

Evaluación del efecto de filgotinib sobre la farmacocinética de rosuvastatina, atorvastatina y pravastatina

P005

Kacey Anderson¹, Cara Nelson¹, Qi Gong¹, Muhsen Alani^{1,2}, Thomas Tarnowski¹, Ahmed A. Othman¹, Fernando Pérez Ruiz³

¹Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, Estados Unidos de América; ²University of Washington, Seattle, WA, Estados Unidos de América, ³Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, España

INFORMACIÓN BÁSICA

- ♦ Filgotinib, un inhibidor oral preferente de la cinasa Janus-1, está aprobado en Europa y Japón para tratar la artritis reumatoide (AR) en adultos con AR activa moderada o grave que han tenido una respuesta insuficiente a los tratamientos convencionales^{1,2}.
- ♦ Los pacientes con AR corren un mayor riesgo de sufrir morbimortalidad cardiovascular que la población general³; por consiguiente, es importante conocer las posibles interacciones farmacológicas (IF) de filgotinib con hipolipemiantes, como las estatinas.
- ♦ A tenor de los estudios *in vitro*, no cabe esperar que filgotinib aumente significativamente la exposición a las estatinas mediada por la inhibición del péptido transportador de aniones orgánicos (OATP) con exposiciones de trascendencia clínica¹.
- ♦ En los estudios de fase 2 y 3 del programa de desarrollo de filgotinib se permitió la administración conjunta con estatinas.
- ♦ Un análisis *a posteriori* no reveló un aumento de los acontecimientos adversos (AA) causados por las estatinas, como toxicidad muscular o hepática, al administrarlas conjuntamente con filgotinib⁴.

OBJETIVOS

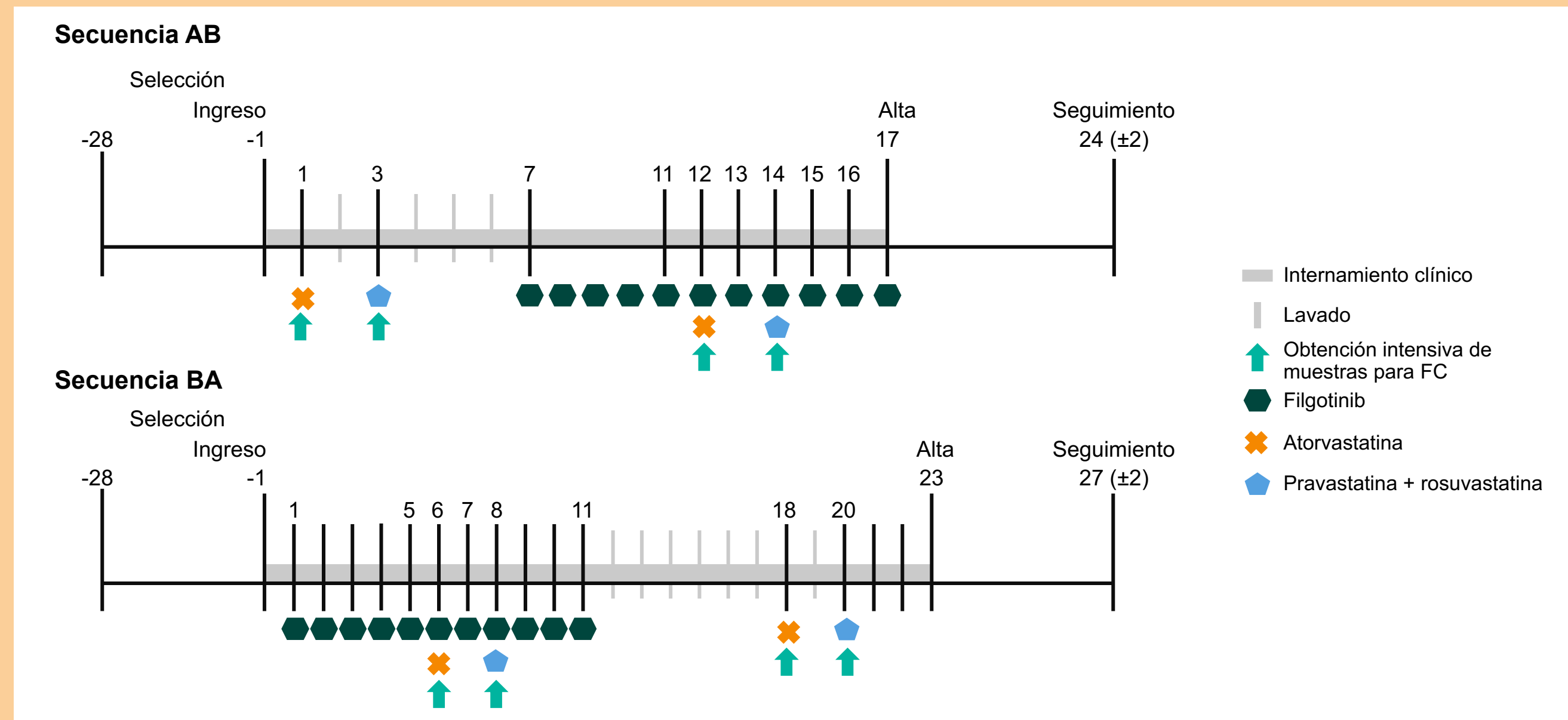
- ♦ Principal: evaluar el efecto de filgotinib sobre la farmacocinética (FC) de atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina (sustratos sensibles de OATP-1B1/1B3).
- ♦ Secundario: evaluar la seguridad a corto plazo de la administración de filgotinib con o sin estatinas.

MÉTODOS

Diseño del estudio

- ♦ Estudio de fase 1, abierto, aleatorizado, cruzado y bidireccional (NCT04608344) en participantes adultos sanos.
- ♦ Se aleatorizó a los participantes en el estudio en una proporción 1:1 a recibir una de dos secuencias de tratamiento (tratamiento A seguido del tratamiento B o tratamiento B seguido del tratamiento A) (**Figura 1**):
 - Tratamiento A: dosis única de 40 mg de atorvastatina seguida de un período de lavado de un día y de una dosis única de una combinación de 40 mg de pravastatina/10 mg de rosuvastatina.
 - Tratamiento B: 200 mg de filgotinib una vez al día durante 11 días, con una dosis única de 40 mg de atorvastatina el día 6, seguida de una dosis única de una combinación de 40 mg de pravastatina/10 mg de rosuvastatina el día 8.

Figura 1. Diseño del estudio



FC, farmacocinética.

Evaluaciones

- ♦ Muestras para FC seriadas: 0 a 48 horas (atorvastatina) o hasta 72 horas (pravastatina/rosuvastatina) después de la dosis (**Figura 1**).

- ♦ Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, 2-hidroxiatorvastatina (metabolito activo de atorvastatina), pravastatina y rosuvastatina se determinaron mediante métodos comercializados y validados de cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem.
- ♦ Los parámetros FC se calcularon por medio de métodos no compartimentales con el programa WinNonlin 8.2 (Certara, LP, Princeton, NJ, EE.UU.) y se resumieron mediante estadísticos descriptivos.
- ♦ Los cocientes de medias minimocuadráticas geométricas (MMCG) e intervalos de confianza del 90 % (IC del 90 %) se calcularon (tratamiento evaluado [estatina + filgotinib] frente a tratamiento de referencia [estatina sola]) en relación con los parámetros FC principales (área bajo la curva de concentración hasta el infinito [AUC_{inf}] y concentración máxima [C_{máx}]) mediante un análisis de la varianza, con unos límites de ausencia de interacción FC del 70 % al 143 %.
- ♦ Durante todo el estudio se vigilaron los AA y se efectuaron determinaciones analíticas, exploraciones físicas y evaluaciones electrocardiográficas.

RESULTADOS

Participantes

- ♦ Los datos demográficos basales se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Datos demográficos basales

	Secuencia de tratamiento AB (N = 14)	Secuencia de tratamiento BA (N = 13)	Total (N = 27)
Mediana (intervalo) de edad, años	32 (20, 43)	26 (19, 43)	30 (19, 43)
Mujeres, n (%)	14 (100)	12 (92,3)	26 (96,3)
Raza, n (%)			
Oriental	0	1 (7,7)	1 (3,7)
Negra/afroamericana	3 (21,4)	2 (15,4)	5 (18,5)
Blanca	10 (71,4)	9 (69,2)	19 (70,4)
Otras	1 (7,1)	1 (7,7)	2 (7,4)
Origen étnico			
Hispano/latino	0	1 (7,7)	1 (3,7)
No hispano ni latino	14 (100)	12 (92,3)	26 (96,3)
Mediana (intervalo) del peso corporal, kg	65,6 (54,6, 90,9)	72,2 (55,6, 84,5)	67,8 (54,6, 90,9)
Mediana (intervalo) del índice de masa corporal, kg/m ²	24,7 (19,3, 29,8)	26,1 (19,2, 29,1)	24,8 (19,2, 29,8)

Porcentajes basados en el número total de participantes incluidos en la población de análisis de la seguridad. El tratamiento A consistió en una dosis única de 40 mg de atorvastatina, seguida de un período de lavado de un día y de una dosis única de 40 mg de pravastatina/10 mg de rosuvastatina; el tratamiento B consistió en 200 mg de filgotinib una vez al día durante 11 días, con administración de 40 mg de atorvastatina el día 6, seguido de 40 mg de pravastatina/10 mg de rosuvastatina el día 8.

Seguridad

- ♦ AA surgidos durante el tratamiento (AAST): 11/27 (40,7 %) participantes.
- ♦ Los AA más frecuentes fueron cefalea y náuseas leves o moderadas (**Tabla 2**).
- ♦ La mayoría de las anomalías analíticas graduadas fueron de grado 1 o 2.
- ♦ En un paciente tratado con filgotinib más estatinas (secuencia BA) se produjo una elevación de la creatinina fosfocinasa de grado 3.
 - Este paciente suspendió el tratamiento antes del período de administración de estatinas solas.

Tabla 2. AA según el fármaco del estudio

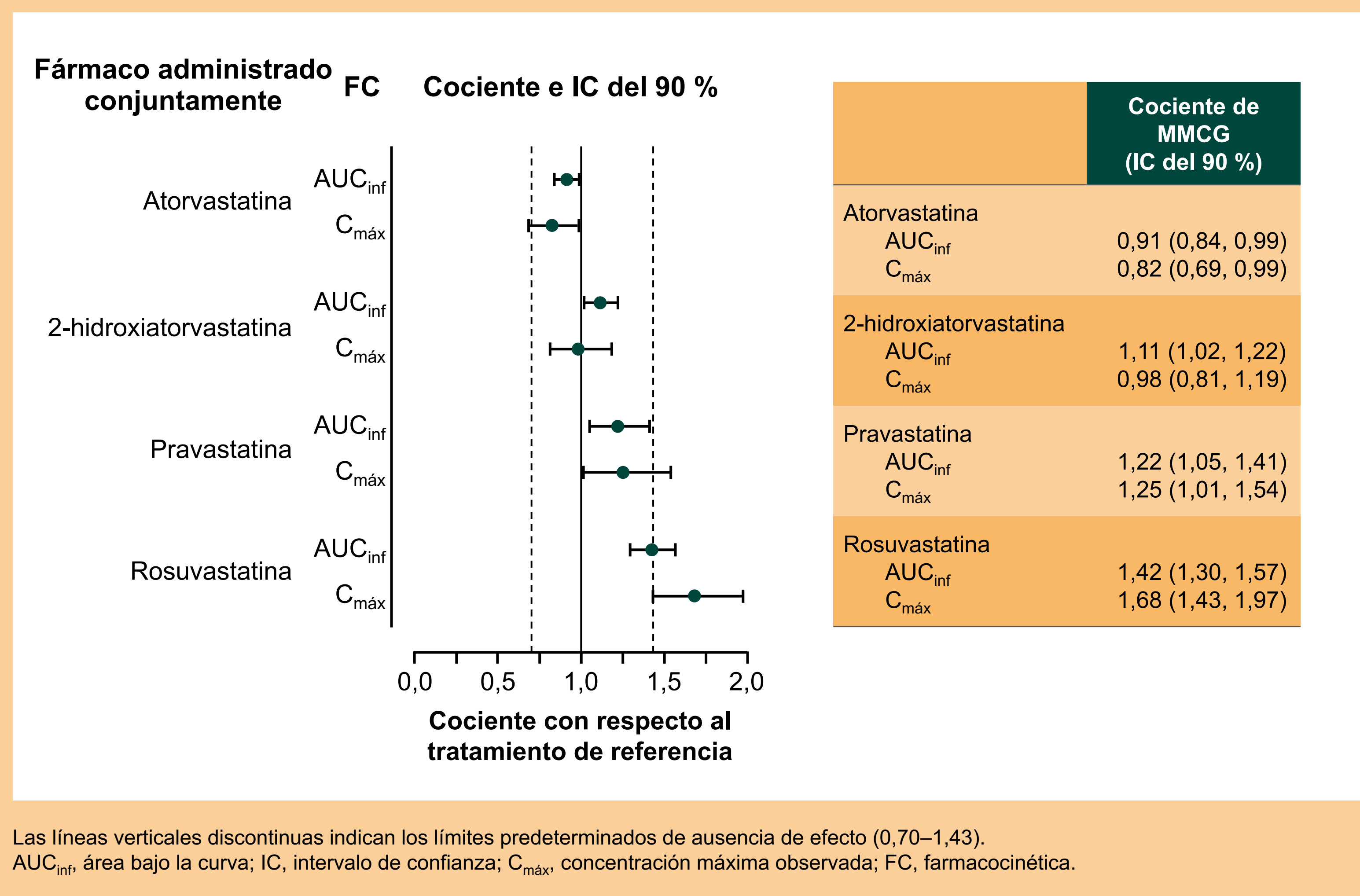
	Atorvastatina (N = 26)	Pravastatina + rosuvastatina (N = 26)	Filgotinib (N = 26)	Filgotinib + atorvastatina (N = 26)	Filgotinib + pravastatina + rosuvastatina (N = 26)
AAST relacionados con el fármaco del estudio	3 (11,5)	1 (4,0)	8 (30,8)	1 (3,8)	2 (7,7)
AA más frecuentes					
Cefalea	2 (7,7)	1 (4,0)	5 (19,2)	0	0
Náuseas	0	0	3 (11,5)	1 (3,8)	0

Todos los datos representan n (%).
AA, acontecimientos adversos; AAST, acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento.

Farmacocinética

- ♦ Tras la administración conjunta de filgotinib (**Figura 2**):
 - El AUC_{inf} de atorvastatina no se vio afectada, mientras que la C_{máx} disminuyó ligeramente.
 - La exposición a 2-hidroxiatorvastatina (AUC_{inf} y C_{máx}) no se vio afectada.
 - El AUC_{inf} de pravastatina no se vio afectada, mientras que la C_{máx} aumentó ligeramente.
 - La exposición a rosuvastatina (AUC_{inf} y C_{máx}) aumentó moderadamente (en < 2 veces), pero esta variación no se consideró de trascendencia clínica.

Figura 2. Efecto de filgotinib sobre la exposición a atorvastatina, 2-hidroxiatorvastatina, pravastatina y rosuvastatina



Las líneas verticales discontinuas indican los límites predeterminados de ausencia de efecto (0,70–1,43).
AUC_{inf}, área bajo la curva; IC, intervalo de confianza; C_{máx}, concentración máxima observada; FC, farmacocinética.

CONCLUSIONES

- ♦ La administración conjunta con filgotinib careció de un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina.
- ♦ En general, todos los tratamientos del estudio fueron bien tolerados.
- ♦ Estos datos respaldan el uso concomitante de filgotinib con sustratos de OATP, como las estatinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jyseleca (filgotinib)[®]. Resumen de las características del producto. Gilead Sciences Ltd. Londres, Reino Unido. 2020.
2. Inhibidor de la cinasa Janus (JAK) Jyseleca[®] en comprimidos de 200 y 100 mg (maleato de filgotinib en comprimidos). Ficha técnica completa, Gilead Sciences K.K. Tokio, Japón. 2020.
3. Piepoli MF, et al. Eur Heart J. 2016;37: 2315–2381.
4. Taylor PC, et al. Ann Rheum Dis. 2021;80(Suppl 1):572.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA. Debbie Sherwood, BSc, CMPP (Aspire Scientific, Bollington, Reino Unido) prestó ayuda en la redacción médica, que fue financiada por Galapagos NV.

DECLARACIONES DE INTERESES

KA, CN, QG, MA, TT y AO son empleados y accionistas de Gilead Sciences.
Fernando Pérez Ruiz: investigador principal del ensayo FINCH, Hospital Universitario Cruces, sin otros conflictos con Gilead/Galapagos.

