

# Variación geográfica de la eficacia en el programa de filgotinib en la artritis reumatoide

P057

Maya H Buch<sup>1</sup>, Tsukasa Matsubara<sup>2</sup>, Bernard Combe<sup>3</sup>, Alena Pechonkina<sup>4</sup>, YingMeei Tan<sup>4</sup>, Zhaoyu Yin<sup>4</sup>, Jaehyung Hong<sup>4</sup>, Robin Besuyen<sup>5</sup>, Antonio Gómez-Centeno<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Manchester, Manchester, Reino Unido; <sup>2</sup>Hospital Matsubara Mayflower, Kato, Japón; <sup>3</sup>Universidad de Montpellier, Montpellier, Francia; <sup>4</sup>Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, Estados Unidos de América; <sup>5</sup>Galapagos BV, Leiden, Países Bajos;

<sup>6</sup>Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, 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 Europa y Japón<sup>6-7</sup>.

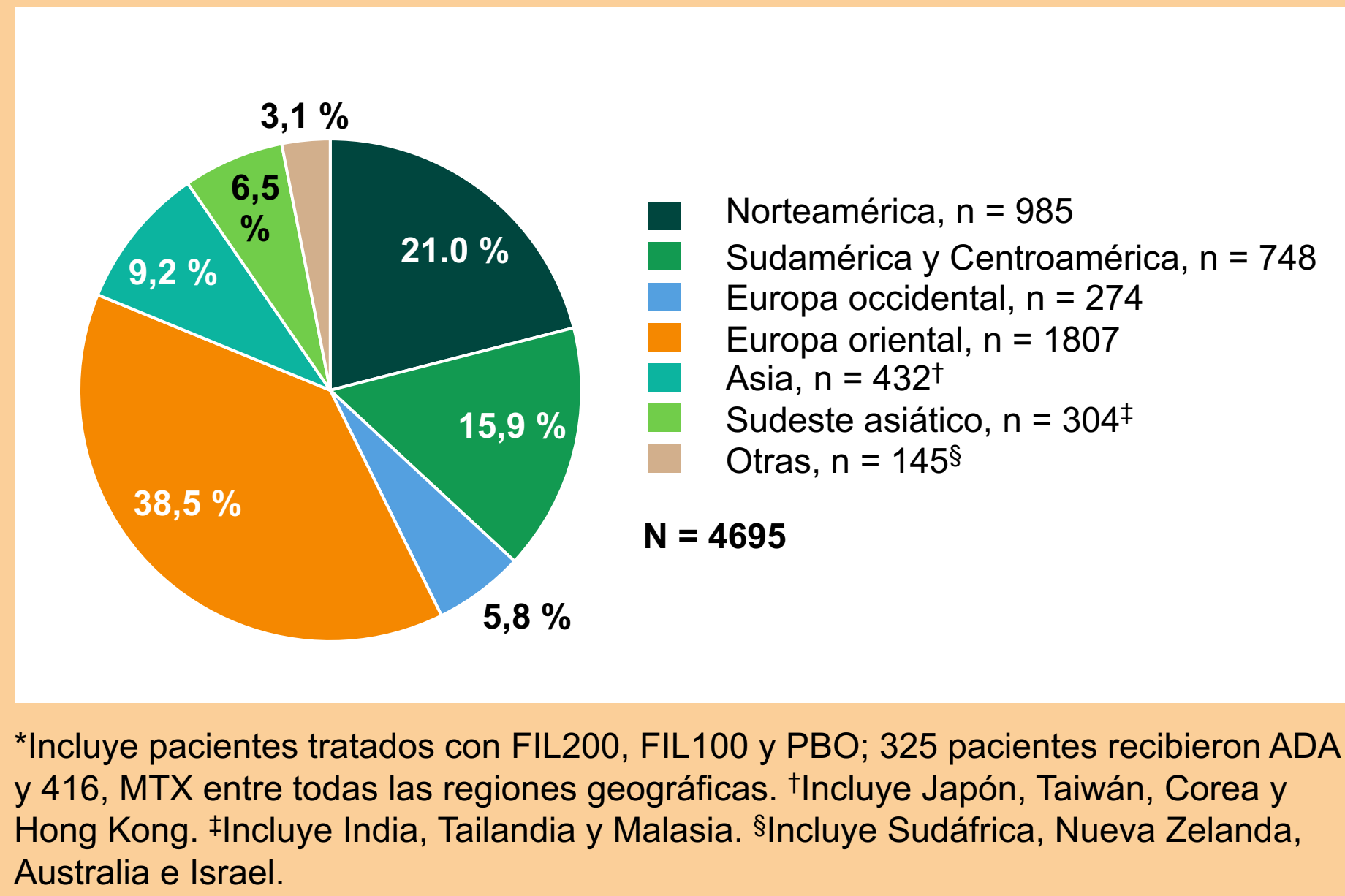
## OBJETIVO

- Evaluar la eficacia de FIL como tratamiento de la AR en distintas regiones geográficas.

## MÉTODOS

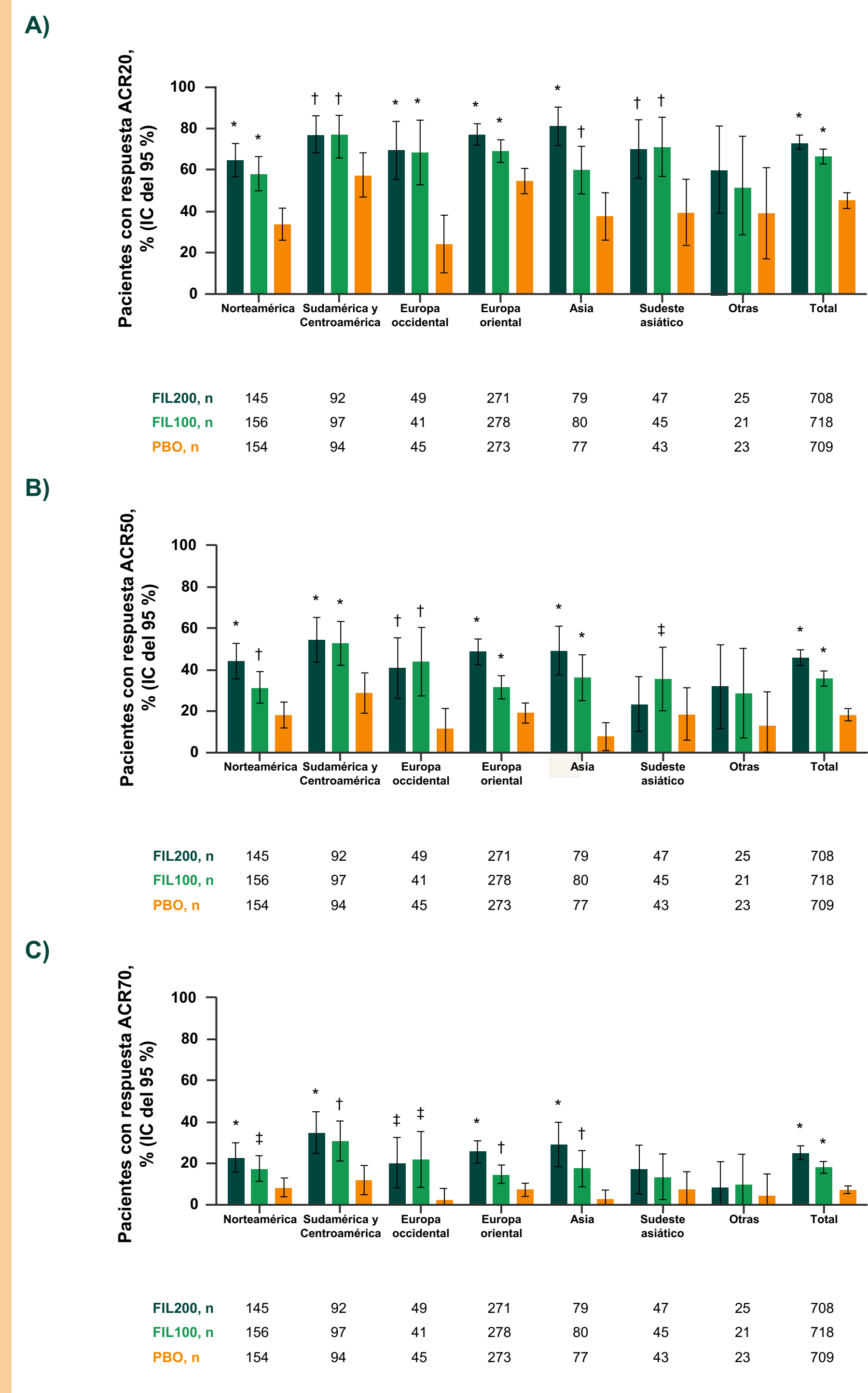
- Se trató de un análisis exploratorio a posteriori de pacientes que cumplieron los criterios de AR del ACR/EULAR de 2010.
- El análisis de la eficacia por subgrupos se basó en los datos agrupados de ensayos de fase 2 (NCT01888874) y 3 (NCT02889796, NCT02873936) controlados con placebo (PBO)<sup>1,3,4</sup>.
- En el ensayo de fase 2, en la semana 12, los pacientes tratados con placebo sin una mejoría  $\geq 20$  % de los recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas fueron reasignados a recibir FIL 100 mg una vez al día o 50 mg dos veces al día
- En los ensayos de fase 3, en la semana 14, los pacientes sin una mejoría  $\geq 20$  % de los recuentos de articulaciones inflamadas y dolorosas suspendieron el fármaco del estudio y recibieron el tratamiento habitual.
- La distribución de los pacientes en este análisis por subgrupos exploratorio según la región geográfica se describe en la (Figura 1).
- Los criterios de valoración binarios se analizaron mediante una regresión logística.
- El análisis por subgrupos de los criterios de valoración binarios basado en los datos agrupados incluyó las proporciones de pacientes que lograron:
  - Respuesta ACR20/50/70 en la semana 12.
  - Tasas de respuesta de DAS28(PCR) (Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con proteína C-reactiva)  $\leq 3,2$  y  $< 2,6$  en la semana 24.
  - Tasas de respuesta de CDAI (Puntuación de actividad clínica de la enfermedad)  $\leq 10$  y  $\leq 2,8$  en la semana 24.
  - Remisión booleana en la semana 24.
- La variación con respecto al momento basal de la puntuación HAQ-DI (Cuestionario de evaluación de la salud-Índice de discapacidad) se analizó con un modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas y los datos obtenidos durante el tratamiento.
- Con los datos omitidos correspondientes a los criterios de valoración binarios se utilizó una imputación de ausencia de respuesta (IAR).
- Los análisis fueron exploratorios, sin ajustes por multiplicidad.

**Figura 1. Distribución de los pacientes según la región geográfica\***



- Aparte de las diferencias en cuanto a raza, las características demográficas y de la enfermedad basales eran comparables entre las regiones geográficas.
- La proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en la semana 12 fue mayor con filgotinib 200 (FIL200) o 100 (FIL100) mg que con PBO ( $P < 0,01$ ) en todas las regiones, excepto en Otras (con el tamaño de muestra más bajo, n = 69), en la que ambas dosis de FIL se asociaron a proporciones numéricamente mayores de pacientes con respuesta ACR20 que PBO (Figura 2A).
- La proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR50 en la semana 12 fue mayor con FIL200 o FIL100 que con PBO ( $P < 0,05$ ) en todas las regiones, excepto sudeste (SE) asiático (únicamente con FIL100 se logró una respuesta ACR50 numéricamente mayor que con PBO) y Otras, en las que ambas dosis de FIL se asociaron a proporciones numéricamente mayores de pacientes con respuesta ACR50 que con PBO (Figura 2B).
- La proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR70 en la semana 12 fue mayor con FIL200 o FIL100 mg que con PBO ( $P < 0,05$ ) en todas las regiones, excepto SE asiático y Otras, en las que ambas dosis de FIL se asociaron a proporciones numéricamente mayores de pacientes con respuesta ACR70 que con PBO (Figura 2C).

**Figura 2. Proporciones de pacientes que lograron una respuesta A) ACR20, B) ACR50 y C) ACR70 en la semana 12 (PCA, IAR)**



Solo se incluyen los pacientes aleatorizados inicialmente a los grupos de tratamiento en cada estudio para la comparación de interés. El IC del 95 % de las tasas de respuesta se basó en un método de aproximación normal con corrección por continuidad. Los valores de P e IC del 95% se calcularon a partir de la regresión logística.

\* $P < 0,001$ , † $P < 0,01$ , ‡ $P < 0,05$ .

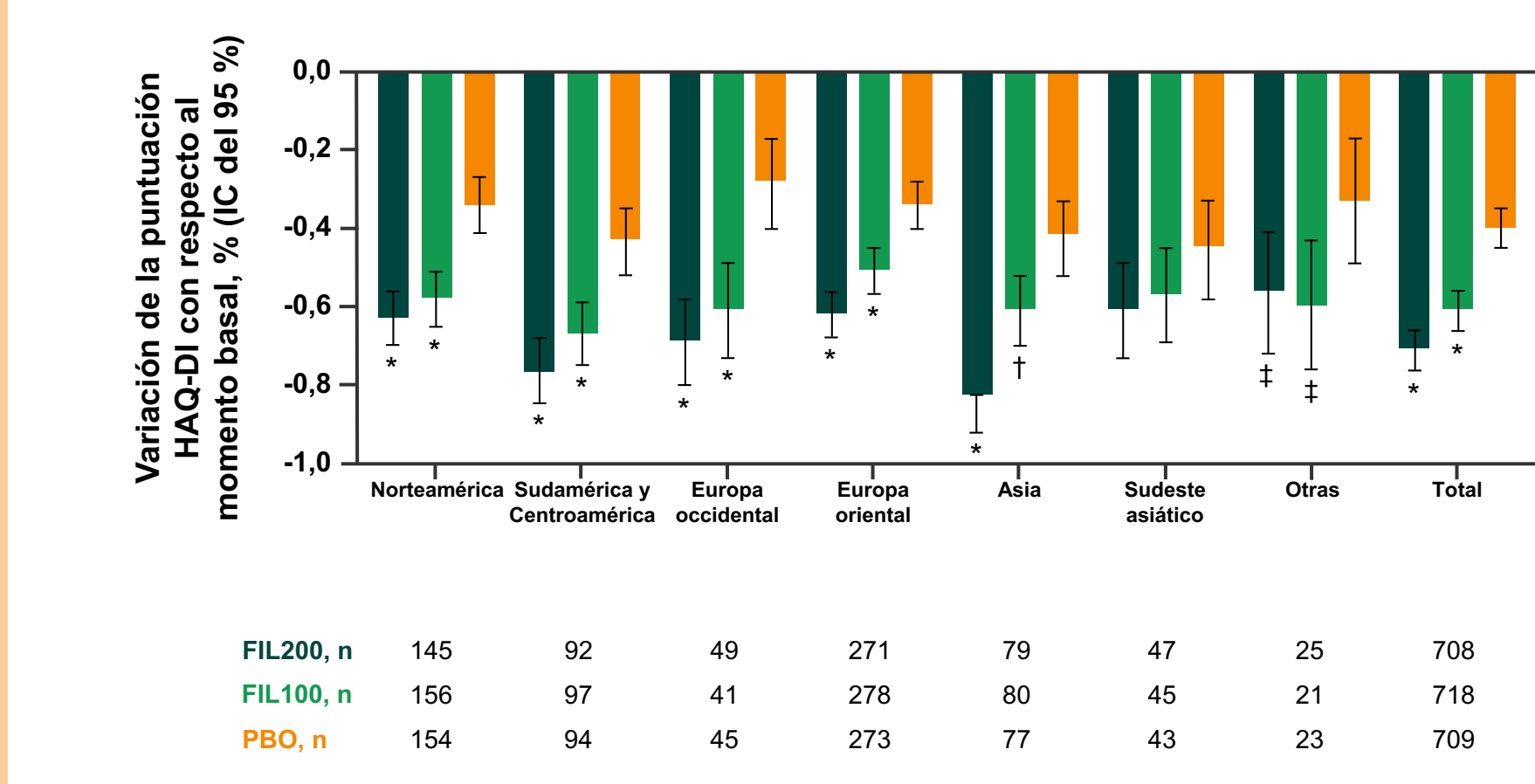
ACR20/50/70, mejoría del 20 %/50 %/70 % según el American College of Rheumatology; IC, intervalo de confianza; PCA, población completa de análisis; FIL, filgotinib; IAR, imputación de ausencia de respuesta; PBO, placebo.

## RESULTADOS

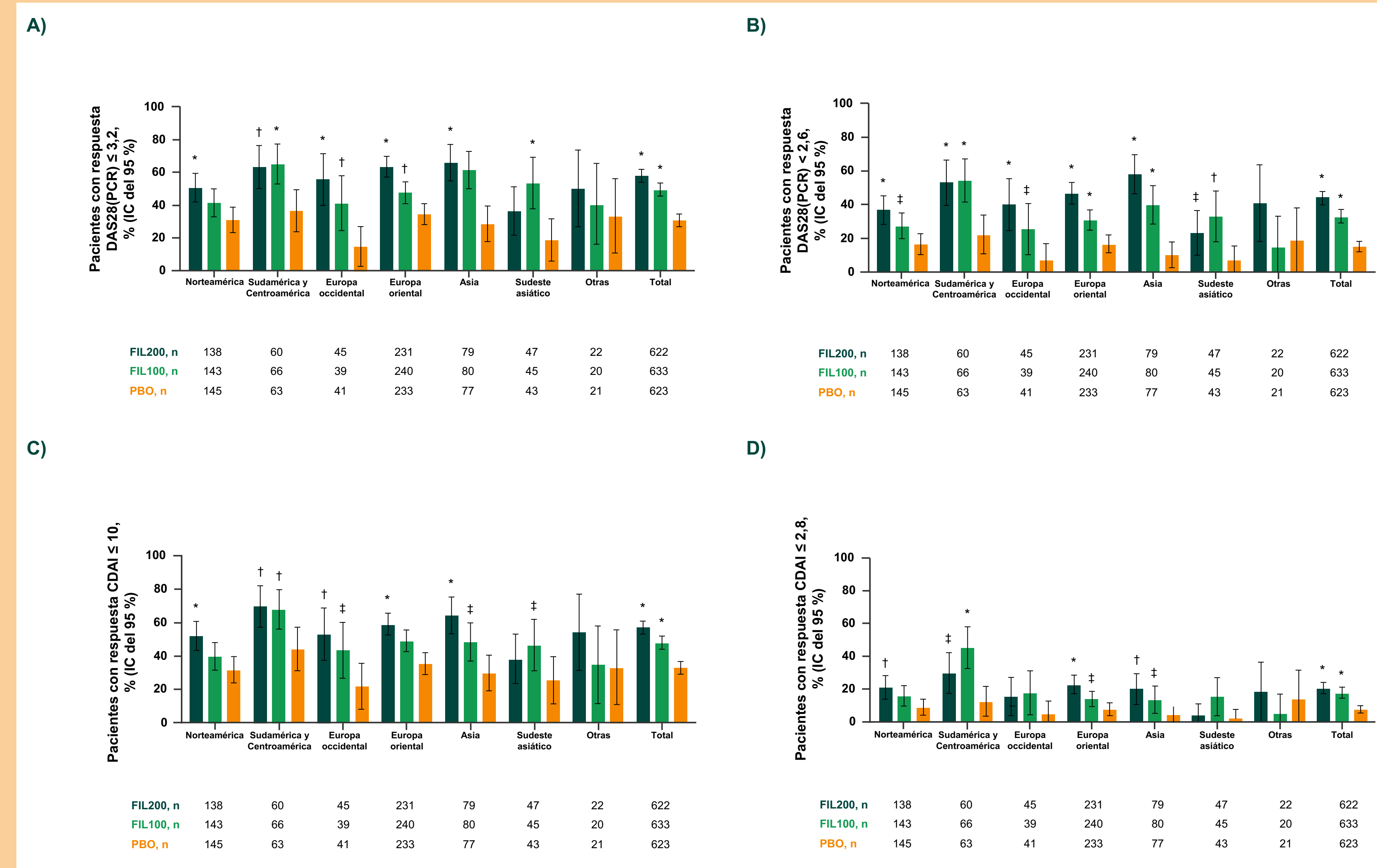
- En la semana 12, la reducción de la puntuación HAQ-DI fue mayor con FIL200 o FIL100 que con PBO ( $P < 0,05$ ) en todas las regiones, excepto SE asiático (Figura 3).
- En la semana 24, las proporciones de pacientes que lograron una respuesta DAS28(PCR)  $\leq 3,2$  fueron mayores con ambas dosis de FIL que con PBO ( $P < 0,01$ ) en Sudamérica y Centroamérica (S/C-amér.), Europa occidental (Eur. occ.) y Europa oriental (Eur. or.) y, como mínimo, numéricamente mayores en todas las demás regiones (Figura 4A).
- En la semana 24, las proporciones de pacientes que lograron una respuesta DAS28(PCR)  $< 2,6$  fueron mayores con ambas dosis de FIL que con PBO ( $P < 0,05$ ) en todas las regiones, excepto Otras, donde fue numéricamente mayor con PBO que con FIL100 (Figura 4B).
- En la semana 24, las proporciones de pacientes que lograron una respuesta CDAI  $\leq 10$  fueron mayores con ambas dosis de FIL que con PBO ( $P < 0,05$ ) en S/C-amér., Eur. occ. y Asia y, como mínimo, numéricamente mayores en todas las demás regiones (Figura 4C).
- En la semana 24, las proporciones de pacientes que lograron una respuesta CDAI  $\leq 2,8$  fueron numéricamente mayores con ambas dosis de FIL en todas las regiones, excepto Otras, en la que fue numéricamente mayor con PBO que con FIL100 (Figura 4D).

**Figura 3. Variación de la puntuación HAQ-DI entre el momento basal y la semana 12 (PCA, MMRM)**

Solo se incluyen los pacientes aleatorizados inicialmente a los grupos de tratamiento en cada estudio para la comparación de interés. En el modelo MMRM se incluyó el tratamiento, visita (como variable categórica), interacción entre tratamiento y visita, valor basal, factores de estratificación y estudio como efectos fijos y los sujetos como efecto aleatorio. La media MC, el IC del 95 % y los valores de P se facilitaron a partir del modelo MMRM. La figura muestra los pacientes según el tratamiento recibido. \* $P < 0,001$ , † $P < 0,01$ , ‡ $P < 0,05$ . MB, momento basal; IC, intervalo de confianza; PCA, población completa de análisis; FIL, filgotinib; HAQ-DI, Cuestionario de evaluación de la salud-Índice de discapacidad; MC, minimocuadrática; MMRM, modelo mixto para mediciones repetidas; PBO, placebo.



**Figura 4. A) DAS28(PCR)  $\leq 3,2$ , B) DAS28(PCR)  $< 2,6$ , C) CDAI  $\leq 10$  y D) CDAI  $\leq 2,8$  en la semana 24 (PCA, IAR)**



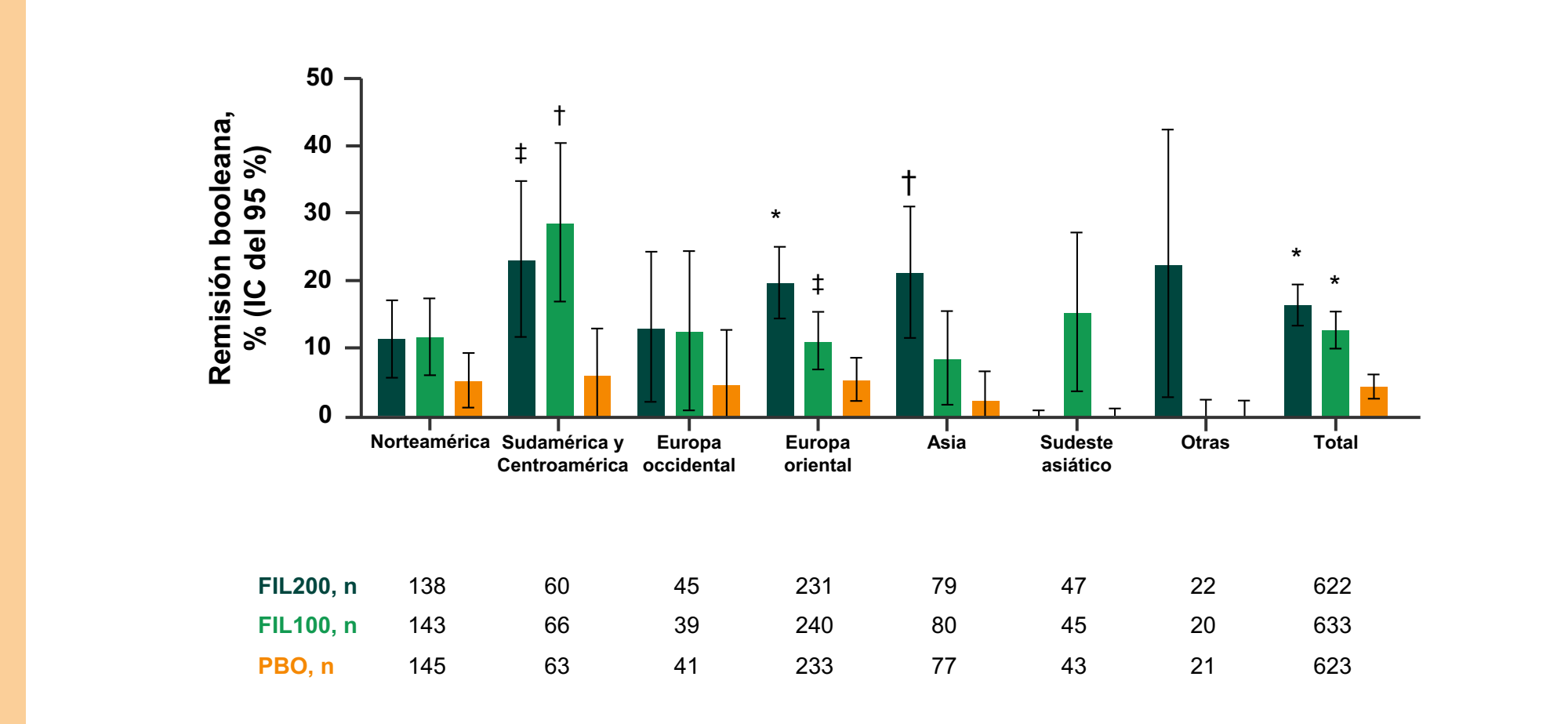
Solo se incluyen los pacientes aleatorizados inicialmente a los grupos de tratamiento en cada estudio para la comparación de interés. El IC del 95 % de las tasas de respuesta se basó en un método de aproximación normal con corrección por continuidad. Los valores de P e IC del 95 % se calcularon a partir de la regresión logística.

\* $P < 0,001$ , † $P < 0,01$ , ‡ $P < 0,05$ .

CDAI, Puntuación de actividad clínica de la enfermedad; IC, intervalo de confianza; DAS28(PCR), Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (proteína C-reactiva); PCA, población completa de análisis; FIL, filgotinib; IAR, imputación de ausencia de respuesta; PBO, placebo.

- En la semana 24, las tasas de respuesta de remisión booleana fueron mayores con ambas dosis de FIL que con PBO ( $P < 0,05$ ) en S/C-amér. y Eur. or. y numéricamente mayores en la mayoría de las demás regiones (Figura 5).

**Figura 5. Remisión booleana en la semana 24 (PCA, IAR)**



Solo se incluyen los pacientes aleatorizados inicialmente a los grupos de tratamiento en cada estudio para la comparación de interés. El IC del 95 % de la tasa de respuesta se basó en un método de aproximación normal con corrección por continuidad. Los valores de P e IC del 95 % se calcularon a partir de la regresión logística. \* $P < 0,001$ , † $P < 0,01$ , ‡ $P < 0,05$ . IC, intervalo de confianza; PCA, población completa de análisis; FIL, filgotinib; IAR, imputación de ausencia de respuesta; PBO, placebo.

## CONCLUSIONES

- La mayoría de los criterios de valoración evaluados en este análisis revelaron una eficacia numéricamente mayor de FIL que de PBO en casi todas las regiones, excepto en lo que respecta a DAS28(PCR)  $< 2,6$  y CDAI  $\leq 2,8$  en Otras, en la que PBO fue numéricamente mayor que FIL100.
- La magnitud de la diferencia entre FIL y PBO varió, al igual que la respuesta a PBO, que fue máxima en Eur. or. y S/C-amér.
- En general, FIL200 mostró una eficacia numéricamente mayor que FIL100 en la mayoría de las variables clínicas.
- Limitaciones: Este análisis fue de naturaleza exploratoria y no se especificó de antemano, el número de pacientes incluidos en algunos subgrupos fue pequeño y la aleatorización en los estudios no se estratificó en función de estas regiones geográficas.

## 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. OBP Jan 27, 2021.
- Genovese MC et al. JAMA. 2019;322:315–25.
- Westhovens R et al. Ann Rheum Dis. 2021;80:727–738.
- 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.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, en colaboración con Galapagos B.V., Mechelen, Bélgica. 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

**MB** declara haber recibido financiación para investigación y honorarios como consultor, conferenciante o personales de AbbVie, Eli Lilly y Co., Gilead Sciences, Inc., Merck-Serono, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi y UCB. **TM** ha recibido honorarios como conferenciante de Pfizer Japón, Nichi-Iko, Astellas, Meiji Seika, Bristol-Myers Squibb, AbbVie GK, Janssen, Chugai, Eisai y AYUMI. **BC** ha recibido subvenciones/financiación para investigación de Novartis, Pfizer y Roche-Chugai, actúa como consultor para AbbVie, Eli Lilly y Co., Gilead Sciences, Inc., Janssen, Pfizer, Roche-Chugai y Sanofi, y forma parte del equipo de conferenciante de BMS, Eli Lilly & Co., Gilead Sciences, Inc., MSD, Pfizer, Roche-Chugai y UCB. **AP, YT, ZY y JH** son empleados y accionistas de Gilead Sciences, Inc. **RB** es empleado y accionista de Galapagos, BV. **AGC** declara haber recibido subvenciones/financiación para investigación de Boehringer Ingelheim, Celltrion, Eli Lilly & Co., Galapagos NV, Gilead Sciences, Inc., Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB y YL Biologies, actúa como consultor para AbbVie, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly & Co., Gebro, Gilead Sciences, Inc., Hospira, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Rubio, Sandoz y Sanofi, y forma parte del equipo de conferenciante de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., Gebro, Janssen, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, Rubio, Sanofi y UCB.

