

Peter C Taylor<sup>1</sup>, Christina Charles-Schoeman<sup>2</sup>, Muhsen Alani<sup>3,4</sup>, Mona Trivedi<sup>3</sup>, Vanessa Castellano<sup>3</sup>, Iyabode Tiamiyu<sup>3</sup>, Deyuan Jiang<sup>3</sup>, Lei Ye<sup>3</sup>, Sander Strengtholt<sup>5</sup>, Michael Nurmohamed<sup>6</sup>, Gerd R Burmester<sup>7</sup>, Carlos Gonzalez Fernandez<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Botnar Research Center, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido; <sup>2</sup>UCLA Medical Center, Los Ángeles, CA, EEUU; <sup>3</sup>Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, EEUU; <sup>4</sup>Universidad de Washington, Seattle, WA, EEUU; <sup>5</sup>Galapagos BV, Leiden, Países Bajos; <sup>6</sup>Dpto de Reumatología, Amsterdam Rheumatology & Immunology Center, Ámsterdam, Países Bajos; <sup>7</sup>Depto de Reumatología e Inmunología Clínica, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Alemania, <sup>8</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

## INFORMACIÓN BÁSICA

- El inhibidor preferente de la cinasa Janus-1 filgotinib (FIL), de administración oral una vez al día, mejoró los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR) en ensayos de fase 2 y 3<sup>1-5</sup>.
- FIL está aprobado para tratar la AR en Japón y la UE<sup>6-7</sup>.
- Las estatinas se utilizan a menudo para reducir el elevado riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) de los pacientes con AR<sup>8</sup>.
- Algunas estatinas de prescripción habitual, como atorvastatina y pravastatina, son sustratos de la proteína transportadora OATP1B1.
- El efecto de FIL sobre este transportador se evaluó en un estudio de fase 1b, que no reveló efectos significativos en voluntarios sanos<sup>9</sup>.
- Este análisis a posteriori se llevó a cabo para ampliar estos resultados.

## OBJETIVOS

- Investigar la seguridad de la administración conjunta de estatinas y filgotinib en el programa de ensayos clínicos sobre la AR, incluidas las extensiones a largo plazo, con especial atención a la toxicidad hepática y muscular asociada habitualmente al uso de estatinas<sup>10</sup>, así como evaluar el efecto de filgotinib sobre los efectos hipolipemiantes de las estatinas en un análisis exploratorio.

## MÉTODOS

- Se integraron los datos de 2 estudios de fase 2 (DARWIN 1, 2; NCT01668641, NCT01894516)<sup>1-2</sup>, 3 de fase 3 (FINCH 1–3; NCT02889796, NCT02873936, NCT02886728)<sup>3-5</sup> y 2 de extensión a largo plazo (ELP; DARWIN 3, NCT02065700; FINCH 4, NCT03025308).
- En el análisis según la aleatorización y controlado con placebo (PBO) de la semana 12 se incluyeron datos de pacientes tratados con 100 (FIL100) o 200 (FIL200) mg de filgotinib o PBO, con o sin fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc), durante ≤ 12 semanas (DARWIN 1, 2; FINCH 1, 2).
  - Este análisis permite comparar FIL con PBO y es el que se ve menos sesgado por la suspensión del tratamiento.
- El análisis según la aleatorización de la fase 3 incluyó datos hasta la semana 52 (FINCH 1–3) según el tratamiento asignado.
  - En el análisis según la aleatorización se incluyeron datos de los tratamientos del estudio asignados originalmente a los pacientes, pero con censura de los datos obtenidos después de que los pacientes fueran aleatorizados de nuevo o asignados a un tratamiento diferente
- En el análisis a largo plazo según el tratamiento recibido se incluyeron datos posteriores a la realeatorización, de modo que un paciente concreto pudo haber aportado datos a más de un grupo de tratamiento en caso de ser aleatorizado de nuevo o de ser asignado a un grupo de tratamiento diferente.
- Las fechas de corte de los datos fueron el 26 de abril de 2019 (DARWIN 3) y el 16 de septiembre de 2019 (FINCH 4).

## RESULTADOS

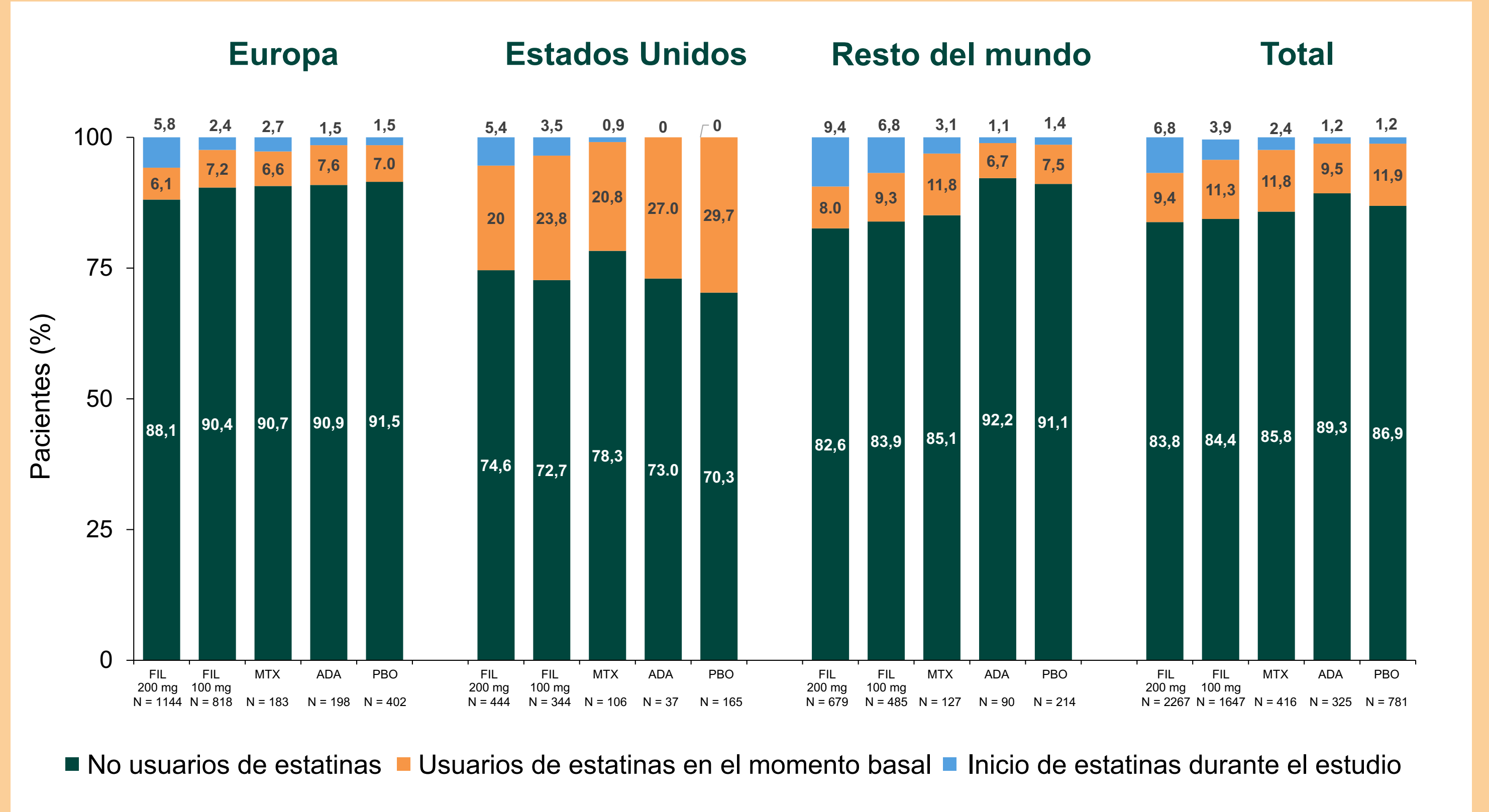
- Las características basales de los pacientes según el tratamiento recibido, en lo que respecta a los usuarios de estatinas, se muestran en la **Tabla 1** (con N total = 387 tratados con FIL). La mayoría de las características basales eran similares en los usuarios y no usuarios de estatinas (N = 3304 tratados con FIL).
- Las diferencias notables entre los usuarios y no usuarios de estatinas comprenden los antecedentes de hipertensión (70,6 % frente al 29,5 %), dislipidemia (89,1 % frente al 7,5 %), ECV (15,5 % frente al 3,1 %) y diabetes mellitus (33,9 % frente al 7,3 %).
- Las proporciones de pacientes tratados con estatinas en el momento basal fueron del 9,4 %–11,9 %, similares en los distintos grupos (**Figura 1**).
- En total, 439 (10,8 %) de los 4057 pacientes eran usuarios de estatinas en el momento basal y el 5 % empezó a recibirlas durante el estudio; en el grupo de FIL200, el 6,8 % empezó a recibir estatinas, en comparación con el 1,2 %–3,9 % en otros grupos de tratamiento.
- Las estatinas más prescritas fueron atorvastatina (43,3 %), simvastatina (24,6 %), rosuvastatina (15,9 %) y pravastatina (5,2 %).
- El uso de estatinas en el momento basal fue más frecuente en los EE.UU. (20,0 %–29,7 %) que en la UE (6,1 %–7,6 %) o el resto del mundo (6,7 %–11,8 %) (**Figura 1**).
- Las características basales, como el índice de masa corporal, también variaron según la región (de 31,2 kg/m<sup>2</sup> en Norteamérica a 23,0 kg/m<sup>2</sup> en Asia)<sup>11</sup>.
- El inicio de estatinas durante el tratamiento fue equiparable entre las regiones geográficas.

**Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad, usuarios de estatinas en el momento basal, a largo plazo, según el tratamiento recibido**

	FIL 200 mg N = 213	FIL 100 mg N = 186	ADA + MTX N = 31	MTX N = 49	PBO N = 93
<b>Edad media ± DE</b>	63 ± 8,8	63 ± 9,4	62 ± 9,0	64 ± 9,5	63 ± 9,0
≥ 65	92 (43,2)	84 (45,2)	11 (35,5)	21 (42,9)	43 (46,2)
<b>Sexo (mujeres)</b>	163 (76,5)	131 (70,4)	24 (77,4)	35 (71,4)	72 (77,4)
<b>Corticoides orales concomitantes</b>	66 (31,0)	68 (36,6)	12 (38,7)	18 (36,7)	32 (34,4)
<b>FARMEsc concomitantes</b>	170 (79,8)	175 (94,1)	31 (100,0)	49 (100,0)	88 (94,6)
<b>DAS28(PCR) media ± DE</b>	5,8 (0,92)	5,7 (0,89)	5,7 (0,90)	5,6 (0,95)	5,8 (0,84)
<b>Antecedentes de enfermedades</b>					
Hipertensión	158 (74,2)	129 (69,4)	21 (67,7)	32 (65,3)	70 (75,3)
Dislipidemia	191 (89,7)	158 (84,9)	25 (80,6)	46 (93,9)	86 (92,5)
Enfermedad cardiovascular	40 (18,8)	28 (15,1)	4 (12,9)	8 (16,3)	16 (17,2)
Vasculopatía periférica	1 (0,5)	3 (1,6)	2 (6,5)	0	0
Diabetes mellitus	80 (37,6)	52 (28,0)	5 (16,1)	17 (34,7)	32 (34,4)

Los datos representan n (%) a menos que se indique lo contrario. La población según el tratamiento recibido está formada por los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de cualquier fármaco del estudio en el estudio individual. \*Un paciente puede contribuir a más de un grupo de tratamiento en caso de que recibiera más de un tratamiento de interés. ADA, adalimumab; IMC, índice de masa corporal; FARMEsc, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; DAS28(PCR), Puntuación de actividad de la enfermedad con proteína C-reactiva; FIL, filgotinib; MTX, metotrexato; PBO, placebo.

**Figura 1. Uso de estatinas según la región y de forma global, análisis a largo plazo, según el tratamiento recibido<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Los pacientes según el tratamiento recibido son los que recibieron al menos una dosis de cualquier fármaco del estudio. El inicio de estatinas durante el estudio se refiere al primer uso de estatinas después de la fecha de la primera administración del fármaco del estudio y antes de administrar la última dosis del mismo. ADA, adalimumab; FIL, filgotinib; MTX, metotrexato; PBO, placebo.

**Tabla 2. AAST musculares: usuarios frente a no usuarios de estatinas en el momento basal, análisis a largo plazo, según el tratamiento recibido**

	Usuarios de estatinas en el momento basal					No usuarios de estatinas en el momento basal				
	FIL 200 mg (n = 213)	FIL 100 mg (n = 186)	ADA + MTX (n = 31)	MTX (n = 49)	PBO (n = 93)	FIL 200 mg (n = 2054)	FIL 100 mg (n = 1461)	ADA + MTX (n = 294)	MTX (n = 367)	PBO (n = 688)
Mialgias	1 (0,5 %)	6 (3,2 %)	0	0	0	12 (0,6 %)	8 (0,5 %)	3 (1,0 %)	2 (0,5 %)	1 (0,1 %)
Espasmos musculares	2 (0,9 %)	3 (1,6 %)	1 (3,2 %)	0	1 (1,1 %)	21 (1,0 %)	8 (0,5 %)	0	3 (0,8 %)	1 (0,1 %)
Tensión muscular	0	0	0	0	0	1 (< 0,1 %)	0	0	1 (0,3 %)	0
Fatiga muscular	0	0	0	0	0	0	1 (< 0,1 %)	0	0	0
Contracciones musculares	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,1 %)
Rabdomiólisis	0	0	0	0	0	1 (< 0,1 %)	0	0	0	0

Se utilizó una lista de búsqueda exhaustiva para identificar AAST musculares. ADA, adalimumab; FIL, filgotinib; MTX, metotrexato; PBO, placebo; AAST, acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento.

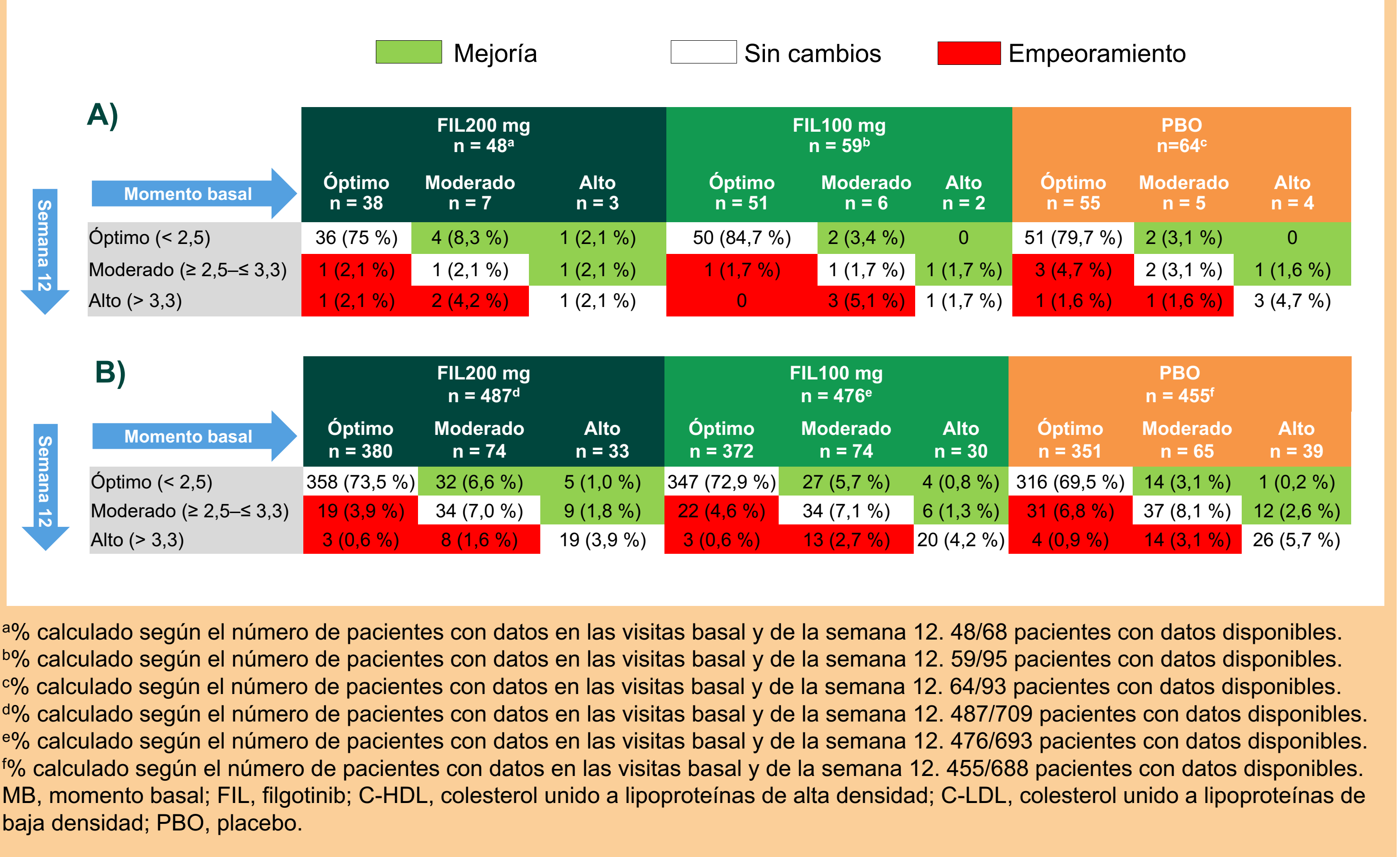
**Tabla 3. AA surgidos durante el tratamiento de aumento de la ALT, AST o CPK en sangre que motivaron la suspensión del tratamiento, a largo plazo, según el tratamiento recibido**

	FIL 200 mg N = 2267	FIL 100 mg N = 1647	ADA + MTX N = 325	MTX en monoterapia N = 416	PBO N = 781
<b>Usuarios de estatinas en el momento basal</b>	213	186	31	49	93
Aumento de la ALT	0	1 (0,5)	0	0	0
Aumento de la AST	0	1 (0,5)	0	0	0
Aumento de la CPK en sangre	0	0	0	0	0
<b>No usuarios de estatinas en el momento basal</b>	2054	1461	294	367	688
Aumento de la ALT	4 (0,2)	0	2 (0,7)	0	1 (0,1)
Aumento de la AST	3 (0,1)	0	2 (0,7)	0	1 (0,1)
Aumento de la CPK en sangre	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	0	0	0

Los datos representan n (%). La población según el tratamiento recibido está formada por los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de cualquier fármaco del estudio en el estudio individual. \*Un paciente puede contribuir a más de un grupo de tratamiento en caso de que recibiera más de un tratamiento de interés. ADA, adalimumab; AA, acontecimientos adversos; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CPK, creatinina fosfocinasa; FIL, filgotinib; MTX, metotrexato; PBO, placebo.

- Según se muestra en la **Tabla 2**, entre los usuarios de estatinas, se produjeron acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) musculares en 7 pacientes de los grupos de FIL y en 0 de los de comparación. La incidencia de AAST musculares fue similar en los usuarios y no usuarios de estatinas tratados con FIL200, mientras que la incidencia fue mayor en los usuarios que en los no usuarios tratados con FIL100.
  - Dos no usuarios de estatinas presentaron espasmos musculares de grado 3 y un usuario de estatinas, mialgias de grado 3.
  - Entre los usuarios de estatinas, ningún paciente presentó rabdomiólisis; se produjo un caso en un no usuario de estatinas, que se consideró relacionado con una sobredosis de varios fármacos.
- En la **Tabla 3** se muestran las suspensiones prematuras del fármaco del estudio por AAST en los usuarios de estatinas relacionados con elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y creatina fosfocinasa (CPK).
- Las concentraciones medias de CPK, ALT y AST se mantuvieron dentro de los intervalos normales en todos los grupos de tratamiento, con independencia del uso de estatinas.
  - En el conjunto de datos controlados con PBO hasta la semana 12 no hubo elevaciones de la AST ni ALT de grado 4.
  - Las elevaciones de AST o ALT de grado 3 fueron escasas y similares en los usuarios y no usuarios de estatinas.

**Figura 2. Porcentajes de pacientes con variaciones del C-LDL/C-HDL en ayunas entre los A) usuarios de estatinas y B) no usuarios de estatinas en el momento basal, datos controlados con PBO hasta la semana 12**



- Pocos pacientes presentaron un empeoramiento de las concentraciones de C-LDL o C-HDL o del cociente C-LDL/C-HDL. No hubo diferencias entre los usuarios y no usuarios de estatinas.
- La **Figura 2** muestra los porcentajes de pacientes con variaciones del cociente C-LDL/C-HDL entre los usuarios y no usuarios de estatinas. Este análisis se basa en los datos disponibles (véanse los números de pacientes en los encabezados de las columnas).

## CONCLUSIONES

- Entre todos estos estudios, cerca del 10 % de los pacientes utilizaban estatinas y el 5 % empezó a utilizarlas durante los períodos de tratamiento; el uso de estatinas fue más frecuente en los EE.UU. que en la UE o el resto del mundo.
- Los AAST musculares fueron poco frecuentes y no parecieron aumentar con el uso concomitante de estatinas.
- Las elevaciones de CPK, ALT y AST parecieron independientes del uso de estatinas. En pocos usuarios o no usuarios de estatinas empeoró el cociente C-LDL/C-HDL; las pequeñas cifras de pacientes impiden extraer conclusiones sobre las diferencias intergrupales.
- Los resultados están respaldados por un estudio de interacciones farmacológicas que reveló que FIL no es un inhibidor clínicamente importante de OATP<sup>9</sup>.
- Estos resultados se ven limitados por su naturaleza exploratoria a posteriori; además, el subgrupo con uso de estatinas fue considerablemente más pequeño que el grupo sin estatinas y no se evaluó la relación entre el inicio del tratamiento con estatinas y las variaciones lipídicas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Westhovens R et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:998–1008;
- Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:1009–19;
- Combe B et al. Ann Rheum Dis. 2021;0:1–11;
- Genovese MC et al. JAMA. 2019; 322:315–25;
- Westhovens R et al. Ann Rheum Dis. 2021;80:727–38;
- Jyseleca® (Filgotinib maleate tablets). Japanese Package Insert. Gilead Sciences K.K. Tokyo, Japan. 2020;
- Jyseleca® (filgotinib) 100 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics. Gilead Sciences Ltd. London, UK. 2020;
- Charles-Schoeman C. Curr Rheumatol Rep. 2012; 14:455–62;
- Anderson K et al. Ann Rheum Dis. 2021 abstract book: AB0259;
- Golomb BA et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2008; 8:373-418;
- Buch MH et al. Póster presentado en EULAR, 2-5 de junio de 2021, póster número POS658.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA. Gregory Suess, PhD, de AlphaScientia, LLC, San Francisco, CA, prestó ayuda en la redacción médica, que fue financiada por Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA.

Datos presentados por primera vez en EULAR 2021, del 2 al 5 de junio de 2021.

## DECLARACIONES DE INTERESES

**Peter C Taylor** declara haber recibido subvenciones/financiación para investigación de Celgene, Eli Lilly, Galapagos y Gilead y honorarios como consultor de AbbVie, Biogen, Eli Lilly, Fresenius, Galapagos, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Nordic Pharma, Pfizer, Roche, BMS, Sanofi, Celltrion y UCB. **Christina Charles-Schoeman** declara haber recibido subvenciones/financiación para investigación de AbbVie, Bristol-Myers Squibb y Pfizer Inc y honorarios como consultor de Gilead, Pfizer y Regeneron-Sanofi. **Muhsen Alani, Mona Trivedi, Vanessa Castellano, Iyabode Tiamiyu, Deyuan Jiang y Lei Ye** son empleados y accionistas de Gilead Sciences, Inc. **Sander Strengtholt** es empleado y accionista de Galapagos BV. **Michael Nurmohamed** declara haber recibido honorarios como consultor de AbbVie, Celgene, Celltrion, Eli Lilly, Janssen y Sanofi, honorarios como conferenciante de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Roche y Sanofi y subvenciones/financiación para investigación de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Janssen, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche y Sanofi. **Gerd R Burmester** declara haber recibido honorarios como consultor y conferenciante de AbbVie, Eli Lilly, Pfizer y Gilead Sciences, Inc. **Carlos Gonzalez Fernandez** es investigador del estudio FINCH.

