AT** ha recibido becas/financiación para investigación de Novartis, Pfizer y UCB; ha trabajado como asesor remunerado para AbbVie, Fresenius-Kabi, Lilly, Novartis y Sanofi; y ha sido remunerado como instructor para Fresenius-Kabi y como conferenciante de Fresenius-Kabi y Sanofi. **H-DO**, **VR** y **UL** son empleados de Galapagos; KVB, P-JS, y CW son empleados y accionistas de Galapagos. RC ha trabajado como consultor remunerado y ha recibido honorarios como ponente de AbbVie, Accord, BMS, Celltrion, Fresenius-Kabi, Galapagos, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, y UCB. PV ha recibido becas/financiación para investigación de Pfizer Chair Management of Early Rheumatoid Arthritis en KU Leuven Bélgica; y trabajado como consultor remunerado para AbbVie, BMS, Celltrion, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Nordic Pharma, Pfizer, Sidekick Health, y UCB; y ha recibido honorarios como ponente para Eli Lilly, Galapagos, MSD, y Roulartа.

## Agradecimientos

Los estudios FINCH fueron financiados por Gilead Sciences (Foster City, CA, Estados Unidos). Damos las gracias a los médicos y pacientes que participaron en estos estudios. Stephanie Rippon, MBio (Aspire Scientific Ltd, Bollington, Reino Unido), y financiado por Galapagos NV (Mechelen, Bélgica).

## Bibliografía

1. Ficha técnica de filgotinib y EPAR de Jyseleca, 2020. https://www.ema.europa.eu/en. 2. Ficha técnica de baricitinib y EPAR de Olumiant, 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en. 3. Ficha técnica de tofacitinib y EPAR de Xeljanz, 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en.
4. Ficha técnica de upadacitnib y EPAR de Rinvoq, 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en. 5. Zegkos T, et al. Ther Adv Musculoskel Dis 2016;8(3):86–101. 6. Levitsky A, et al. RMD Open 2017; 3(2):e000458. 7. Combe C, et al. Ann Rheum Dis 2021;80(7):848–58. 8. Genovese MC, et al. JAMA 2019;322(4):315–25. 9. Westhovens R, et al. Ann Rheum Dis 2021;80(6):727–38. 10. Winthrop K, et al. Arthritis Rheumatol 2021;73(suppl 9):abstract 1698.

 © 2022 Alejandro Balsa et al.