



P106 - ANÁLISIS DE UN SUBGRUPO EFICACIA CLÍNICA Y RESULTADOS EN CALIDAD DE VIDA DE UN ESTUDIO DE FASE 3 DE FILGOTINIB EN PACIENTES CON RESPUESTA INADECUADA A FAME BIOLÓGICOS

C.M. González Fernández¹, M. Genovese², K. de Vlam³, J.E. Gottenberg⁴, B. Bartok⁵, I. Tihamiyu⁵, Y. Guo⁵, C. Tasset⁶, J. Sundy⁴, D. Walker⁷, T. Takeuchi⁸ y K. Kalunian⁹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Stanford University. Stanford. CA (EEUU).

³Departamento de reumatología. Universitair Ziekenhuis Leuven. Leuven (Bélgica). ⁴Departamento de Reumatología. Hospital de la Universidad de Estrasburgo. Estrasburgo (Francia). ⁵Gilead Sciences. Inc.. Foster City. CA (EEUU). ⁶Galápagos NV. Mechelen (Bélgica). ⁷Northumbria Healthcare. Northumbria (Reino Unido).

⁸División de Reumatología. Escuela de medicina de la Universidad de Keio. Tokio (Japón). ⁹División de Reumatología, Alergia e Inmunología. Universidad de California San Diego. La Jolla. CA (EEUU).

Resumen

Introducción: Existe una necesidad médica sin satisfacer para tratar la artritis reumatoide (RA) en pacientes en los que han fallado los tratamientos previos de FAME biológicos (respuesta inadecuada a FAME biológicos; bDMARD-IR), algunos de los cuales están dirigidos hacia la ruta IL-6. Se considera que los pacientes bDMARD-IR tiene una mayor resistencia al tratamiento y más respuestas variables al tratamiento que los pacientes que no han recibido tratamiento (o bDMARD naïve). Aún quedan dudas sobre si la eficacia clínica del inhibidor selectivo y oral de Janus cinasas 1 (JAK1) filgotinib difiere entre pacientes con una exposición previa a los inhibidores IL-6. Hemos explorado la eficacia del filgotinib en pacientes de bDMARD-IR con RA activa basada en número y mecanismo de acción (MOA) de biológicos anteriores.

Métodos: El estudio de fase 3 global FINCH2 (NCT02873936) reclutó a 449 pacientes bDMARD-IR con RA activa, que se aleatorizaron de manera 1:1:1 para recibir una vez al día filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, o placebo durante 24 semanas. Este análisis de subgrupo evaluó la eficacia del filgotinib en relación con el número y MOA de uso de FAME biológico anterior. Se evaluó la eficacia clínica mediante ACR20, DAS28(CRP) para baja actividad de la enfermedad y para remisión, y los resultados de los pacientes se recogieron en las semanas 12 y 24. Los resultados de calidad de vida se evaluaron por cambios en el índice de discapacidad HAQ (HAQ-DI), los cambios en la puntuación del componente físico SF-36 y la evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas-fatiga (FACIT-F) en las semanas 12 y 24. FINCH2 fue aprobado por los comités éticos centrales o individuales en cada país participante.

Resultados: De los 448 pacientes aleatorizados y tratados al nivel basal, 80,4% fueron mujeres con una edad media de 56 años y una duración media de RA de 12,4 años. La exposición previa a FAME biológico, incluyendo el número total y MOA, estaba bien equilibrada entre los 3 brazos de tratamiento. Los resultados de eficacia clínica, medido por ACR20, DAS28(CRP) $\leq 3,2$, y DAS28(CRP) $< 2,6$, se muestran en la tabla 1. Los resultados de calidad de vida, medida como el

cambio en HAQ-DI, el cambio en la puntuación del componente físico SF-36, y FACIT-F en la semana 12, se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 1. Los resultados de eficacia de ACR20, DAS28(CRP) para baja actividad y remisión de la enfermedad en la semana 12 en relación con un uso previo de FAME biológicos

	Tratamiento, n/N (%)			Δ en respuesta vs placebo (IC95%), valor p	
	FIL 200 mg QD (N = 147)	FIL 100 mg QD (N = 153)	Placebo (N = 148)	FIL 200 mg QD	FIL 100 mg QD
ACR20					
Número de FAME biológicos previos					
1	45/73 (61,6)	49/86 (57,0)	28/77 (36,4)	25,3 (8,5, 42,1), 0,003	20,6 (4,4, 36,8), 0,012
2	26/37 (70,3)	19/33 (57,6)	12/36 (33,3)	36,9 (12,9, 61,0), 0,002	24,2 (-1,5, 50,0), 0,055
≥ 3	26/37 (70,3)	20/34 (58,8)	6/34 (17,6)	52,6 (30,3, 75,0), < 0,001	41,2 (17,3, 65,0), < 0,001
MOA de FAME biológico previos					
1 MOA	63/97 (64,9)	66/110 (60,0)	31/92 (33,7)	31,3 (16,6, 45,9), < 0,001	26,3 (12,0, 40,6), < 0,001
> 1 MOA	34/50 (68,0)	22/43 (51,2)	15/55 (27,3)	40,7 (21,3, 60,1), < 0,001	23,9 (2,8, 45,0), 0,021
Inhibidor TNF previo					
Sí	79/121 (65,3)	73/134 (54,5)	39/124 (31,5)	33,8 (12,2, 46,4), < 0,001	23,0 (10,5, 35,5), < 0,001
No	18/26 (69,2)	15/19 (78,9)	7/24 (29,2)	40,1 (10,7, 69,5), 0,010	49,8 (19,2, 80,3), 0,002
Inhibidor IL-6 previo					
Sí	26/34 (76,5)	19/35 (54,3)	10/32 (31,3)	45,2 (20,7, 69,7), < 0,001	23,0 (-3,0, 49,1), 0,084
No	71/113 (62,8)	69/118 (58,5)	36/116 (31,0)	31,8 (18,7, 44,9), < 0,001	27,4 (14,3, 40,5), < 0,001
DAS28(CRP) $\leq 2,6$					
Número de FAME biológicos previos					
1	22/73 (30,1)	25/86 (29,1)	8/77 (10,4)	19,7 (5,9, 33,6), 0,004	18,7 (5,7, 31,7), 0,003
2	7/37 (18,9)	8/33 (24,2)	4/36 (11,1)	7,8 (-11,2, 26,8), 0,52	13,1 (-7,6, 33,9), 0,21
≥ 3	4/37 (10,8)	6/34 (17,6)	0	10,8 (-2,0, 23,6), 0,12	17,6 (1,9, 33,4), 0,025
MOA de FAME biológicos previos					
1 MOA	28/97 (28,9)	32/110 (29,1)	9/92 (9,8)	19,1 (7,2, 31,0), < 0,001	19,3 (7,9, 30,7), < 0,001
> 1 MOA	5/50 (10,0)	7/43 (16,3)	3/55 (5,5)	4,5 (-7,6, 16,7), 0,47	10,8 (-3,8, 25,5), 0,100
Inhibidor TNF previo					
Sí	24/121 (19,8)	32/134 (23,9)	11/24 (8,9)	11,0 (1,5, 20,5), 0,017	15,0 (5,4, 24,6), 0,001

No	9/26 (34,6)	7/19 (36,8)	1/24 (4,2)	30,4 (6,5, 54,4), 0,011	32,7 (4,8, 60,5), 0,014
Inhibidor IL-6 previo					
Sí	7/34 (20,6)	7/35 (20,0)	2/32 (6,3)	14,3 (-4,7, 33,3), 0,15	13,8 (-4,9, 32,4), 0,15
No	26/113 (23,0)	32/118 (27,1)	10/116 (8,6)	14,4 (4,2, 24,6), 0,003	18,5 (8,1, 28,19), < 0,001
DAS28(CRP) ≤ 3,2					
Número de FAME biológicos previos					
1	36/73 (49,3)	37/86 (43,0)	14/77 (18,2)	31,1 (15,5, 46,8), < 0,001	24,8 (10,1, 39,6), < 0,001
2	13/37 (35,1)	11/33 (33,3)	8/36 (22,2)	12,9 (-10,3, 36,2), 0,30	11,1 (-12,8, 35,1), 0,42
≥ 3	11/37 (29,7)	9/34 (26,5)	1/34 (2,9)	26,8 (8,2, 45,4), 0,003	23,5 (4,7, 42,4), 0,013
MOA de FAME biológicos previos					
1 MOA	43/97 (44,3)	47/110 (42,7)	16/92 (17,4)	26,9 (13,3, 40,6), < 0,001	25,3 (12,3, 38,4), < 0,001
> 1 MOA	17/50 (34,0)	10/43 (23,3)	7/55 (12,7)	21,3 (3,6, 39,0), 0,011	10,5 (-6,9, 28,0), 0,19
Inhibidor TNF previo					
Sí	47/121 (38,8)	49/134 (36,6)	21/124 (16,9)	21,9 (10,2, 33,6), < 0,001	19,6 (8,4, 30,9), < 0,001
No	13/26 (50,0)	8/19 (42,1)	2/24 (8,3)	41,7 (15,5, 67,8), 0,002	33,8 (4,3, 63,3), 0,013
Inhibidor IL-6 previo					
Sí	16/34 (47,1)	11/35 (31,4)	4/32 (12,5)	34,6 (11,2, 57,9), 0,003	18,9 (-3,2, 41,1), 0,082
No	44/113 (38,9)	46/118 (39,0)	19/116 (16,4)	22,6 (10,5, 34,7), < 0,001	22,6 (10,7, 34,5), < 0,001
bDMARD: FAME biológica; CI: intervalo de confianza; FIL: filgotinib; IL: interleucina; MOA: mecanismo de acción; QD: una vez al día; TNF: factor de necrosis tumoral.					

Tabla 2. Resultados HAQ-DI de calidad de vida, componente físico SF-36 y cambio de FACIT-F desde la referencia en la semana 12 con relación a un uso previo de bDMARD

	Δ desde la referencia, media (DE)			LSM de diferencia de tratamiento (IC95%), valor p	
	FIL 200 mg QD (N = 147)	FIL 100 mg QD (N = 153)	Placebo (N = 148)	FIL 200 mg QD	FIL 100 mg QD
Δ HAQ-DI					
Número de FAME biológicos previos					
1	-0,51 (0,609)	-0,50 (0,604)	-0,29 (0,617)	-0,24 (-0,43, -0,06), 0,011	-0,25 (-0,43, -0,07), 0,006
2	-0,69 (0,602)	-0,45 (0,706)	-0,20 (0,475)	-0,47 (-0,75, -0,19), 0,001	-0,24 (-0,53, 0,05), 0,099
≥ 3	-0,49 (0,533)	-0,48 (0,486)	-0,12 (0,408)	-0,34 (-0,58, -0,09), 0,007	-0,36 (-0,61, -0,11), 0,005
MOA de FAME biológicos previos					

1 MOA	-0,57 (0,614)	-0,56 (0,610)	-0,26 (0,591)	-0,31 (-0,48, -0,14), < 0,001	-0,33 (-0,49, -0,16), < 0,001
> 1 MOA	-0,51 (0,547)	-0,28 (0,539)	-0,19 (0,463)	-0,32 (-0,53, -0,12), 0,002	-0,10 (-0,32, 0,11), 0,34
Inhibidor TNF previo					
Sí	-0,51 (0,571)	-0,46 (0,577)	-0,23 (-0,572)	-0,27 (-0,41, -0,13), < 0,001	-0,24 (-0,37, -0,10), < 0,001
No	-0,76 (0,649)	-0,65 (0,760)	-0,21 (0,427)	-0,56 (-0,91, -0,21), 0,002	-0,56 (-0,94, -0,18), 0,005
Inhibidor IL-6 previo					
Sí	-0,83 (0,684)	-0,49 (0,769)	-0,25 (0,310)	-0,57 (-0,88, -0,26), < 0,001	-0,28 (-0,59, 0,03), 0,079
No	-0,47 (0,538)	-0,48 (0,555)	-0,23 (0,594)	-0,24 (-0,39, -0,10), < 0,001	-0,27 (-0,42, -0,13), < 0,001
Puntuación PCS de SF-36					
Número de FAME biológicos previos					
1	7,7 (8,4)	7,2 (8,2)	5,4 (8,6)	2,6 (-0,1, 5,2), 0,057	2,0 (-0,5, 4,6), 0,11
2	8,2 (7,4)	6,3 (9,5)	1,9 (7,7)	5,6 (1,7, 9,4), 0,005	3,5 (-0,4, 7,5), 0,081
≥ 3	7,0 (6,6)	6,3 (7,1)	1,0 (6,4)	6,9 (3,6, 10,2), < 0,001	6,6 (3,1, 10,1), < 0,001
MOA de FAME biológicos previos					
1 MOA	7,7 (8,3)	7,6 (8,3)	4,8 (8,8)	3,0 (0,6, 5,3), 0,014	2,9 (0,6, 5,2), 0,013
> 1 MOA	7,6 (6,5)	4,5 (7,6)	1,5 (6,4)	6,4 (3,6, 9,2), < 0,001	3,6 (0,6, 6,5), 0,018
Inhibidor TNF previo					
Sí	7,1 (7,2)	6,4 (8,6)	3,8 (8,7)	3,7 (1,6, 5,7), < 0,001	3,1 (1,0, 5,1), 0,003
No	10,3 (9,6)	9,4 (4,6)	2,9 (4,6)	6,9 (3,0, 10,7), < 0,001	6,3 (2,2, 10,3), 0,003
Inhibidor IL-6 previo					
Sí	10,6 (8,1)	6,6 (8,5)	3,7 (6,3)	7,6 (3,8, 11,5), < 0,001	3,6 (-0,3, 7,5), 0,067
No	6,8 (7,4)	6,9 (8,2)	3,6 (8,6)	3,2 (1,2, 5,3), 0,002	3,5 (1,4, 5,5), 0,001
FACIT-F					
Número de FAME biológicos previos					
1	9,4 (12,1)	8,9 (10,5)	5,4 (11,1)	3,3 (-0,1, 6,7), 0,055	2,6 (-0,6, 5,8), 0,11
2	9,3 (10,8)	6,0 (11,4)	5,4 (9,4)	5,0 (0,1, 9,8), 0,044	0,1 (-4,9, 5,1), 0,97
≥ 3	10,0 (10,4)	9,2 (11,1)	1,6 (9,0)	8,8 (3,9, 13,7), < 0,001	8,1 (3,0, 13,1), 0,002
MOA de FAME biológicos previos					
1 MOA	9,9 (11,5)	9,5 (10,3)	5,0 (10,7)	4,4 (1,4, 7,3), 0,004	3,6 (0,7, 6,4), 0,014

> 1 MOA	9,0 (10,9)	5,3 (11,6)	3,8 (9,7)	6,0 (1,8, 10,1), 0,005	2,0 (-2,4, 6,4), 0,37
Inhibidor TNF previo					
Sí	9,0 (11,0)	7,8 (10,4)	4,7 (10,7)	4,5 (1,9, 7,2), < 0,001	2,9 (0,3, 5,5), 0,027
No	12,6 (12,4)	11,9 (12,7)	3,9 (8,8)	6,3 (0,6, 12,0), 0,032	6,2 (0,2, 12,3), 0,044
Inhibidor IL-6 previo					
Sí	14,3 (11,7)	8,9 (13,6)	4,8 (8,4)	9,3 (3,6, 15,1), 0,002	4,3 (-1,4, 10,0), 0,14
No	8,2 (10,8)	8,2 (10,0)	4,5 (10,8)	3,8 (1,2, 6,4), 0,005	3,2 (0,6, 5,8), 0,017

bDMARD: FAME biológicos; CI: intervalo de confianza; FACIT-F: Evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas -fatiga; FIL: filgotinib; LSM: media por mínimos cuadrados; MOA: mecanismo de acción; PCS: resumen del componente físico; QD: una vez al día; DE: desviación estándar.

Conclusiones: Comparado con el placebo, filgotinib ha demostrado unos resultados clínicos mejorados en pacientes refractarios a FAME biológicos. La eficacia que se ha observado con filgotinib se mantuvo sin efectos significativos independientemente del número y MOA de FAME biológicos utilizados anteriormente, incluyendo pacientes con una exposición previa a los inhibidores IL-6.

Código EUDRACT: 2016-000569-21

Bibliografía

1. Genovese MC, et al. Safety and efficacy of filgotinib in a phase 3 trial of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to biologic Dmards [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(suppl 10).