



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. Sundy⁵, 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 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 α 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 |
| \geq 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) \leq 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 |
| \geq 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 |
| \geq 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 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).