



P214 - Eficacia de Filgotinib en pacientes por perfiles demográficos y clínicos con artritis reumatoide refractaria. Análisis de subgrupos

C.M. González Fernández¹, K. Kalunian², M. Genovese³, J.E. Gottenberg⁴, B. Bartok⁵, A. Pechonkina⁵, Y. Guo⁵, Ch. Tasset⁶, J. Sundry⁵, K. de Vlam⁷, D. Walker⁸ y T. Takeuchi⁹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²División de Reumatología, alergia e Inmunología. Universidad de California San Diego. La Jolla. CA (EEUU). ³Stanford University. Stanford. CA (EEUU).

⁴Departamento de reumatología. Hospital de la Universidad de Estrasburgo. Estrasburgo (Francia). ⁵Gilead Sciences. Inc. Foster City. CA (EEUU). ⁶Galápagos NV. Mechelen (Bélgica). ⁷Departamento de Reumatología. Universitair Ziekenhuis Leuven. Leuven (Bélgica). ⁸Northumbria Healthcare. Northumbria (Reino Unido).

⁹División de Reumatología. Escuela de medicina de la Universidad de Keio. Tokio (Japón).

Resumen

Introducción y objetivos: Pacientes con artritis reumatoide (RA) que han fallado a FAME biológicos representan una necesidad médica sin cubrir. Hemos explorado el impacto de las características clínicas y demográficas basales en la eficacia de filgotinib en pacientes con RA activa que tienen una respuesta inadecuada a ≥ 1 bDMARD (bDMARD-IR) previos.

Métodos: En el estudio FINCH2 de fase 3 global (NCT02873936), se aleatorizaron 449 pacientes con RA activa moderada a grave y una respuesta inadecuada a ≥ 1 bDMARD previos, se aleatorizaron 1:1:1 con una dosis diaria de filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg o placebo¹. Hemos evaluado subgrupos preespecificados que incluyen diferentes características clínicas y demográficas como sexo de nacimiento, seropositividad para RF o ACPA, duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad, niveles de hsCRP, uso simultáneo de corticosteroides, y distintas clases de FAMES en cuanto a eficacia de filgotinib medido como ACR20 y DAS28(CRP) para una actividad baja y una remisión de la enfermedad en pacientes con RA activa que eran bDMARD-IR. FINCH2 fue aprobado por los comités éticos centrales o individuales en cada país participante.

Resultados: De los 448 pacientes aleatorizados y tratados en la referencia, 80,4% fueron mujeres con una edad media de 56 años y una duración media de RA de 12,4 años. Los resultados de la eficacia clínica en la semana 24 medidos mediante ACR20, DAS28(CRP) $\leq 3,2$ y DAS28(CRP) $< 2,6$ por características de referencia clínica y demográfica del paciente se describen en las tablas 1, 2 y 3, respectivamente.

Tabla 1. Proporción de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24

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

Sexo de nacimiento

Hombre	15/27 (55,6)	19/34 (55,9)	7/27 (25,9)	29,6 (0,9, 58,3), 0,051	30,0 (3,1, 56,8), 0,022
Mujer	87/120 (72,5)	65/119 (54,6)	44/121 (36,4)	36,1 (23,6, 48,7), < 0,001	18,3 (5,0, 31,5), 0,006
Seropositividad, RF o ACPA positivo					
Sí	83/112 (74,1)	65/118 (55,1)	39/113 (34,5)	39,6 (26,8, 52,4), < 0,001	20,6 (7,2, 34,0), 0,002
No	19/35 (54,3)	19/35 (54,3)	12/35 (34,3)	20,0 (-5,7, 45,7), 0,15	20,0 (-5,7, 45,7), 0,15
Duración de la enfermedad, años					
< 5	22/35 (62,9)	12/28 (42,9)	12/34 (35,3)	27,6 (2,0, 53,1), 0,031	7,6 (-20,1, 35,2), 0,61
5 a < 10	34/41 (82,9)	24/44 (54,5)	15/41 (36,6)	46,3 (25,2, 67,5), < 0,001	18,0 (-5,2, 41,1), 0,13
> 10	46/71 (64,8)	48/81 (59,3)	24/73 (32,9)	31,9 (15,0, 48,8), < 0,001	26,4 (9,9, 42,9), 0,001
Actividad de la enfermedad					
DAS28(CRP) ≤ 5,1	22/33 (66,7)	17/34 (50,0)	10/28 (35,7)	31,0 (3,7, 58,2), 0,021	14,3 (-13,4, 42,0), 0,31
DAS28(CRP) > 5,1	80/114 (70,2)	67/119 (56,3)	41/120 (34,2)	36,0 (23,2, 48,8), < 0,001	22,1 (9,0, 35,3), < 0,001
Nivel hsCRP, mg/L					
≥ 4	90/128 (70,3)	67/124 (54,0)	41/120 (34,2)	36,1 (23,7, 48,6), < 0,001	19,9 (6,8, 32,9), 0,002
< 4	12/19 (63,2)	17/29 (58,6)	10/28 (35,7)	27,4 (-5,0, 59,9), 0,081	22,9 (-5,8, 51,6), 0,11
Uso de corticosteroides orales					
Sí	48/68 (70,6)	36/68 (52,9)	18/71 (25,4)	45,2 (29,0, 61,5), < 0,001	27,6 (10,6, 44,6), < 0,001
No	54/79 (68,4)	48/85 (56,5)	33/77 (42,9)	25,5 (9,1, 41,9), 0,002	13,6 (-2,9, 30,1), 0,12
csDMARD					
0-1	92/133 (69,2)	76/135 (56,3)	47/136 (34,6)	34,6 (22,7, 46,6), < 0,001	21,7 (9,4, 34,0), < 0,001
≥ 2	10/14 (71,4)	8/18 (44,4)	4/12 (33,3)	38,1 (-5,3, 81,5), 0,11	11,1 (-31,0, 53,2), 0,71
Uso de metotrexato					
Sí	86/124 (69,4)	71/127 (55,9)	41/116 (35,3)	34,0 (21,3, 46,7), < 0,001	20,6 (7,5, 33,6), 0,002
No	16/23 (69,6)	13/126 (50,0)	10/32 (31,3)	38,3 (9,8, 66,8), 0,007	18,8 (-9,8, 47,3), 0,18

ACPA: anticuerpo contra proteínas citrulinadas; IC: intervalo de confianza; csDMARD: FAME sintético convencional; DAS28: Puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; FIL: filgotinib; hsCRP: proteína reactiva C_i de alta sensibilidad; QD: una vez al día; RF: factor reumatoide.

Tabla 2. Proporción de pacientes que obtienen una baja actividad de la enfermedad [DAS28(CRP) ≤ 3,2] en la semana 24

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
Sexo de nacimiento					
Hombre	11/27 (40,7)	13/34 (38,2)	6/27 (22,2)	18,5 (-9,5, 46,5), 0,24	16,0 (-10,0, 42,0), 0,27
Mujer	60/120 (50,0)	45/119 (37,8)	25/121 (20,7)	29,3 (17,0, 41,7), < 0,001	17,2 (5,0, 29,3), 0,004
Seropositividad, RF o ACPA positivo					
Sí	54/112 (48,2)	42/118 (35,6)	21/113 (18,6)	29,6 (17,0, 42,4), < 0,001	17,0 (4,9, 29,1), 0,005
No	17/35 (48,6)	16/35 (45,7)	10/35 (28,6)	20,0 (-5,2, 45,2), 0,14	17,1 (-8,0, 42,3), 0,22
Duración de la enfermedad, años					
< 5	13/35 (37,1)	10/28 (35,7)	9/34 (26,5)	10,7 (-14,0, 35,4), 0,44	9,2 (-17,1, 35,6), 0,58
5 a < 10	26/41 (63,4)	16/44 (36,4)	9/41 (22,0)	41,5 (19,6, 63,3), < 0,001	14,4 (-7,0, 35,8), 0,16
≥ 10	32/71 (45,1)	32/81 (39,5)	13/73 (17,8)	27,3 (11,3, 43,2), < 0,001	21,7 (6,6, 36,8), 0,004
Actividad de la enfermedad					
DAS28(CRP) ≤ 5,1	24/33 (72,7)	20/34 (58,8)	11/28 (39,3)	33,4 (6,5, 60,4), 0,011	19,5 (-8,2, 47,3), 0,20
DAS28(CRP) > 5,1	47/114 (41,2)	38/119 (31,9)	20/120 (16,7)	24,6 (12,5, 36,6), < 0,001	15,3 (3,7, 26,8), 0,007
Nivel hsCRP, mg/L					
< 4	11/19 (57,9)	17/29 (58,6)	8/28 (28,6)	29,3 (-2,9, 61,5), 0,069	30,0 (2,0, 58,1), 0,033
≥ 4	60/128 (46,9)	41/124 (33,1)	23/120 (19,2)	27,7 (15,8, 39,7), < 0,001	13,9 (2,2, 25,6), 0,019
Uso de corticosteroides					
Sí	33/68 (48,5)	22/68 (32,4)	15/71 (21,1)	27,4 (10,8, 44,0), < 0,001	11,2 (-4,8, 27,3), 0,18
No	38/79 (48,1)	36/85 (42,4)	16/77 (20,8)	27,3 (11,8, 42,9), < 0,001	21,6 (6,5, 36,7), 0,004
csDMARD					
0-1	64/133 (48,1)	54/135 (40,0)	29/136 (21,3)	26,8 (15,1, 38,5), < 0,001	18,7 (7,2, 30,2), < 0,001
≥ 2	7/14 (50,0)	4/18 (22,2)	2/12 (16,7)	33,3 (-8,0, 74,7), 0,11	5,6 (-29,9, 41,0), 1,00
Uso de metotrexato					
Sí	61/124 (49,2)	50/127 (39,4)	25/116 (21,6)	27,6 (15,3, 40,0), < 0,001	17,8 (5,7, 30,0), 0,003
No	10/23 (43,5)	8/26 (30,8)	6/32 (18,8)	24,7 (-3,4, 52,8), 0,071	12,0 (-13,8, 37,8), 0,36

ACPA: anticuerpo contra proteínas citrulinadas; IC: intervalo de confianza; csDMARD: FAME sintético convencional; DAS28: Puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; FIL: filgotinib; hsCRP: proteína reactiva C de alta sensibilidad; QD: una vez al día; RF: factor reumatoide.

Tabla 3. Proporción de pacientes que logran remisión [DAS28(CRP) < 2,6] en la semana 24

	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
Sexo de nacimiento					
Hombre	7/27 (25,9)	11/34 (32,4)	3/27 (11,1)	14,8 (-9,2, 38,9), 0,29	21,2 (-1,8, 44,3), 0,068
Mujer	38/120 (31,7)	29/119 (24,4)	15/121 (12,4)	19,3 (8,3, 30,3), < 0,001	12,0 (1,4, 22,5), 0,02
Seropositividad, RF o ACPA positivo					
Sí	32/112 (28,6)	31/118 (26,3)	13/113 (11,5)	17,1 (6,0, 28,2), 0,002	14,8 (4,0, 25,5), 0,005
No	13/35 (37,1)	9/35 (25,7)	5/35 (14,3)	22,9 (0,2, 45,5), 0,054	11,4 (-10,0, 32,8), 0,37
Duración de la enfermedad, años					
< 5	9/35 (25,7)	4/28 (14,3)	7/34 (20,6)	5,1 (-17,6, 27,9), 0,78	-6,3 (-28,3, 15,7), 0,74
5 a < 10	17/41 (41,5)	12/44 (27,3)	4/41 (9,8)	31,7 (11,7, 51,8), 0,002	17,5 (-0,8, 35,9), 0,053
≥ 10	19/71 (26,8)	24/81 (29,6)	7/73 (9,6)	17,2 (3,5, 30,9), 0,009	20,0 (6,7, 33,4), 0,002
Actividad de la enfermedad					
DAS28(CRP) ≤ 5,1	18/33 (54,5)	15/34 (44,1)	8/28 (28,6)	26,0 (-1,2, 53,1), 0,068	15,5 (-11,3, 42,4), 0,29
DAS28(CRP) > 5,1	27/114 (23,7)	25/119 (21,0)	10/120 (8,3)	15,4 (5,3, 25,4), 0,002	12,7 (3,0, 22,3), 0,006
Nivel hsCRP, mg/L					
< 4	9/19 (47,4)	16/29 (55,2)	7/28 (25,0)	22,4 (-9,6, 54,4), 0,13	30,2 (2,5, 57,9), 0,031
≥ 4	36/128 (28,1)	24/124 (19,4)	11/120 (9,2)	19,0 (8,8, 29,1), < 0,001	10,2 (0,7, 19,7), 0,028
Uso de corticosteroides					
Sí	16/68 (23,5)	17/68 (25,0)	7/71 (9,9)	13,7 (0, 27,3), 0,040	15,1 (1,3, 29,0), 0,024
No	29/79 (36,7)	23/85 (27,1)	11/77 (14,3)	22,4 (7,9, 36,9), 0,002	12,8 (-0,7, 26,3), 0,054
Uso de FAMEsc					
0-1	40/133 (30,1)	38/135 (28,1)	17/136 (12,5)	17,6 (7,3, 27,9), < 0,001	15,6 (5,5, 25,8), 0,001
≥ 2	5/14 (35,7)	2/18 (11,1)	1/12 (8,3)	27,4 (-9,9, 64,7), 0,17	2,8 (-25,5, 31,1), 1,00
Uso de metotrexato					
Sí	37/124 (29,8)	34/127 (26,8)	14/116 (12,1)	17,8 (6,9, 28,6), < 0,001	14,7 (4,2, 25,2), 0,006
No	8/23 (34,8)	6/26 (23,1)	4/32 (12,5)	22,3 (-4,0, 48,6), 0,095	10,6 (-12,7, 33,9), 0,32

ACPA: anticuerpo contra proteínas citrulinadas; IC: intervalo de confianza; csDMARD: FARME sintético convencional; DAS28: Puntuación de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; FIL: filgotinib; hsCRP: proteína reactiva C α 1 de alta sensibilidad; QD: una vez al día; RF: factor reumatoide.

Conclusiones: Comparado con el placebo, filgotinib ha mejorado consistentemente los resultados clínicos en pacientes refractarios de bDMARD. Se observaron beneficios para filgotinib en los subgrupos definidos por varias características clínicas y demográficas basales. Se observó una ausencia de impacto de la duración de la enfermedad, seropositividad, actividad de la enfermedad y uso simultáneo de la medicación, de manera notable en la efectividad del filgotinib.

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).