

Filgotinib

en artritis reumatoide

▼JYSELECA® (Gilead)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Filgotinib es un nuevo inmunosupresor activo por vía oral que actúa mediante la inhibición selectiva, reversible y competitiva con el ATP, de las cinasas Janus (JAK), preferentemente sobre las JAK-1/JAK-3, de manera que modula la respuesta inflamatoria e inmunitaria mediada por citocinas o factores de crecimiento. Estrechamente relacionado con otros inhibidores de JAK previamente comercializados en España (tofacitinib, baricitinib y upadacitinib), el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral –tanto en monoterapia como asociado a metotrexato– de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

Su eficacia ha sido adecuadamente contrastada en 3 ensayos clínicos pivotales de fase 3, controlados y doblemente ciegos, que han aleatorizado más de 3.400 pacientes, y en los que ha demostrado una superioridad estadísticamente significativa frente a placebo en pacientes con fracaso a FAME convencionales y/o biológicos, y también mayor que metotrexato (en pacientes *naïve* para su uso o con respuesta inadecuada a dicho FAME) y adalimumab (en pacientes con fracaso previo a metotrexato). Tanto en segunda como en tercera línea de tratamiento, y tanto en monoterapia como en combinación con FAME convencionales, la dosis de 200 mg/día de filgotinib permitió alcanzar a los 3 meses tasas de respuesta según criterios ACR20 del 66-77% (vs. 31-50% con los comparadores), lo que se traducía en un aumento notable de la proporción de pacientes en remisión clínica según la puntuación de DAS28-PCR (22-34% vs. 8-9%). Con una eficacia de inicio rápido (evidente desde la semana 2) y duradera (mantenida en períodos de 1 año e incluso creciente en tratamientos de hasta 4 años en

Fernández Moriano C. Filgotinib (Jyseleca®) en artritis reumatoide. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(449): 1328-1340

estudios de extensión), se confirmó el beneficio de su uso en todos los subgrupos de pacientes, que se completó con mejoras en variables secundarias como la progresión radiológica de la enfermedad, la función física de los pacientes o la calidad de vida.

Por otro lado, el perfil toxicológico del fármaco, similar en su uso en monoterapia y en combinación con FAME convencionales, es manejable clínicamente y concuerda con los riesgos ya conocidos de los fármacos inhibidores de las JAKs. Entre los eventos adversos asociados al tratamiento destacan por su frecuencia las infecciones –especialmente del tracto respiratorio superior y del tracto urinario–, y otras reacciones adversas como náuseas, mareos y ciertas alteraciones analíticas. La tasa de mortalidad no difiere sustancialmente de la de los comparadores activos empleados ni tampoco si se compara indirectamente con la de otros inhibidores de JAK. Así, el seguimiento que requieren los pacientes tratados con filgotinib es similar a las medidas de monitorización comunes en el abordaje de la AR.

No se dispone de comparaciones directas frente a otros tratamientos de los que podría ser una alternativa (con excepción de adalimumab) y la evidencia derivada de comparaciones indirectas, no concluyente, sugiere que filgotinib no es superior a otros fármacos de su grupo. En definitiva, a falta de conocer las consideraciones del IPT, se puede posicionar como una alternativa válida más dentro de los FAME sintéticos dirigidos, similar a los otros inhibidores de JAK autorizados, entre los cuales todavía no se puede establecer diferencias sustanciales, y sin aportar ninguna mejora aparente respecto a éstos. Los usos autorizados constituyen una 2^a o 3^a línea y no van a suponer una modificación de la temperatura estándar de la artritis reumatoide.

Aspectos fisiopatológicos

La **artritis reumatoide** (AR) es un ejemplo paradigmático de enfermedad autoinmune. Se trata de una enfermedad que se caracteriza por la **inflamación crónica de la membrana sinovial**, la cual conduce a la destrucción progresiva de las estructuras de las articulaciones (manos, pies, muñecas, rodillas, hombros, caderas y codos), pero que en su evolución puede –y suele– acompañarse de otras comorbilidades como enfermedad cardiovascular (hipertensión), insuficiencia renal, afecciones pulmonares y gastrointestinales, diabetes, infecciones, tumores y depresión.

La AR está difundida de manera uniforme por todo el mundo y **afecta a entre el 0,2 y el 1,2% de la población a escala mundial**. Es 2,5-3 veces más frecuente entre las mujeres que entre los hombres, con una incidencia anual de 36 casos nuevos/100.000 habitantes en mujeres y 14/100.000 en hombres, y se diagnostica mayoritariamente entre los 40 y los 55 años de edad (Fernández del Pozo *et al.*, 2018). Se estima que 5 de cada 1.000 personas padece AR en España, siendo la prevalencia mayor en áreas urbanas (0,6%) que en zonas rurales (0,25%). La incidencia anual en la población española se sitúa en 8,3 (7,5-9,2) nuevos diagnósticos por cada 100.000 adultos; en mujeres, se ha descrito una incidencia promedio de 11,3 casos/100.000 (rango 10-12,8) y en los varones de 5,2 casos/100.000 (4,3-6,3). Así pues, la AR representa un problema de salud relevante tanto para el propio paciente como para la sociedad y el Sistema Nacional de Salud, siendo responsable de hasta un 5% de los casos de incapacidad laboral.

Existen dos **formas clínicas** con diferentes niveles de gravedad. La más común, que afecta aproximadamente al 90% de pacientes, se caracteriza por síntomas leves que remiten fácilmente con los tratamientos antiinflamatorios convencionales. En más de la mitad de los casos el comienzo de la enfermedad pasa desapercibido, con síntomas

inespecíficos, como fiebre ligera, sensación de malestar, astenia, debilidad, pérdida de peso, y miastenia. Las típicas manifestaciones inflamatorias y dolorosas articulares aparecen en estos casos más tarde, y suelen afectar en primer lugar y de forma simétrica a las articulaciones de ambas manos. En unos 7 de cada 10 pacientes con la forma clínica mayoritaria estas manifestaciones son de carácter intermitente, con importantes remisiones parciales durante las cuales no suele ser necesario ningún tipo de tratamiento, o pueden darse casos de remisión espontánea tras un único brote, más frecuente durante el primer año tras el diagnóstico. Pero, por lo general, si se deja sin tratamiento la enfermedad tiende a la limitación funcional de las articulaciones afectadas con el paso del tiempo.

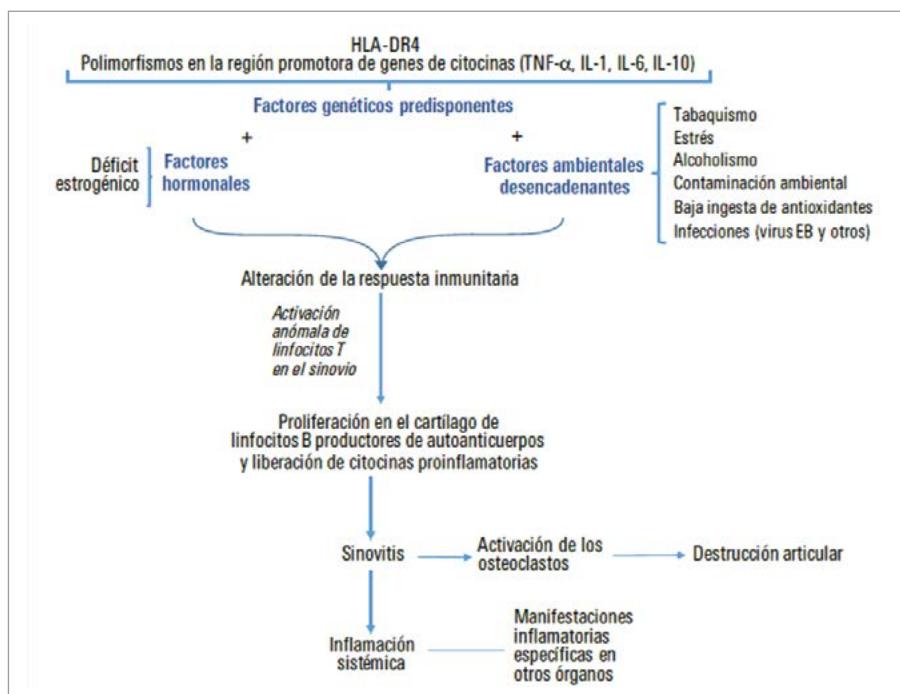
El restante 10% de pacientes sufre una forma más grave, con un patrón evolutivo muy agresivo, y pueden llegar a estar gravemente inhabilitados, sin ser capaces de realizar actividades cotidianas sencillas, como lavarse, limpiarse, vestirse o comer. Las articula-

ciones más frecuentemente afectadas (50-70%) son, en orden descendente, las de la mano y la muñeca, el pie, las rodillas, los hombros y las caderas y, en menor medida (20%), los codos.

En líneas generales, los pacientes con AR presentan, respecto a la población general, un exceso de mortalidad muy importante, asociada a comorbilidades como infecciones, morbilidad cardiovascular o enfermedad respiratoria. No obstante, como se verá más adelante, la mejora en el tratamiento de la AR, con estrategias de control estrecho y con fármacos biológicos, ha permitido disminuir la mortalidad de estos pacientes hasta alcanzar niveles comparables al resto de la población.

Desde el punto de vista de su **etiología**, la AR se basa en la activación anómala de procesos implicados en la respuestas defensivas inmunitaria e inflamatoria. Su **causa** se considera **multifactorial** (Figura 1), consecuencia de la acción de diversos factores externos sobre individuos genéticamente predisuestos, y puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes.

Figura 1. Resumen de las causas y fisiopatología de la artritis reumatoide. HLA: antígeno leucocitario humano; IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; virus EB: virus de Epstein-Barr.



La **membrana sinovial** es el tejido más específicamente afectado. En condiciones fisiológicas, esta membrana está formada por una delgada capa de tejido conectivo que limita la cavidad articular, ocupada por el líquido sinovial, y que envuelve la articulación a modo de manguito, prolongándose hasta el margen de la unión osteocartilaginosa. Presenta pequeños vasos y una capa celular limitante de la cavidad articular formada por macrófagos y fibroblastos, que en esta localización se denominan sinoviocitos. La pérdida de tolerancia a lo propio, característica de la AR, conduce a la activación anómala de los linfocitos T en el líquido sinovial, que van a inducir la activación y proliferación de linfocitos B productores de anticuerpos, en este caso autoanticuerpos, como el **factor reumatoide** (FR) o los anticuerpos frente al colágeno II, específicos del cartílago. Se produce además un desequilibrio en la producción de citocinas que favorecerá la inflamación y la neoangiogénesis.

La proliferación de linfocitos B en el cartílago y la liberación de citocinas proinflamatorias provocan inflamación y proliferación de las células sinoviales y angiogénesis, dando lugar a un tejido de granulación muy vascularizado denominado *pannus*. Si esta situación se cronifica, la membrana sinovial puede aumentar notablemente su tamaño, adquiriendo un comportamiento que podría considerarse casi neoplásico. La interacción entre antígenos y anticuerpos en el seno de la articulación provoca la alteración de la composición del fluido sinovial, que lo hace menos adecuado para cumplir su misión y más agresivo químicamente para el tejido que lo rodea. La liberación de IL-1 e IL-6, entre otras citocinas, induce la activación de los osteoclastos en el espacio articular, ocasionando pérdida ósea en los márgenes de la articulación (erosiones). Todo ello conduce a la **destrucción del cartílago, de los ligamentos y del hueso subcondral** (Figura 2). La evolución de la AR produce cambios sistémicos que implican a todos los compartimentos del sistema inmunitario, provocando manifestaciones inflamatorias específicas en otros órganos

y otras alteraciones consecuencia de la inflamación sistémica.

Salvo en los casos de remisión espontánea, la enfermedad no tiene curación. A falta de una terapia curativa eficaz, la reducción de la inflamación sinovial constituye el fin principal del tratamiento: todas las estrategias que consiguen la reducción de la sinovitis se asocian con una mejoría del dolor, el daño estructural y la capacidad funcional.

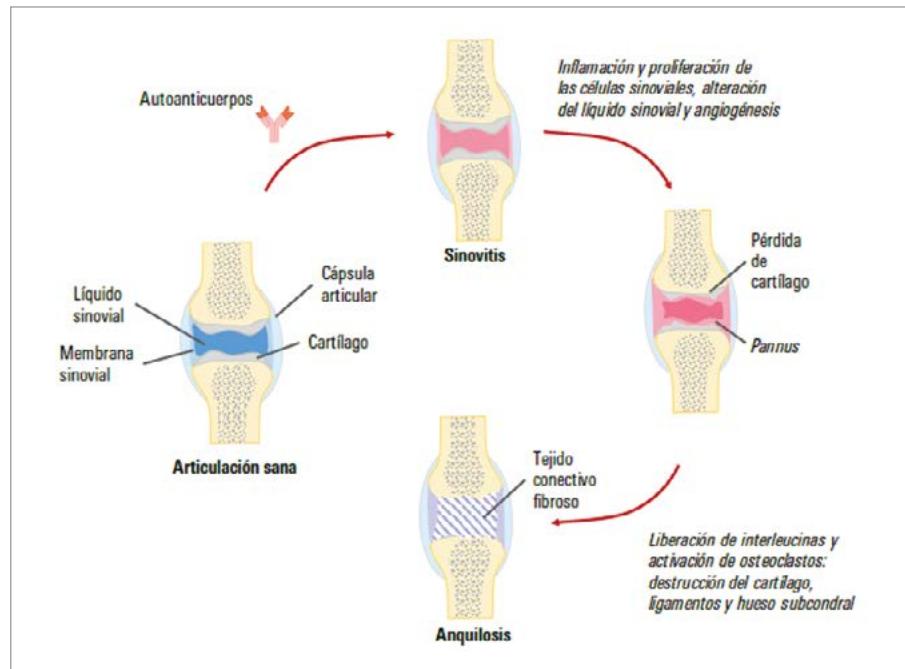
El tratamiento de la AR debe personalizarse en función de las particularidades del paciente al inicio del mismo y a lo largo de su seguimiento clínico. El abordaje terapéutico es, en general, complejo, implicando muchos aspectos de la vida del paciente; no obstante, la evolución ha sido notable en los últimos años, tanto en relación con las estrategias terapéuticas como con el tipo de fármacos empleados. Entre las medidas no farmacológicas, fundamentales para alcanzar los mejores resultados clínicos, pueden destacarse: la deshabituación tabáquica, modificaciones de la dieta (la dieta mediterránea puede resultar particularmente útil, y reduce el riesgo cardiovascular), la fisioterapia y el uso de dispositivos y adaptaciones ortopédicas, la práctica de ejercicio físico moderado y frecuente, o el uso de

ropa y calzado adecuados. Nos centraremos a continuación en la farmacoterapia, que debe dirigirse inicialmente al control de la sintomatología.

Los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) y los **corticosteroides**, con acción analgésica y antiinflamatoria, facilitan el control de los síntomas más inmediatos (dolor, inflamación, rigidez articular, etc.). Los AINEs no tienen efectos significativos sobre la evolución de la enfermedad, mientras que los corticosteroides, sí. En ambos casos, deben ajustarse a tratamientos a corto plazo.

La introducción de los **fármacos antirreumáticos sintéticos modificadores de la enfermedad** (FAMEs), especialmente el metotrexato, permitió plantear un abordaje eficaz más allá del tratamiento sintomático. A estos les siguieron los **fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad** (FAMEb, y sus biosimilares –FAMEbs–) y, más recientemente, los **fármacos antirreumáticos sintéticos dirigidos modificadores de la enfermedad** (FAMEsd). Asimismo, se dispone de medidas de consenso para valorar tanto la respuesta farmacológica en ensayos clínicos como la evolución de la enfermedad en la práctica clínica. Todo ello ha permitido a los especialis-

Figura 2. Evolución articular de la artritis reumatoide.



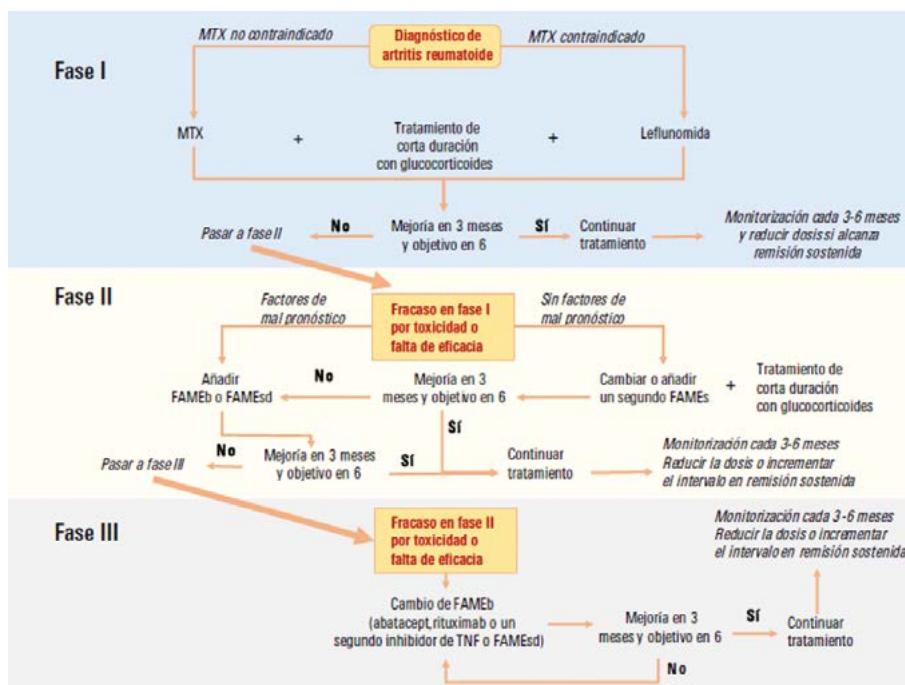
tas establecer diferentes algoritmos de tratamiento considerando la evidencia científica disponible (**Figura 3**).

En cualquier caso, el objetivo del tratamiento será siempre el de conseguir la remisión clínica de la enfermedad o, en su defecto, la mínima actividad posible con bajos niveles de progresión, para lo cual se debe abordar de forma precoz. Mientras la enfermedad se mantenga activa, conviene implementar una pauta de seguimiento que permita reorientar la estrategia terapéutica lo antes posible si no resultase eficaz. Así, se revisará inicialmente cada 1-3 meses, valorando la situación clínica de las articulaciones afectadas y estimando el valor de algún reactante de fase aguda. En 3 meses debe valorarse si se ha conseguido al menos una mejoría clínica del 50%, alcanzando el objetivo terapéutico en 6 meses. En caso contrario, se considerará tratamiento fallido y deberá plantearse una alternativa: modificación de dosis, vía de administración, cambio de fármaco o adición de uno nuevo. Una vez alcanzado el objetivo, se deberá valorar la situación del paciente cada 3-6 meses.

Por lo general, se recomienda iniciar el tratamiento con FAMEs convencionales tras el diagnóstico (no parece haber diferencia en el resultado si se asocian biológicos al tratamiento inicial). El **metotrexato** se considera el fármaco de referencia en el tratamiento de la AR¹: es eficaz tanto en monoterapia como combinado con otros, ya sean sintéticos o biológicos, y parece reducir, además, la comorbilidad y mortalidad asociadas a la AR. En los casos en que metotrexato está contraindicado, se recurrirá a otros FAMEs. La **leflunomida** (20 mg/día) se considera la primera opción como alternativa en caso de intolerancia o contraindicación a metotrexato. La **sulfasalazina** no tiene apenas uso en nuestro país (de hecho, no está autorizada con esta indicación,

Figura 3. Algoritmo terapéutico en la artritis reumatoide. Modificado de (Smolen et al., 2017).

FAMEb: fármaco antirreumático biológico modificador de la enfermedad; FAMEs: fármaco antirreumático sintético modificador de la enfermedad; FAMEsd: fármaco antirreumático sintético dirigido modificador de la enfermedad; MTX: metotrexato; TNF: factor de necrosis tumoral.



sino en colitis ulcerosa y en enfermedad de Crohn).

La **administración concomitante a corto plazo de glucocorticoides** (que también retrasan la progresión del daño estructural), generalmente a dosis bajas por vía oral ($\leq 7,5$ mg/día de prednisona o equivalente), se plantea al inicio del tratamiento o ante un cambio de FAMEs, potenciando su acción hasta que estos alcancen su efecto máximo; la combinación muestra mejores resultados que la asociación con otros FAMEs o FAMEb, en términos de seguridad y eficacia. Una vez conseguido un efecto máximo, se lleva a cabo una reducción progresiva de la dosis de corticoide hasta su retirada, habitualmente a los 3 meses. En fases de alta actividad inflamatoria, si es necesario tratar manifestaciones extraarticulares graves (vasculitis, neumonitis intersticial) o en presencia de toxicidad grave debida al tratamiento farmacológico (anemia aplásica, dermatitis exfoliativa), pueden emplearse dosis altas tanto

por vía oral como parenteral en forma de pulsos. El tratamiento intraarticular con preparados de acción prolongada se utiliza cuando la actividad se limita a unas pocas articulaciones o hay síntomas inflamatorios o limitación importante en alguna de ellas, proporcionado una elevada eficacia con muy pocos efectos secundarios cuando las inyecciones se distancian 3 o 4 meses en la misma articulación.

Los fármacos antimaláricos, **cloroquina** (155 mg/día, máximo de 2 años) y fundamentalmente **hidroxicloroquina** (400-600 mg/día), se consideran seguros y eficaces en casos leves con escaso componente inflamatorio. Aunque se han empleado en monoterapia en pacientes con AR leve (poliartritis de inicio sin diagnóstico definido), su uso se limita en la práctica actual a la terapia combinada con metotrexato y sulfasalazina.

Si el paciente presenta factores pronósticos negativos (elevado número de

1 El metotrexato se utiliza en forma de escalada rápida, administrado una vez a la semana, para alcanzar la dosis óptima en 8-16 semanas (se considera que la dosis mínima eficaz es de 15 mg/semana y puede llegar a 25-30 mg/semana). A las 24 h puede administrarse ácido fólico, que reduce la hepatotoxicidad del metotrexato. Hasta 20 mg puede administrarse por vía oral, pero para dosis superiores es preferible la parenteral, ya que su biodisponibilidad oral disminuye al aumentar la dosis.

articulaciones inflamadas, niveles altos de reactantes de fase aguda, etc.), y la primera fase de tratamiento no ha resultado eficaz o tolerable, se recomienda añadir un **FAMEb inhibidor de TNF α** (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o biosimilares aprobados de estos fármacos), un **inhibidor de la señal coestimuladora de linfocitos T** (abatacept), un **bloqueante de IL-6** (tocilizumab, sarilumab) o de IL-1 (anakinra) o bien un anticuerpo **anti-CD20** (rituximab, que induce la apoptosis de los linfocitos). Sobre la base de la amplia experiencia de uso, se sigue dando prioridad en nuestro país y otros de nuestro entorno al uso de fármacos anti-TNF frente a otras opciones en pacientes con insuficiente respuesta a FAME convencionales.

En la última década, se han aprobado tres **inhibidores de las JAK o Janus cinasas**, como baricitinib (inhibidor de JAK-1 y JAK-2), tofacitinib (inhibidor de JAK-1 y JAK-3) y, más recientemente, upadacitinib (inhibidor de JAK-1 y JAK-

1/3), que se incorporaron al grupo de los **fármacos antirreumáticos sintéticos dirigidos modificadores de la enfermedad** (FAMEs), abriendo una nueva estrategia en el tratamiento de la AR. Se trata de fármacos de síntesis, de administración oral, que presentan menos efectos adversos que los FAMEs convencionales e igualan o incluso superan en algunos parámetros de eficacia tanto a éstos como a algunos FAME biológicos como adalimumab, quizás el más empleado. No obstante, a pesar de los recientes avances en este campo terapéutico, hay aún pacientes que no toleran o no responden a las opciones disponibles, en quienes se reconoce la existencia de una necesidad médica no cubierta.

En líneas generales, se asumen que, si fracasa el tratamiento con un FAMEb o FAMEs, debe considerarse el tratamiento con otro. En pacientes que no pueden ser tratados con FAMEs, los inhibidores de IL y los FAMEs pueden suponer una buena opción. En nuestro

país, los agentes anti-TNF, así como los antagonistas de IL (anakinra y tocilizumab) y los inhibidores de JAK (baricitinib, tofacitinib y upadacitinib), están oficialmente indicados como primer tratamiento –en monoterapia o combinación con metotrexato– en pacientes con fracaso de FAMEs, mientras que abatacept y rituximab están aprobados tras fracaso de un anti-TNF unido al tratamiento con FAMEs, principalmente el metotrexato. Los inhibidores de JAK también pueden ser utilizados en caso de fracaso del tratamiento con los anteriores. Salvo intolerancia o efectos secundarios, en casos moderados-graves debe combinarse un FAME (sobre todo metotrexato) junto con estos fármacos, pues mejora la actividad clínica y el deterioro radiológico. Hay que subrayar, por último, que la combinación de agentes biológicos entre sí no se recomienda, porque no aporta mayor eficacia al control de la AR e incrementa el riesgo de desarrollar acontecimientos adversos, especialmente infecciones.

Acción y mecanismo

Filgotinib es un nuevo agente inmunosupresor que actúa específicamente mediante la inhibición selectiva, reversible y competitiva con el ATP, de las cinasas Janus o JAK; según se ha demostrado en ensayos con células humanas, inhibe preferentemente la señalización mediada por JAK-1/JAK-3, con una selectividad funcional sobre los receptores de citocinas que transmiten las señales a través de pares de JAK-2 o JAK-2/TYK-2. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), pudiendo ser empleado en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Las cinasas Janus (JAK) forman una familia de enzimas intracelulares que es-

tán asociadas a receptores de citocinas y transmiten las señales –a través de su dominio tirosina cinasa citoplasmático– derivadas de las interacciones de dichas citocinas o de factores de crecimiento sobre sus receptores de la membrana celular; así, están implicadas en una amplia variedad de procesos celulares tales como: las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. En general, la activación de las JAK se relaciona con la expresión de factores de supervivencia celular y aumenta la producción adicional de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y otras moléculas que facilitan el tráfico leucocitario y la proliferación celular, contribuyendo al proceso inflamatorio.

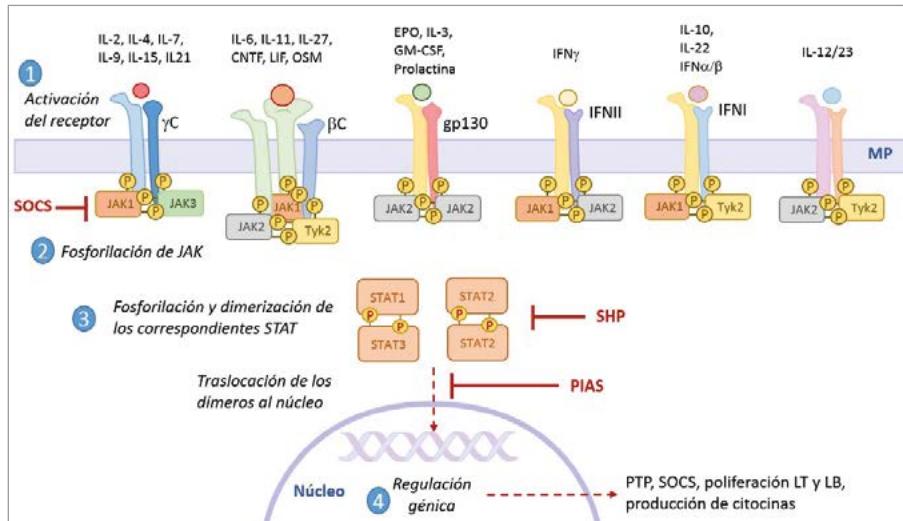
Hasta ahora se han identificado 4 miembros de la familia –JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TYK-2–, los cuales se expresan prácticamente en cualquier tipo de célula (excepto JAK-3, restringido a

células hematopoyéticas): JAK-1 es importante en las señales de las citocinas inflamatorias, mientras que JAK-2 es importante para la maduración de los hematíes (mediadora en la mielopoyesis) y las señales de JAK-3 desempeñan su papel en el control de la homeostasis inmunitaria y la función de los linfocitos (linfopoyesis). Cada combinación de JAK y/o TYK es modulada por estímulos específicos y ejerce una función diferente sobre la señalización celular: los dímeros JAK-1/JAK-3, JAK-1/TYK-2, JAK-1/JAK-2 y JAK-2/TYK ejercen diferentes funciones propias de la inmunidad innata y adaptativa (JAK1/3 media las señales desencadenadas por IL-2, IL-4 e IL-15; JAK1/2, las inducidas por la IL-6; y JAK1/TYK2, las de interferones de tipo I), mientras que otros –como el dímero JAK-2/JAK-2– regulan la maduración y la diferenciación de los linajes hematopoyéticos.

La fosforilación de las JAK/TYK induce a su vez la fosforilación de los factores activadores de la transcripción (*signal transducers and activators of transcription*; STAT), que se encuentran más abajo en la cascada de señalización; éstos, al ser fosforilados por JAK, se dimerizan y translocan al núcleo, donde se unen a los genes diana, aumentando o reprimiendo la transcripción génica y la función celular. La existencia de mutaciones en estas enzimas o de fallos en la señalización se han asociado con el desarrollo de trastornos mieloproliferativos, autoinmunes e inflamatorios, incluyendo la artritis reumatoide; de igual modo, determinados genes de receptores, citocinas y enzimas asociadas a JAK/TYK se han relacionado con la susceptibilidad a desarrollar alergia. Esta vía de señalización se ve regulada por diversas proteínas, como las *suppressors of cytokine signalling* (SOCS), *protein inhibitor of activated STAT* (PIAS) y/o las tirosinas-fosfatases SHP-1 y 2, que bloquean la unión de las STAT al ADN; asimismo, regula y es regulada por otras vías de señalización, como las mediadas por las cinasas PI3 (PI3K) y MAP (MAPK), y el NF- κ B (**Figura 4**).

En la artritis reumatoide se produce una sobreproducción de citocinas proinflamatorias², tales como IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23 y TNF- α . Por ello y por todo lo anterior, se comprende de que los inhibidores de JAK (incluido filgotinib), por impedir la fosforilación y activación de STATs, sean de interés terapéutico en esta patología y en otros trastornos inflamatorios inmunomedios. Sin embargo, las JAK no actúan como transductoras de la señal del TNF- α , por lo que los inhibidores de las JAK actúan a través de rutas bioquímicas diferentes de las que emplean los FAME biológicos anti-TNF α .

Figura 4. Tipos de receptores para citocinas y activación de la vía de señalización JAK-STAT. γ C: cadena gamma común; CNTF: factor neurotrófico ciliar; EPO: eritropoyetina; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos; IFN: interferón; Ig: immunoglobulina; IL: interleucina; JAK: cinasa Janus; LIF: factor inhibidor de leucemia; NK: células natural killer; OSM: oncostatina M; P: fosfato; STAT: transductor de señal y activador de la transcripción; TyK: tirosina cinasa; SOCS: supresores de la señalización de citocinas; SHP: tirosina fosfatases; PIAS: inhibidor de los STAT activados.



Los resultados de estudios *in vitro* apuntan a que filgotinib es un inhibidor competitivo con ATP y reversible que inhibe JAK-1 y JAK-2 con un nivel similar de potencia, mayor en el caso de JAK-1 (IC_{50} de 10-53 nM y 28-29 nM, respectivamente), siendo esa inhibición > 5 veces superior a la mostrada frente a los complejos de JAK-3 (IC_{50} de 311-806 nM) y TYK-2 (IC_{50} de 116-177 nM); a pesar de la menor actividad inhibitoria sobre JAK-3/TYK-2, los valores de IC_{50} están dentro de las concentraciones consideradas relevantes clínicamente ($C_{máx} \approx 6 \mu\text{M}$ o 6.000 nM). Por su parte, el metabolito primario del fármaco, GS-829845, mostró una actividad inhibitoria aproximadamente 10 veces menor que filgotinib en ensayos *in vitro* (IC_{50} entre 500-600 nM para JAK-1 y JAK-2, de > 3.606 nM para JAK-3 y de > 2.996 nM para TYK-2), aunque los resultados en un modelo *in vivo* (ratas) han sugerido que el efecto farmacodinámico general es debido predominantemente al metabolito (AEMPS, 2021).

Además, filgotinib se mostró capaz de inhibir de forma dosis-dependiente la fosforilación de STAT1 y STAT3 inducidas por IL-6 a través de JAK-1/-2 en sangre total de sujetos sanos (no de STAT5), si bien presentó una menor capacidad que otros inhibidores de JAK comercializados (baricitinib, tofacitinib y upadacitinib), mostrando valores de IC_{50} más de 10 veces mayores que éstos (y > de 100 veces en el caso de su metabolito), lo cual corrabora que la $C_{máx}$ observada en el estado estacionario con su uso clínico (2,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$) es aproximadamente 60 veces mayor que para upadacitinib (~40 ng/ml) (EMA, 2020). El tratamiento con filgotinib se asoció con reducciones en los niveles medios de proteína C reactiva en suero a partir de las 2 semanas después de iniciar el tratamiento con filgotinib, y se mantuvieron hasta las 24 semanas de tratamiento.

2 En líneas generales, la IL-2 se asocia con la proliferación de linfocitos T, muerte celular inducida por antígenos y estimulación de la actividad citolítica de células NK. La IL-4, con la proliferación de linfocitos B y diferenciación de los Th₂, cambio de tipo clase inmunoglobulinas. La IL-7, con el desarrollo de linfocitos B y T. La IL-9 actúa como factor de crecimiento de mastocitos y de linfocitos T de respuesta tardía. La IL-15 está implicada en el desarrollo de células NK y la homeostasis de CD8 en linfocitos T. Y la IL-21, en la producción de inmunoglobulinas, la proliferación y activación de células NK, y la proliferación de linfocitos T y B.

Aspectos moleculares

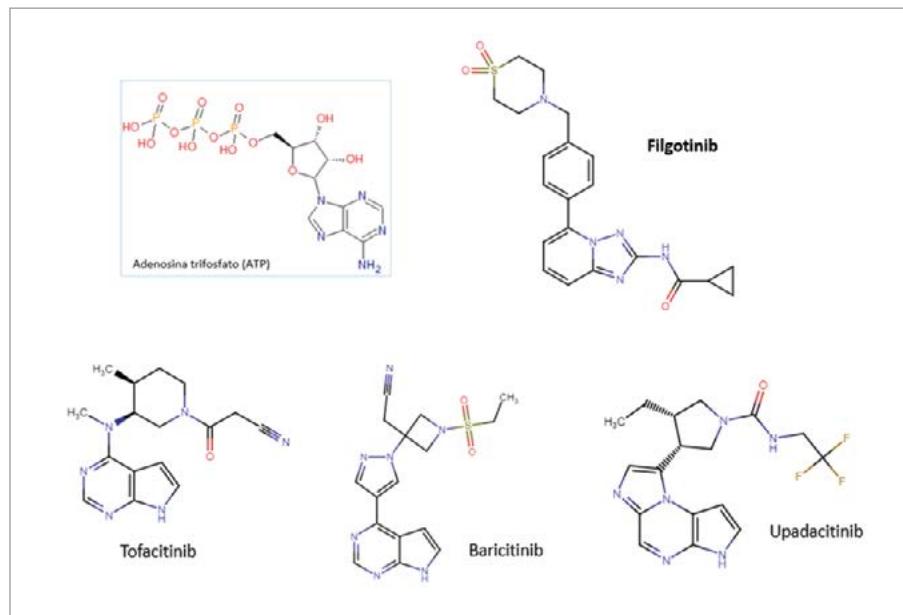
El nombre químico de filgotinib, que se incluye en el medicamento en su forma de maleato, es N-(5-[4-[(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il)-metil]fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-ciclopropan-carboxamida-(2Z)-but-2-enedioato, que se corresponde con una fórmula molecular $C_{21}H_{23}N_5O_3S \cdot C_4H_4O_4$ y un peso molecular relativo de 541,6 g/mol. Se presenta como un sólido cristalino ligeramente higroscópico, de color blanco o blanquecino. La molécula, de carácter aquiral y para la cual solo se ha identificado un polimorfismo, presenta 3 átomos de nitrógeno ionizables que le aportan una solubilidad en medio acuoso dependiente de pH (ligeramente soluble a pH= 2 y prácticamente insoluble a pH= 5-7).

Filgotinib está estrechamente relacionado farmacológicamente con baricitinib (inhibidor reversible y selectivo de JAK-1 y JAK-2), tofacitinib (inhibidor reversible y selectivo de JAK-1, -2 y -3, y en menor medida de TYK-2) y upadacitinib (inhibidor reversible y selectivo de JAK-1 y JAK-1/3), pero se aleja ligeramente de ellos desde el punto de vista estructural por carecer del núcleo

derivado de pirrol que caracteriza a los anteriores; presenta, en cambio, un núcleo derivado de triazopiridina. No obstante, como miembro de la amplia serie de inhibidores de proteína cinasas, los cuales son el resultado de la optimización funcional mediante modelización molecular a partir de una serie de 2-fenilaminopirimidinas (de donde surgió

el imatinib, cabeza de serie del grupo), mantiene la característica principal de este tipo de compuestos: una familiaridad química –en mayor o menor grado– con la molécula de ATP (o, en su caso, con la de GTP, como sucede en las cinasas MAPK), con la que compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente (Figura 5).

Figura 5. Estructuras químicas de los inhibidores de JAK disponibles para el tratamiento de artritis reumatoide en España.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad de filgotinib por vía oral en la indicación y dosis autorizadas han sido adecuadamente contrastadas mediante tres amplios ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos y multinacionales, doblemente ciegos, controlados y aleatorizados, desarrollados en pacientes adultos con confirmación diagnóstica de artritis reumatoide activa de severidad moderada-grave y

factores de pronóstico pobre. Los estudios difirieron básicamente en el perfil de los pacientes (según los tratamientos previos recibidos), la duración y los comparadores empleados.

El primero de ellos (FINCH-1), que tuvo una duración de 52 semanas, incluyó a 1.755 pacientes refractarios o intolerantes a un tratamiento previo con

metotrexato, quienes recibieron bien filgotinib por vía oral (como 2^a línea), adalimumab por vía subcutánea o bien placebo de forma complementaria al tratamiento con metotrexato de base. Su variable principal de eficacia fue la respuesta ACR20⁵ a la semana 12, permitiéndose posteriormente (a la semana 24) que los pacientes asignados a placebo fueran realeatorizados para

5 La puntuación ACR (American College of Rheumatology) es el criterio de eficacia de respuesta clínica más relevante en la artritis reumatoide. Se trata de un cuestionario que permite la valoración de varios componentes: nº de articulaciones dolorosas ("con sensibilidad") e inflamadas, valoración global del dolor y de la actividad de la enfermedad por el propio paciente, valoración de la actividad de la enfermedad por el reumatólogo y valoración de la funcionalidad física por el paciente y el reumatólogo. Las definiciones de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 corresponden, respectivamente, a mejorías –respecto al estado basal– de 20%, el 50% y el 70% en los índices de articulaciones dolorosas e inflamadas, así como en ≥ 3 de los otros 5 índices del cuestionario.

recibir hasta el final del estudio una de las dos dosis de filgotinib. Con la misma variable principal, el estudio FINCH-2 duró 24 semanas y enroló a 448 pacientes que habían respondido de forma inadecuada o eran intolerantes a al menos un FAME biológico, quienes fueron asignados al azar a recibir una de las dos dosis de filgotinib (como 3^a línea) o un placebo equivalente, manteniendo también un tratamiento estable de un FAME sintético convencional (metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina o leflunomida). Por su parte, el último de los estudios pivotales (FINCH-3) aleatorizó específicamente a 1.249 pacientes naïve para metotrexato a recibir filgotinib, con o sin metotrexato semanal, o placebo durante un periodo de 52 semanas; el

objetivo primario fue también la tasa de respuesta ACR20, pero ahora a la semana 24.

Los principales resultados de eficacia de los tres estudios se reflejan en la **Tabla 1**. En líneas generales, la tasa de respuesta según ACR20 fue superior para filgotinib frente a placebo o al comparador activo metotrexato ya desde la semana 2; esa superioridad, que se mantuvo durante al menos 1 año, se verificó –con significación estadística– en todos los componentes individuales de la ACR, incluyendo el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, la evaluación global del paciente y del médico, el índice de discapacidad (HAQ-DI), la evaluación del dolor y la PCR de alta sensibilidad.

Además, se observó que una proporción mayor de pacientes tratados con el nuevo fármaco más un FAME sintético convencional (metotrexato u otro) alcanzaba una actividad clínica baja y/o remisión de la patología –definidas, respectivamente, por DAS28-PCR⁴ ≤ 3,2 y DAS28-PCR < 2,6– en las semanas 12 y 24 en comparación con metotrexato o placebo; los resultados de la escala abreviada de actividad clínica CDAI⁵ –no mostrados en la tabla– estuvieron en línea y confirmaron los anteriores. El tratamiento con filgotinib a la dosis recomendada de 200 mg/día también fue no-inferior a adalimumab en el estudio FINCH-1.

ESTUDIO	FINCH-1	FINCH-2	FINCH-3
Tipos de pacientes	Pacientes con respuesta inadecuada al FAME convencional metotrexato	Pacientes con respuesta inadecuada a al menos 1 FAME biológico	Pacientes naïve a metotrexato
Nº pacientes aleatorizados	1.755	448	1.249
Aleatorización	3:3:2:3	1:1:1	2:1:1:2
Tratamientos comparados	- Filgotinib 200 mg/24 h (n= 475) - Filgotinib 100 mg/24 h (n= 480) - Adalimumab 40 mg/2 semanas (n= 325) - Placebo (n= 475) (tratamiento concomitante con metotrexato)	- Filgotinib 200 mg/24 h (n= 147) - Filgotinib 100 mg/24 h (n= 153) - Placebo (n= 148) (tratamiento concomitante con un FAMEs convencional: metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina o leflunomida)	- Filgotinib 200 mg/24 h + metotrexato ≤ 20 mg/semana (n= 416) - Filgotinib 100 mg/24 h + metotrexato ≤ 20 mg/semana (n= 207) - Filgotinib 200 mg/24 h (n= 210) - Metotrexato ≤ 20 mg/semana (n= 416) (se permitió el uso concomitante de hidroxicloroquina)
Duración estudio	52 semanas	24 semanas	52 semanas
ACR20 – Proporción de pacientes			
Semana 12	Filgotinib 200: 77% Filgotinib 100: 70% Adalimumab: 71% Placebo: 50%	Filgotinib 200: 66% Filgotinib 100: 58% Placebo: 31%	Filgotinib 200 + metotrexato: 77% Filgotinib 100 + metotrexato: 72% Filgotinib 200: 71% Metotrexato: 59%
Semana 24	Filgotinib 200: 78% Filgotinib 100: 78% Adalimumab: 74% Placebo: 59%	Filgotinib 200: 69% Filgotinib 100: 55% Placebo: 34%	Filgotinib 200 + metotrexato: 81% Filgotinib 100 + metotrexato: 80% Filgotinib 200: 78% (n.s.) Metotrexato: 71%
Semana 52	Filgotinib 200: 78% Filgotinib 100: 76% Adalimumab: 74% Placebo: -	-	Filgotinib 200 + metotrexato: 75% Filgotinib 100 + metotrexato: 73% Filgotinib 200: 75% Metotrexato: 62%

Continúa en la página siguiente →

4 El índice **DAS-28** (Disease Activity Score) considera 4 variables: el recuento de la inflamación y el dolor en 28 articulaciones, la velocidad de sedimentación globular o la concentración de PCR (si se incluye esta última variable se denomina **DAS28-PCR**), el recuento de articulaciones tumefactas, y la valoración global del paciente de su propio estado de salud. Se considera que la enfermedad está en remisión si la puntuación es < 2,5, de baja actividad entre 2,5-3,1, moderada de 3,2-5,1, y grave si > 5,1 puntos.

5 El índice **CDAI** (Clinical Disease Activity Index) es una variante simplificada del DAS-28 que consiste en la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento de 0 a 28) y la valoración global de actividad de la enfermedad por el médico y el paciente (escala visual analógica –EVA–, de 0-10), pero no incluye el valor de PCR, de modo que se puede utilizar sin analítica adicional y es más fácil de usar en la práctica diaria. El rango de valores es de 0 a 76; por debajo de 2,8 puntos se considera que la enfermedad está en remisión, hasta 10 es de baja actividad, de 10 a 22 es moderada, y > 22 es AR de alta actividad.

ESTUDIO	FINCH-1	FINCH-2	FINCH-3
ACR50 – Proporción de pacientes			
Semana 12	Filgotinib 200: 47% Filgotinib 100: 36% Adalimumab: 35% Placebo: 20%	Filgotinib 200: 43% Filgotinib 100: 32% Placebo: 15%	Filgotinib 200 + metotrexato: 53% Filgotinib 100 + metotrexato: 44% Filgotinib 200: 46% Metotrexato: 28%
Semana 24	Filgotinib 200: 58% Filgotinib 100: 53% Adalimumab: 52% Placebo: 33%	Filgotinib 200: 46% Filgotinib 100: 35% Placebo: 19%	Filgotinib 200 + metotrexato: 62% Filgotinib 100 + metotrexato: 57% Filgotinib 200: 58% Metotrexato: 46%
Semana 52	Filgotinib 200: 62% Filgotinib 100: 59% Adalimumab: 59% Placebo: -	-	Filgotinib 200 + metotrexato: 62% Filgotinib 100 + metotrexato: 59% Filgotinib 200: 61% Metotrexato: 48%
ACR70 – Proporción de pacientes			
Semana 12	Filgotinib 200: 26% Filgotinib 100: 19% Adalimumab: 14% Placebo: 7%	Filgotinib 200: 22% Filgotinib 100: 14% Placebo: 7%	Filgotinib 200 + metotrexato: 33% Filgotinib 100 + metotrexato: 27% Filgotinib 200: 29% Metotrexato: 13%
Semana 24	Filgotinib 200: 36% Filgotinib 100: 30% Adalimumab: 30% Placebo: 15%	Filgotinib 200: 32% Filgotinib 100: 20% Placebo: 8%	Filgotinib 200 + metotrexato: 44% Filgotinib 100 + metotrexato: 40% Filgotinib 200: 40% Metotrexato: 26%
Semana 52	Filgotinib 200: 44% Filgotinib 100: 38% Adalimumab: 39% Placebo: -	-	Filgotinib 200 + metotrexato: 48% Filgotinib 100 + metotrexato: 40% Filgotinib 200: 45% Metotrexato: 30%
Actividad baja de la AR - Proporción de pacientes con DAS28-PCR ≤ 3,2			
Semana 12	Filgotinib 200: 50% Filgotinib 100: 39% Adalimumab: 43% Placebo: 23%	Filgotinib 200: 41% Filgotinib 100: 37% Placebo: 16%	Filgotinib 200 + metotrexato: 56% Filgotinib 100 + metotrexato: 50% Filgotinib 200: 48% Metotrexato: 29%
Semana 24	Filgotinib 200: 61% Filgotinib 100: 53% Adalimumab: 50% Placebo: 34%	Filgotinib 200: 48% Filgotinib 100: 38% Placebo: 21%	Filgotinib 200 + metotrexato: 69% Filgotinib 100 + metotrexato: 63% Filgotinib 200: 60% Metotrexato: 46%
Semana 52	Filgotinib 200: 60% Filgotinib 100: 59% Adalimumab: 59% Placebo: -	-	Filgotinib 200 + metotrexato: 40% Filgotinib 100 + metotrexato: 32% Filgotinib 200: 30% Metotrexato: 17%
Remisión clínica de la AR - Proporción de pacientes con DAS28-PCR < 2,6			
Semana 12	Filgotinib 200: 34% Filgotinib 100: 24% Adalimumab: 24% Placebo: 9%	Filgotinib 200: 22% Filgotinib 100: 25% Placebo: 8%	Filgotinib 200 + metotrexato: 40% Filgotinib 100 + metotrexato: 32% Filgotinib 200: 30% Metotrexato: 17%
Semana 24	Filgotinib 200: 48% Filgotinib 100: 35% Adalimumab: 36% Placebo: 16%	Filgotinib 200: 31% Filgotinib 100: 26% Placebo: 12%	Filgotinib 200 + metotrexato: 54% Filgotinib 100 + metotrexato: 43% Filgotinib 200: 42% Metotrexato: 29%
Semana 52	Filgotinib 200: 54% Filgotinib 100: 43% Adalimumab: 46% Placebo: -	-	Filgotinib 200 + metotrexato: 53% Filgotinib 100 + metotrexato: 43% Filgotinib 200: 46% Metotrexato: 31%
Referencias	Combe <i>et al.</i> , 2021	Genovese <i>et al.</i> , 2019	Aletaha <i>et al.</i> , 2021

Notas:

- Se marcan en sombreado las celdas que corresponden a las variables principales de eficacia de cada estudio.
- Todas las diferencias en las variables de eficacia observadas con los datos de filgotinib en comparación con los del placebo o, en su caso, del comparador activo (metotrexato o adalimumab), fueron estadísticamente significativas (con un valor de p de al menos $\leq 0,05$ y, en su gran mayoría, $p \leq 0,001$), salvo aquellas notadas con (ns).

En términos de respuesta radiográfica, evaluada en dos de los estudios pivota-les (FINCH-1 y FINCH3), se observó, por ejemplo, que la adición de filgotinib al tratamiento de base con metotrexato en pacientes con respuesta inadecuada previa a la monoterapia con metotrexato induce una inhibición estadísticamente significa-tiva de la progresión del daño estructural articular en comparación con placebo más metotrexato en la semana 24: a la dosis recomendada, el cambio en la puntuación basal del índice total de Sharp modificado (mTSS) fue de 0,13 puntos frente a los 0,37 puntos con placebo, de modo que había un 88% de pacientes sin progresión radioló-gica (vs. 81% con placebo). También se vio una superioridad similar del tratamiento combinado sobre la monoterapia con metotrexato en pacientes no pretratados previamente (cambio a la semana 24 de +0,21 puntos en mTSS vs. +0,51 puntos; 81% de pacientes sin progresión radiográfica vs. 72%). Adicionalmente, el tratamiento con filgotinib resultó en una mejoría notable respecto a los controles en la función física medida por el cambio desde el estado basal en la puntuación de la escala HAQ-DI⁶, y también indujo mejores resultados relacio-nados con la salud reportados por los pa-cientes, según los cuestionarios validados de salud abreviado SF-36 y de evaluación funcional de la fatiga (FACIT-F).

Cabe destacar, de forma interesante, que un estudio fase 2, abierto y de extensión a largo plazo (DARWIN-3), que enroló a 739

pacientes, ha demostrado que filgotinib induce respuestas clínicas duraderas durante al menos 4 años (periodo durante el que han sido tratados el 60% de los pacientes): se mantenían niveles consis-tentes de respuesta de ACR20 del 89-92% y ACR70 del 44-49% tanto en combinación con metotrexato como en monoterapia (Kavanaugh et al., 2021).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, se trata de un fármaco con un perfil toxicológico bien definido, fundamentalmente en base a los más de 3.400 pacientes tratados en los ensayos pivotales (casi 3.700 pacientes durante los 7 estudios controlados de su desarrollo clínico), la mayoría de ellos durante al menos 1 año (mediana de 1,6 años). La frecuencia global de eventos adversos registrados durante los 3 primeros meses de tratamiento con filgotinib, usado en combinación con metotrexato (47%; solo el 2,4% fueron graves), fue muy similar a la descrita con placebo y con el uso de metotrexato solo o con adalimumab (40-43,6%; 1,8-2,8% graves). La incidencia de muertes, que fue escasa, fue similar en los grupos de filgo-tinib respecto a los tratados con placebo o comparadores activos (0,5% vs. 0,3%).

En concordancia con lo ya conocido para otros inhibidores de JAK, dado su efecto inmunosupresor, el principal riesgo de seguridad es la aparición de infecciones y, por ello, se contraindica su uso en pacien-tes con infecciones graves activas. Duran-

te las primeras 12 semanas de tratamiento se notificó una incidencia promedio de in-fecciones del 16,7% para la dosis autoriza-da de filgotinib (vs. 18,5% con adalimumab y 14% con metotrexato o placebo); entre ellas destacan por su mayor frecuencia respecto a los comparadores las infeccio-nes del tracto respiratorio –como la na-sofaringitis y la neumonía–, herpes zóster y las del tracto urinario, si bien la tasa de infecciones graves era baja (0,6-0,8% con filgotinib vs. 1,5% con adalimumab y 0,5% con metotrexato o placebo). A más largo plazo (hasta 1 año), la incidencia se estimó en 26,5 infecciones/100 pacientes-año, notablemente menor que para los compa-radores activos (~ 44/100 pacientes-año). También se han notificado como reaccio-nes adversas frecuentes al medicamento las náuseas (3,5%) y los mareos (1,2%), y se han descrito alteraciones analíticas aso-ciadas a su uso, tales como neutropenia y aumentos en sangre de lípidos y creatini-na-cinasa (esta última en mayor medida que con los comparadores). Además de su potencial efecto teratógeno, que contraindica su uso en embarazo, la EMA subraya –como para otros inhibidores de JAK– el riesgo posiblemente incrementado de eventos de tromboembolismo venoso (que, sin embargo, se ha mostrado menor que para adalimumab o metotrexato) y de perforación gastrointestinal. El perfil de seguridad con el uso de filgotinib a largo plazo se ha mostrado similar a lo ya comentado (EMA, 2020; AEMPS, 2021; Winthrop et al., 2021).

Aspectos innovadores

Filgotinib es un nuevo agente inmuno-supresor activo por vía oral que actúa específicamente mediante la inhibi-ción selectiva, reversible y competitiva con el ATP, de las cinasas Janus (JAK), preferentemente sobre la señalización mediada por JAK-1/JAK-3, con selecti-vidad funcional sobre los receptores de citocinas que transmiten las señales a través de pares de JAK-2 o JAK-2/TYK-2; así, reduce la fosforilación y activa-

ción de los activadores de la transcripción génica STATs y modula la respuesta inflamatoria e inmunitaria mediada por citocinas o factores de crecimiento. Estrechamente relacionado con otros fármacos comercializados en España (baricitinib, tofacitinib y upadacitinib), el medicamento ha sido autorizado⁷ para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pa-cientes adultos con respuesta inadecua-

da o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), pudiendo ser empleado en monoterapia o en com-binación con metotrexato. Conviene re-cordar que la existencia de mutaciones en las enzimas JAK o alteraciones en la señalización bioquímica que median se ha asociado con el desarrollo de tras-tornos mieloproliferativos, autoinmu-nes e inflamatorios, incluyendo la AR.

6 El cuestionario HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) permite, mediante una serie de preguntas, valorar el grado de discapacidad desde 0 (no incapacidad) a 3 (máxima incapacidad), determinando la capacidad del paciente para realizar tareas cotidianas.

7 Es preciso citar que el medicamento ha sido muy recientemente autorizado en la UE para el tratamiento de la colitis ulcerosa de actividad moderada-grave en pacientes adultos refractarios o intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, según los datos derivados del estudio SELECTION (Feagan et al., 2021). Dicha indicación no es el objetivo del presente artículo.

Los datos clínicos que han sustentado su autorización por la EMA proceden de tres amplios ensayos pivotales de fase 3, bien diseñados, que cubren un amplio espectro y son representativos de la población de pacientes con AR moderada-grave ($N > 3.400$), desde pacientes no tratados previamente con metotrexato (no se han contemplado finalmente en la indicación aprobada) hasta pacientes refractarios o intollerantes a metotrexato o FAME biológicos. Las variables usadas (puntuación ACR y DAS28-PCR) son relevantes, según se refleja en las principales guías clínicas de AR, por correlacionarse con la prevención de la degradación funcional articular a largo plazo.

En los dos ensayos controlados con placebo (FINCH-1 y FINCH-2), en que recibían tratamiento concomitante de base con FAME convencionales, la proporción de pacientes que alcanzó respuesta ACR20 con filgotinib durante 3 meses tanto en 2^a como en 3^a línea (en ese caso, tras respuesta inadecuada a al menos un FAME biológico) se incrementó en más de 20 puntos porcentuales (66-77% vs. 31-50%), detectándose también un aumento notable en la proporción de pacientes en remisión clínica según la puntuación de DAS28-PCR (22-34% vs. 8-9%). El tratamiento con filgotinib también se mostró no-inferior a adalimumab (uno de los estándares en 2^a línea), ambos en combinación con metotrexato. Por otro lado, el estudio FINCH-3 con pacientes no pretratados con metotrexato (estándar en 1^a línea) reveló que la administración de filgotinib, asociado o no a metotrexato, era superior a la monoterapia con dicho FAME a los 6 meses, tanto en la respuesta de ACR20, que crecía unos 10 puntos porcentuales (71-77% vs. 59% con metotrexato), como en la proporción casi duplicada de pacientes en remisión clínica (42-54% vs. 29%).

Las variables de respuesta más exigentes de ACR50 y ACR70 también evidenciaron una uniforme superioridad de filgotinib sobre los comparadores, con una eficacia de inicio rápido (evidente desde la semana 2) y mantenida de forma consistente en períodos de tratamien-

to de 1 año, creciendo incluso con los tratamientos a largo plazo (hasta 4 años) en los estudios de extensión. El perfil de eficacia, confirmado en todos los subgrupos de pacientes, se completó con los resultados positivos en otras variables secundarias como la progresión radiológica de la enfermedad, la función física de los pacientes o la calidad de vida, que mejoraron con el uso de filgotinib.

Por otra parte, filgotinib ha mostrado un perfil toxicológico –bien definido– similar en su uso en monoterapia y en combinación con FAME convencionales; aunque es complejo y no desdeñable (incidencia de eventos adversos del 47% vs. 40-44% con placebo o con metotrexato y/o adalimumab), se considera manejable clínicamente. Comparte los riesgos conocidos para los fármacos inhibidores de JAKs, destacando por su frecuencia las infecciones (17% en los primeros 3 meses vs. 14-19% con controles), especialmente del tracto respiratorio superior y del tracto urinario, aunque la gran mayoría leves-moderadas en severidad (2,4% graves vs. 1,8-2,8%); también se han notificado náuseas, mareos y ciertas alteraciones analíticas. La tasa de mortalidad no difiere sustancialmente de la de los comparadores empleados, ni tampoco si se compara indirectamente con la del resto de inhibidores de JAK. Su seguridad se muestra consistente a largo plazo, y no parece que filgotinib incremente la tasa de eventos de tromboembolismo venoso respecto al uso de otros FAME, si bien debe vigilarse su aparición en pacientes con factores de especial riesgo cardiovascular. Así, el seguimiento que requiere su uso (por ejemplo, detección de tuberculosis y otras infecciones al inicio, niveles de lípidos o células sanguíneas durante el tratamiento) es similar a las medidas comunes en el abordaje de la AR.

A expensas de la publicación de su IPT, es preciso subrayar que no se dispone de comparaciones directas de filgotinib frente a otros tratamientos de los que podría ser una alternativa, con excepción de adalimumab, ni con otros miembros de su grupo terapéutico (baricitinib, tofacitinib o upadacitinib),

que serían de especial relevancia. Una comparación indirecta –de robustez estadística limitada inherente– entre tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib, a partir de estudios donde se comparan frente a adalimumab en pacientes con AR activa, ha sugerido que, en pacientes con inadecuada respuesta a metotrexato, la combinación de éste con baricitinib y upadacitinib puede ser más eficaz a los 6 meses que el uso de tofacitinib o filgotinib (Lee *et al.*, 2020). De forma similar, otro meta-análisis de estudios controlados y aleatorizados ($N= 2.185$) ha comparado la eficacia relativa y tolerabilidad de esos cuatro fármacos frente a metotrexato en pacientes que no han recibido previamente ningún FAME, concluyendo que tofacitinib presenta la mayor probabilidad de alcanzar una alta respuesta clínica (ACR50 y ACR70), seguido –en orden– por upadacitinib, baricitinib y filgotinib, pero todos ellos se mostraron más eficaces que metotrexato; no se vieron diferencias estadísticamente significativas en términos de seguridad entre los distintos grupos de intervención (Sung *et al.*, 2021). No obstante, se suele aceptar que no se dispone aún de datos concluyentes para establecer diferencias entre los inhibidores JAK, ni entre ellos y los anti-TNF, pues se requerirían estudios de comparación directa y la valoración de las diferencias si las hubiera (AEMPS, 2020).

En resumen, filgotinib ha demostrado una eficacia clínicamente relevante, superior a la de sus comparadores (placebo, metotrexato y adalimumab), y duradera, en el control de signos y síntomas y en la mejoría de la actividad funcional en pacientes con AR moderada-grave con respuesta inadecuada o intollerancia a FAME convencionales o biológicos. Sin ninguna novedad en el plano mecanístico, su indicación aprobada constituye una segunda o tercera línea de tratamiento y no va a suponer ninguna modificación sustancial de la terapéutica estándar de la AR. Filgotinib se incorpora como una alternativa más dentro de los FAME sintéticos dirigidos, similar a otros inhibidores de JAK autorizados y sin aportar ninguna mejora aparente respecto a éstos.

Valoración

Filgotinib

▼Jyseleca® (Gilead)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AA45. Inmunosupresores. Inmunosupresores selectivos.

Indicaciones autorizadas: tratamiento, en monoterapia o en combinación con metotrexato, de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES).

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Baricitinib	Olumiant	<i>Eli-Lilly</i>	2017
Tofacitinib	Xeljanz	<i>Pfizer</i>	2017
Upadacitinib	Rinvoq	<i>Abbvie</i>	2021

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Jyseleca® (filgotinib). 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1201480001/P_1201480001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) en artritis reumatoide. IPT, 21/2020. V1. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_21-2020-Rinvoq.pdf?x42633

Aletaha D, Westhovens R, Gaujoux-Viala C, Adami G, Matsumoto A,

Bird P et al. Efficacy and safety of filgotinib in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: post hoc analysis of FINCH 3. *RMD Open*. 2021; 7(2): e001621. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001621.

Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB et al.

Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80(7): 848-58. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219214.

Cuellar Rodriguez S. Artritis reumatoide. *Panorama Actual Med*. 2017; 41(407): 819-38.

Cuellar Rodriguez S. Baricitinib (Olumiant®) y tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide. *Panorama Actual Med*. 2017; 41(407): 853-61.

European Medicines Agency (EMA). Jyseleca®. European Public

Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/424374/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T et al.

Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10292): 2372-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00666-8.

Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.

Farmacoterapia de las patologías autoinmunes. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2018; 287-334.

Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B,

Matzkies F et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(4): 315-25. DOI: 10.1001/jama.2019.9055.

Kavanaugh A, Westhovens RR, Winthrop KL, Lee SJ, Tan Y, An D et al.

Safety and Efficacy of Filgotinib: Up to 4-year Results From an Open-label Extension Study of Phase II Rheumatoid Arthritis

Programs. J Rheumatol. 2021; 48(8): 1230-8. DOI: 10.3899/jrheum.201183.

Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. Zeitschrift für Rheumatologie. 2020; 79: 785-96.

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (6): 960-77.

Sung YK, Lee YH. Comparative study of the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate for disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with rheumatoid arthritis. Z Rheumatol. 2021; 80(9): 889-98. DOI: 10.1007/s00393-020-00889-x.

Winthrop KL, Tanaka Y, Takeuchi T, Kivitz A, Matzkies F, Genovese MC et al. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. Ann Rheum Dis. 2021; annrheumdis-2021-221051. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221051.

Sevilla

Capital Mundial de la Farmacia

En septiembre de 2022 Sevilla acoge por primera vez y en la misma sede el **80º Congreso Mundial de la Federación Internacional Farmacéutica** y el **22º Congreso Nacional Farmacéutico**.

En el Palacio de Congresos FIBES II:
+1.000m² de exposición comercial
+100 países
5 días para conocer un interesante contenido científico.

Save the date
18 - 22
Sep 2022



Accede
desde aquí



Inscríbete y reserva tu plaza: www.congresonacionalfarmaceutico.com