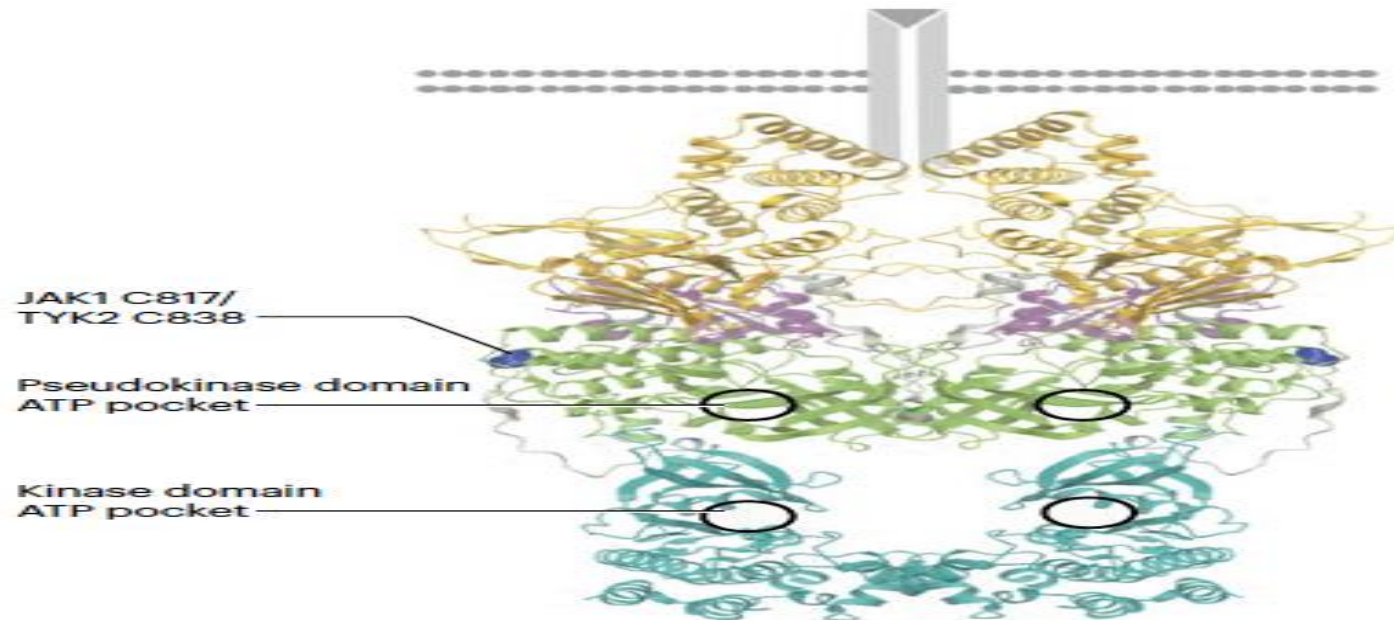


«Filgotinib: Μηχανισμός δράσης, Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια»



Φάνης Καραγιώργας

Ρευματολόγος – Συνεργάτης

Μονάδα Ρευματολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας

Δ' Παν/κη Παθολογική Κλινική – Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων:

- **Τιμητική αμοιβή από τη SOBI για τη συγκεκριμένη ομιλία**
- Ο ομιλητής έχει λάβει την τελευταία διετία αμοιβή για διαλέξεις και υποστήριξη για συμμετοχή σε συνέδρια από τις εταιρείες : UCB, Genesis, Aenorasis, Abbvie, MSD, Roche, ELPEN, Boehringer-Ingelheim

Περίγραμμα Παρουσίασης

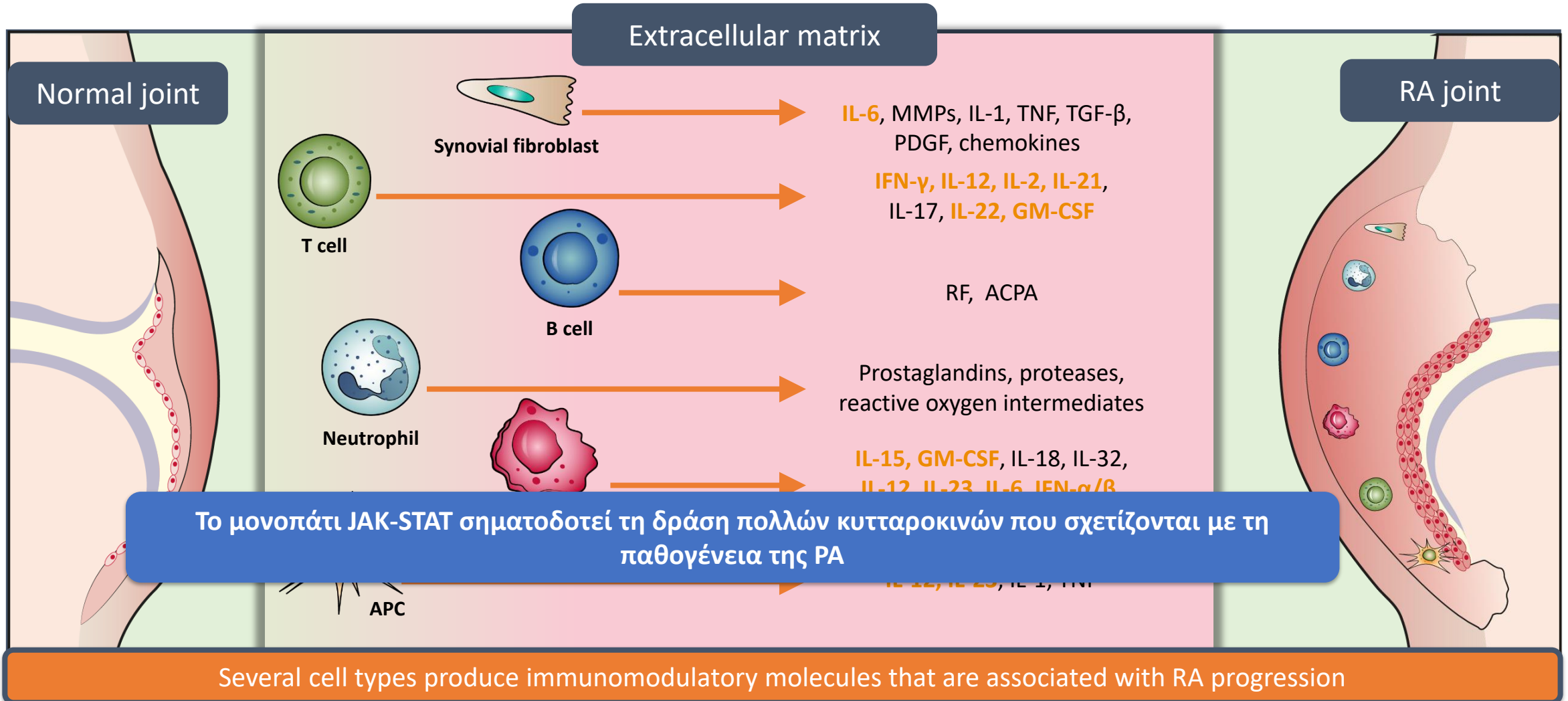
- Εισαγωγή και Μηχανισμός δράσης του Filgotinib
- Αποτελεσματικότητα
 - Πρόγραμμα κλινικών μελετών
 - Δεδομένα πραγματικής ζωής (RWE)
- Ασφάλεια
- Συμπεράσματα

Περίγραμμα Παρουσίασης

- **Εισαγωγή και Μηχανισμός δράσης του Filgotinib**
- Αποτελεσματικότητα
 - Πρόγραμμα κλινικών μελετών
 - Δεδομένα πραγματικής ζωής (RWE)
- Ασφάλεια
- Συμπεράσματα

Κυτταροκίνες που σχετίζονται με τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Ο ρόλος του μονοπατιού JAK-STAT



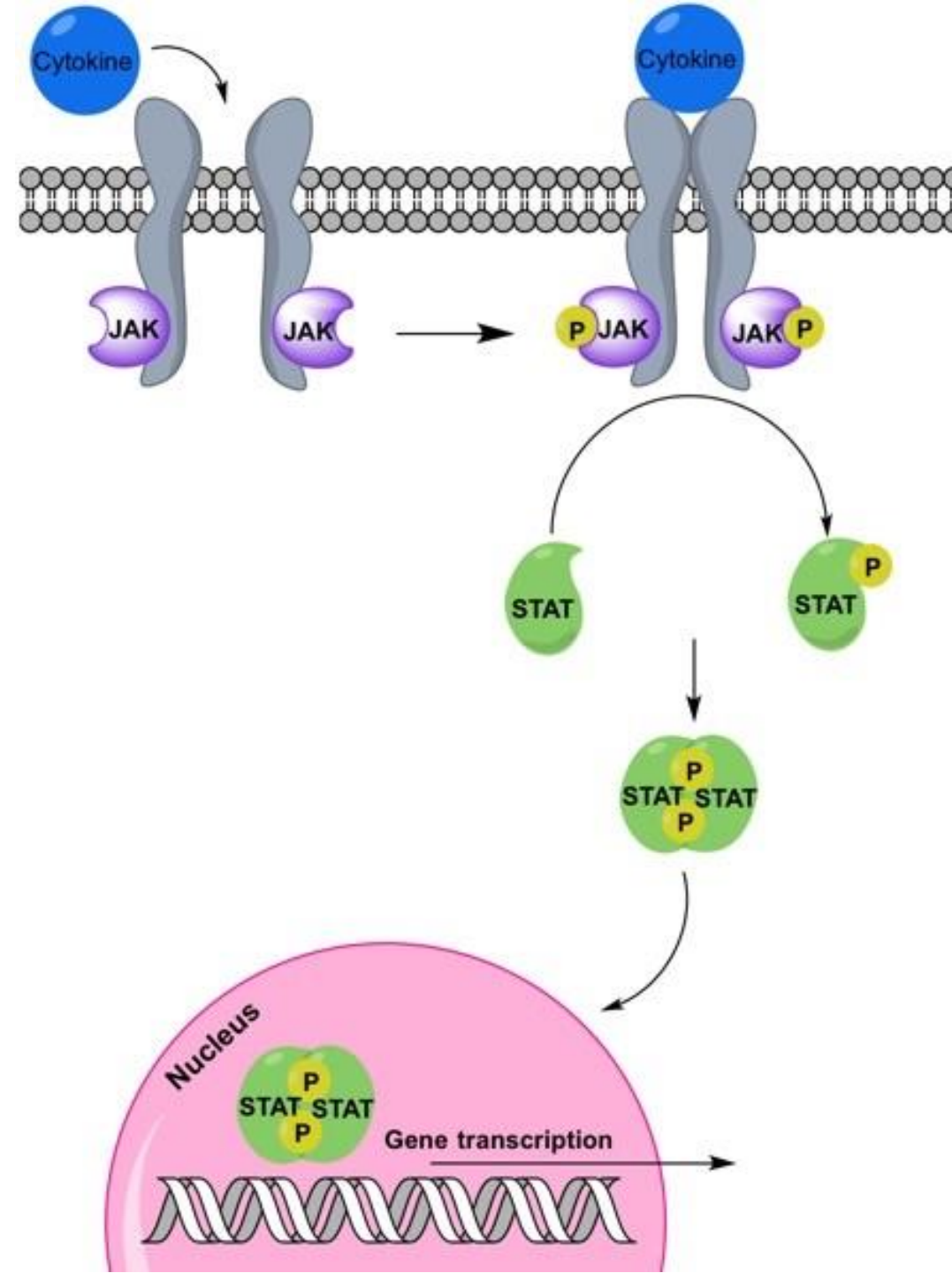
ACPA: anti-citrullinated protein antibodies; APC: antigen-presenting cell; FGF: fibroblast growth factor; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN: interferon; IL: interleukin; MMP: matrix metalloproteinase; PDGF: platelet-derived growth factor; RF: rheumatoid factor; TGF: transforming growth factor; TNF: tumour necrosis factor; VEGF: vascular endothelial growth factor

Figure adapted from Guo Q, et al. *Bone Res* 2018; 6:15 and Smolen JS, et al. *Lancet* 2016; 388:2023–2038.

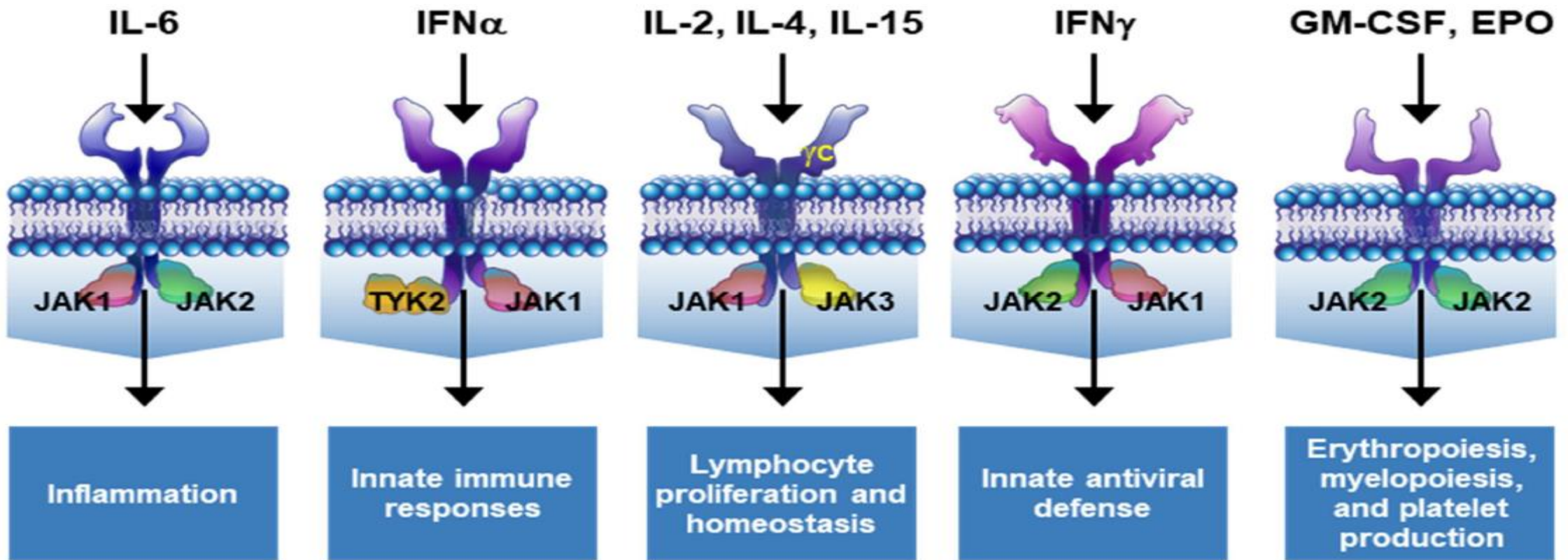
1. Smolen JS, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18001. 2. Smolen JS, et al. *Lancet* 2016; 388:2023–2038. 3. Guo Q, et al. *Bone Res* 2018; 6:15.

Μονοπάτι JAK-STAT

- **Τέσσερις (4)** διαφορετικές **JAK**: JAK1, JAK2, JAK3 και TYK2
 - Κάθε υποδοχέας χρησιμοποιεί ειδικό ζεύγος JAK
 - JAK1/2: καθολική έκφραση
 - **JAK3**: αιμοποιητικά, μυελοειδή, λεμφοειδή κύτταρα
- **Επτά (7) STAT**: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, and STAT6
- Οι STATs ρυθμίζουν την έκφραση δεκάδων χιλιάδων γονιδίων (δράσεις σε ανοσοποιητικό, αιμοποιητικό, νευροαναπτυξιακές, μεταβολισμό)

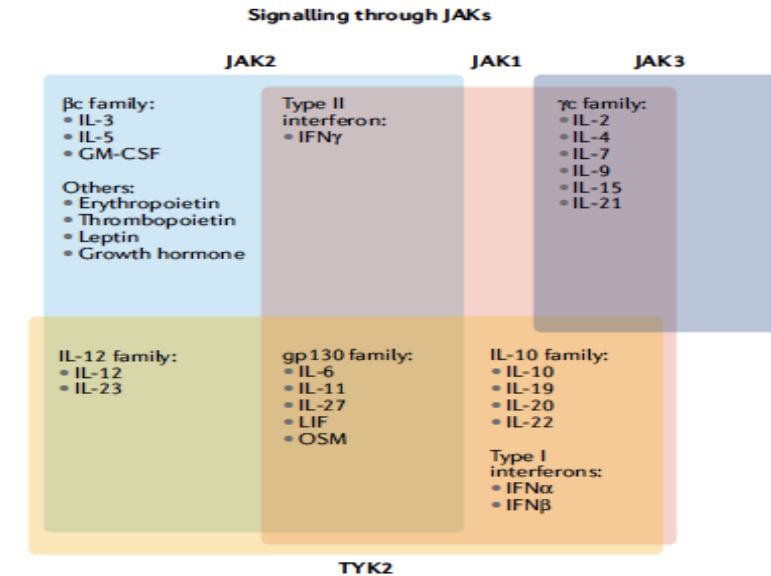


Διαφορετικές κυτταροκίνες σηματοδοτούνται μέσω διαφορετικών ετερο-/ομο-διμερών JAK

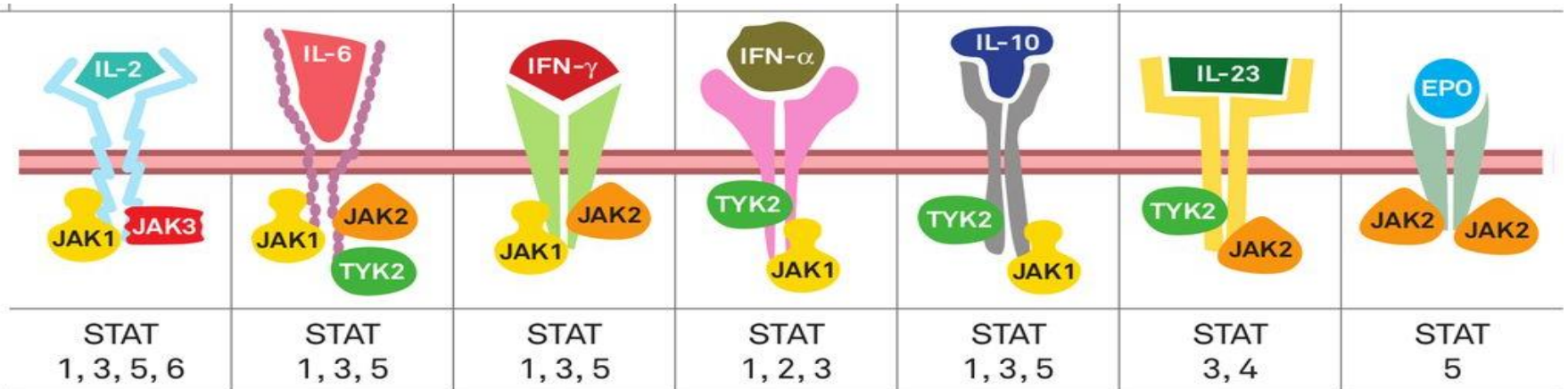


Εκλεκτικότητα JAKi: Ποια η σημασία?

- Κάθε νόσημα χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένο δίκτυο κυτταροκινών
- ΕΠΟΜΕΝΩΣ η εκλεκτική αναστολή των JAK θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαφορές σε:
 1. **Αποτελεσματικότητα**
 2. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** μεταξύ των διαφορετικών JAKis



JAKinibs: “1st and 2nd” Generation

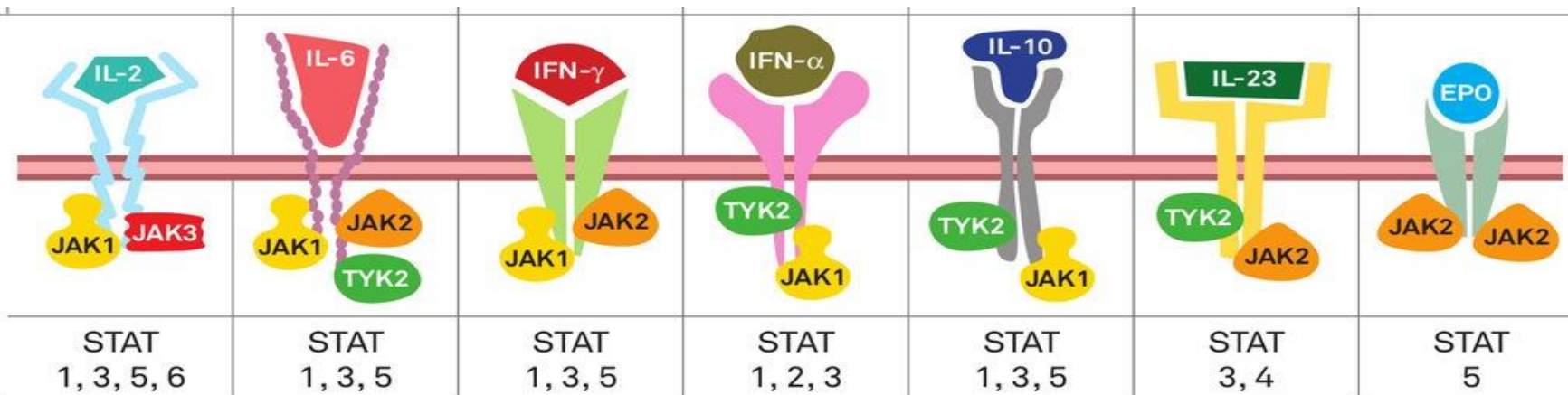


Drug	Selectivity*	IL-2	IL-6	IFN- γ	IFN- α	IL-10	IL-23	EPO
Baricitinib	JAK1, 2	+	+	+	+	+	+	+
Filgotinib	JAK1	+	+	+	+	+	-	-
Peficitinib	JAK1, 2, 3	+	+	+	+	+	+	+
Tofacitinib	JAK1, 2, 3	+	+	+	+	+	+	+
Upadacitinib	JAK1, (2)	+	+	+	+	+	+	+

*also taking the clinical perspective into account

JAKinibs: 1st and 2nd Generation

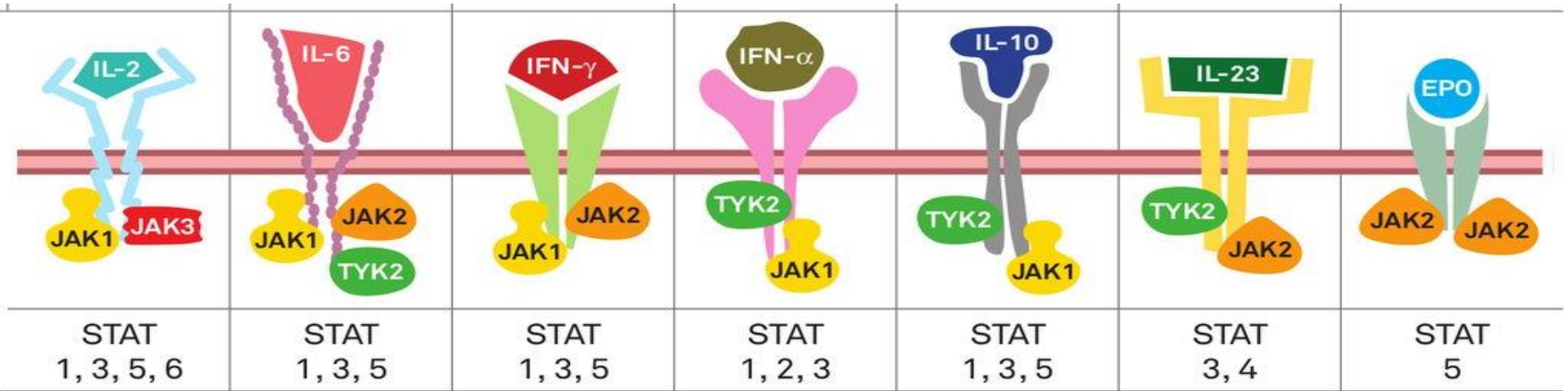
'Pan-JAKis'



Drug	Selectivity*	IL-2	IL-6	IFN- γ	IFN- α	IL-10	IL-23	EPO
Baricitinib	JAK1, 2	+	+	+	+	+	+	+
Filgotinib	JAK1	+	+	+	+	+	-	-
Peficitinib	JAK1, 2, 3	+	+	+	+	+	+	+
Tofacitinib	JAK1, 2, 3	+	+	+	+	+	+	+
Upadacitinib	JAK1, (2)	+	+	+	+	+	+	+

*also taking the clinical perspective into account

JAKinibs: 1st and 2nd Generation

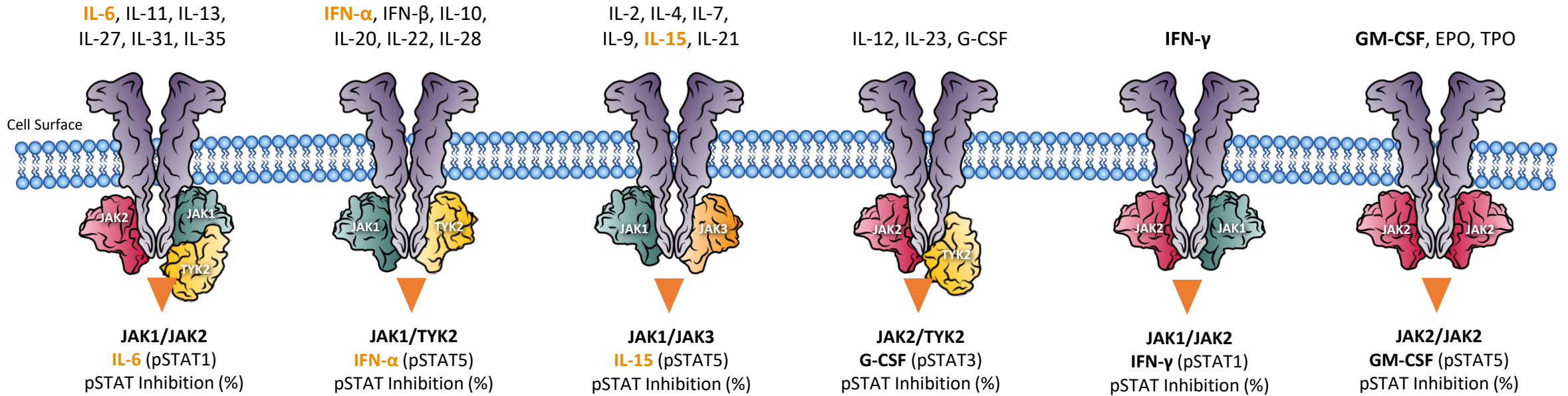


2nd Generation JAKis Selective?

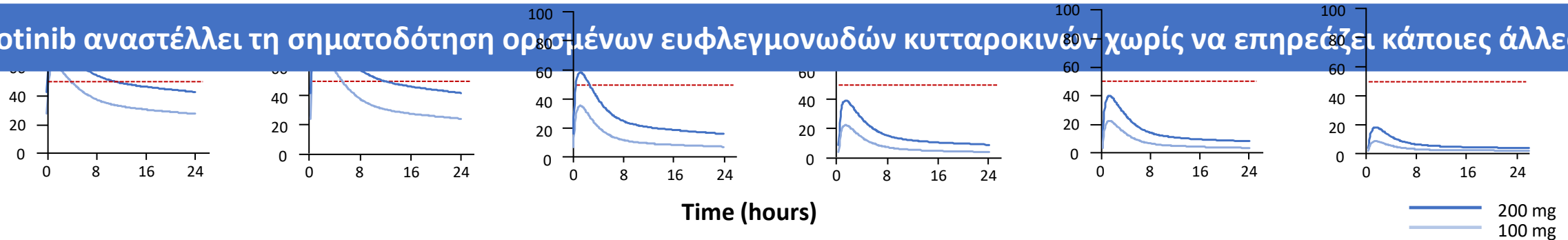
Drug	Selectivity*	IL-2	IL-6	IFN- γ	IFN- α	IL-10	IL-23	EPO
Baricitinib	JAK1, 2	+	+	+	+	+	+	+
Filgotinib	JAK1	+	+	+	+	+	-	-
Peficitinib	JAK1, 2, 3	+	+	+	+	+	+	+
Tofacitinib	JAK1, 2, 3	+	+	+	+	+	+	+
Upadacitinib	JAK1, (2)	+	+	+	+	+	+	+

*also taking the clinical perspective into account

Το Filgotinib παρουσιάζει λειτουργική εκλεκτικότητα για τη σηματοδότηση από JAK1^{8,9}



Το Filgotinib αναστέλλει τη σηματοδότηση ορισμένων ευφλεγμονωδών κυτταροκινών χωρίς να επηρεάζει κάποιες άλλες^{8,9}



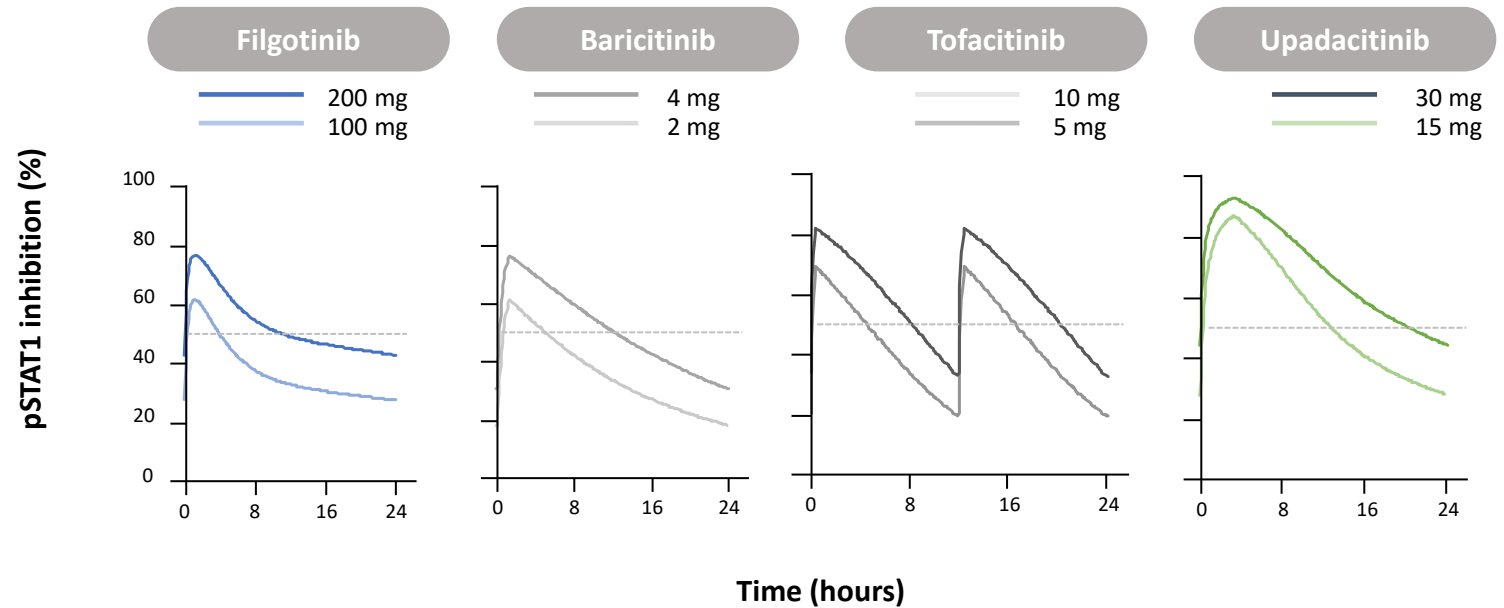
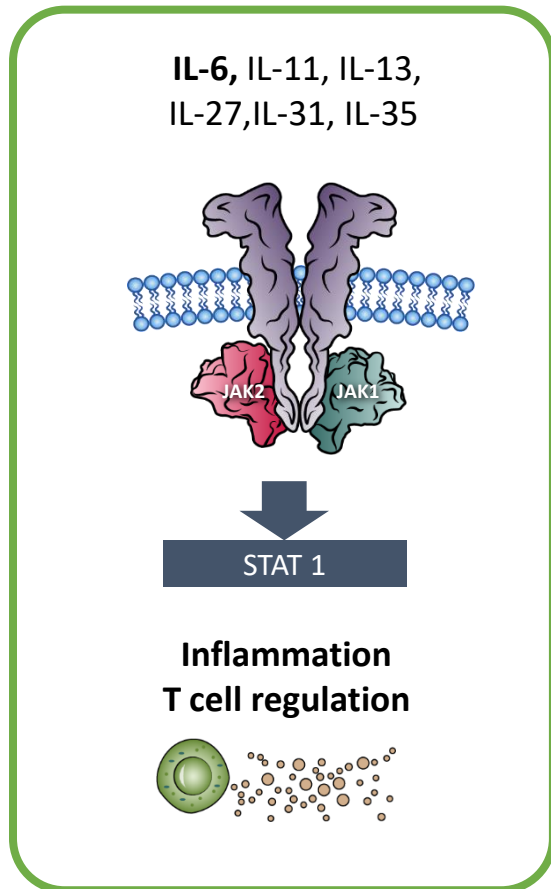
EPO, erythropoietin; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN, interferon; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; NK, natural killer; (p)STAT, (phosphorylated) signal transducer and activator of transcription; TPO, thrombopoietin; TYK, tyrosine kinase

^a Please note, cytokines and physiological processes listed here are examples of the unique JAK roles and do not provide an exhaustive list

Figure adapted from: 1. Schwartz DM, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16:843–862. 2. Clark JD, et al. *J Med Chem* 2014; 57:5023–5038. 3. Waggoner SN, et al. *Curr Opin Virol* 2016; 16:15–23.

4. Tato CM, et al. *J Immunol* 2004; 173:1514–1517. 5. Winthrop KL. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13:234–243. 6. Akada H, et al. *Stem cells* 2014; 32:1878–1889. 7. Choy EH. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58:953–962. 8. Filgotinib EU Summary of Product Characteristics, 2024. 9. Traves P. et al. *Ann Rheum Dis* 2021;0:1-11.

Όλοι οι JAKis αναστέλλουν ισχυρά τη δράση της IL-6 που σηματοδοτείται μέσω της JAK-1

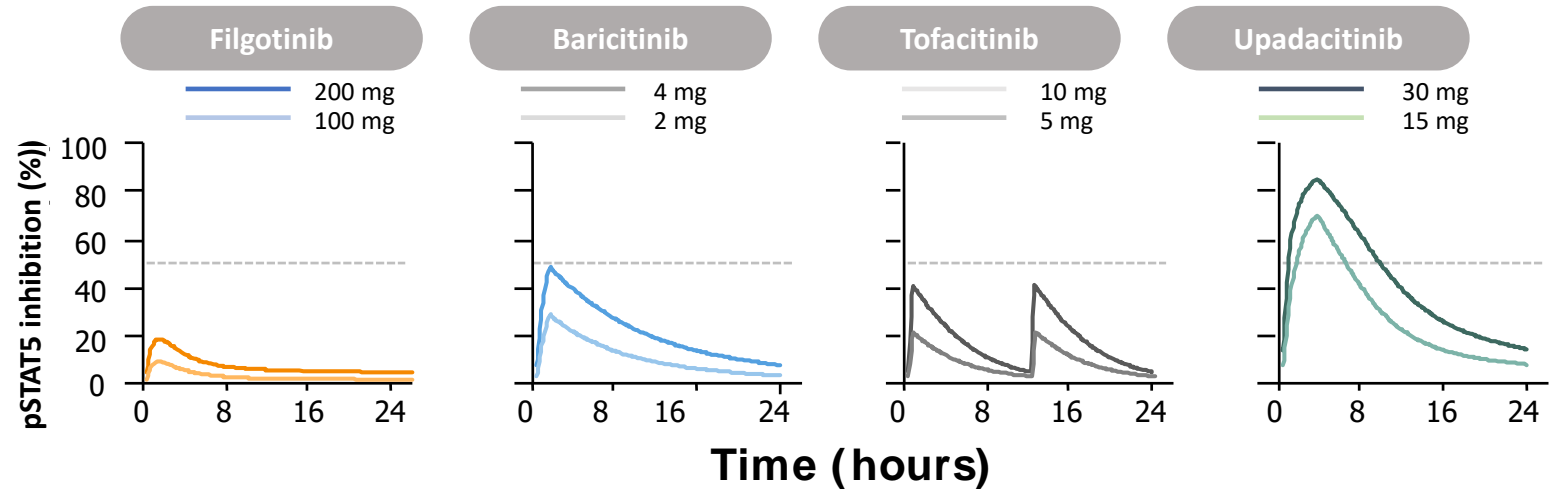
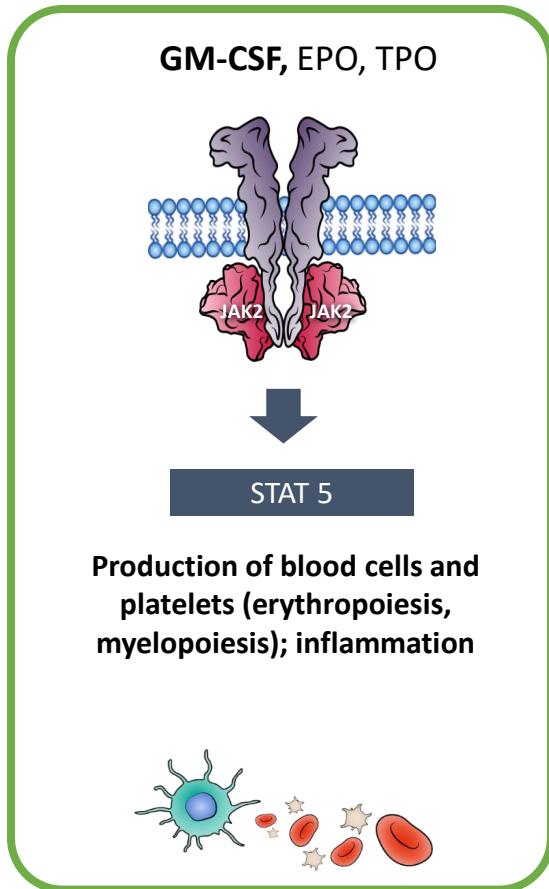


	FIL 100 mg	FIL 200 mg	BARI 2 mg	BARI 4 mg	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg	UPA 15 mg	UPA 30 mg
IL-6/pSTAT1 monocytes								
Average STAT inhibition, %	37 ^{†††}	53	36 ^{†††}	5	43 ^{†††}	59	55	69 ^{***}
Time above IC ₅₀ , hours	5 ^{†††}	15	5 ^{†††}	13	9 ^{†††}	17	13	21 ^{***}

The 4 JAKi display comparable IC₅₀ coverage of JAK1-dependent pathway at therapeutic doses

* p<0.01, *** p<0.001 for values higher than FIL 200 mg; † p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001 for values lower than FIL 200. Graphs represent pSTAT1 inhibition curves for JAK inhibitors at clinical doses over a 24-hour dose interval for selected cytokine stimulations based on in vitro blood measurements. Dashed lines indicate 50% target coverage for each JAK inhibitor. 1.Traves P. et al. Ann Rheum Dis 2021;0:1-11,

Το Filgotinib έχει περιορισμένη αναστολή της σηματοδότησης του GM-CSF μέσω της JAK2

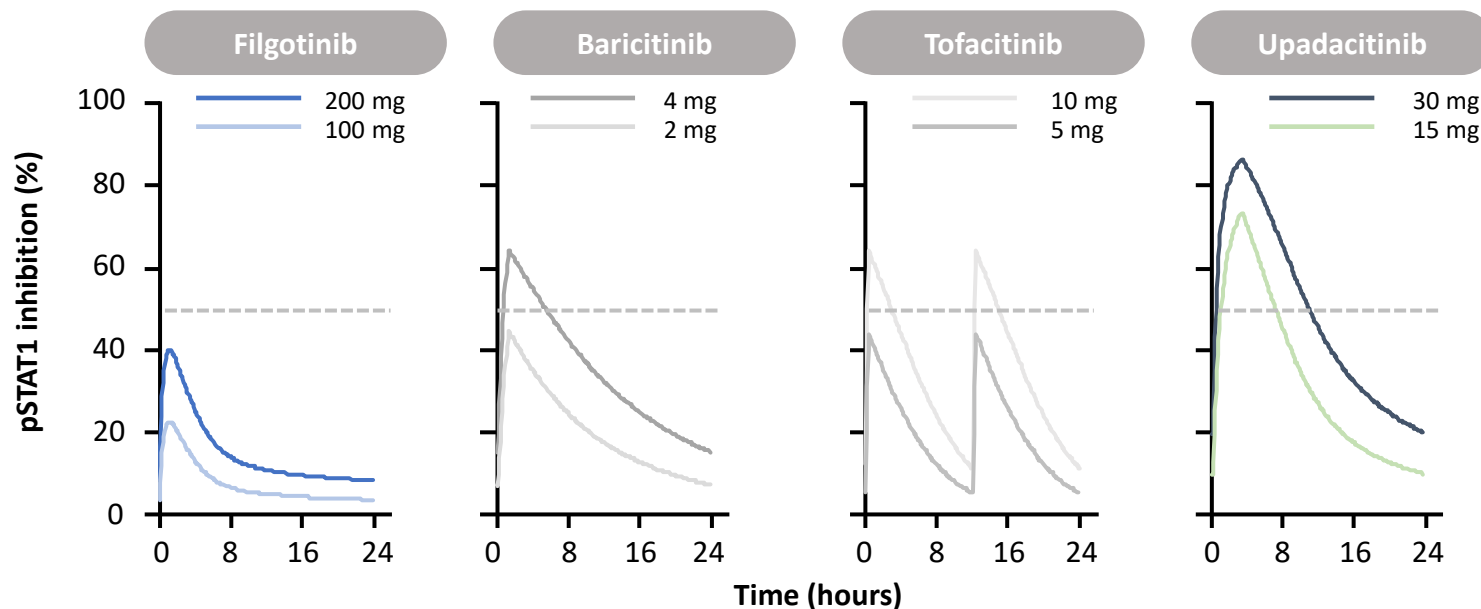
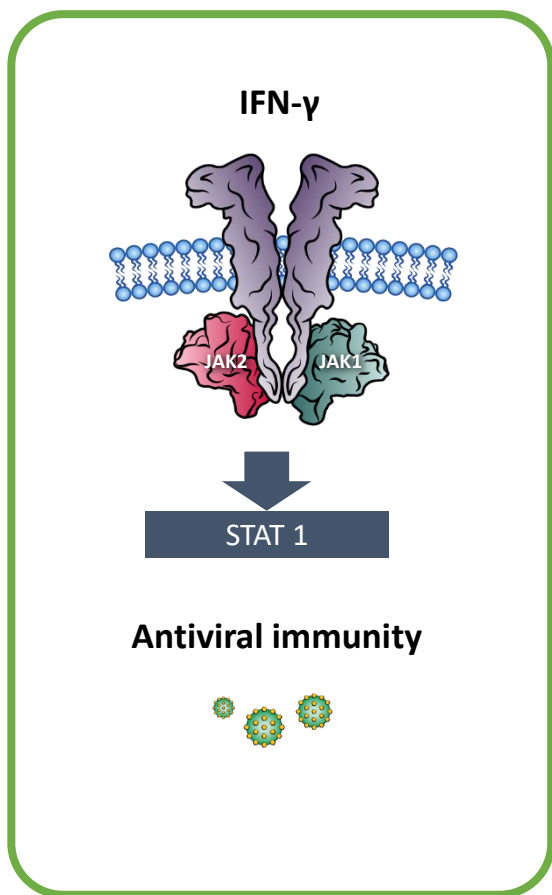


	FIL 100 mg	FIL 200 mg	BARI 2 mg	BARI 4 mg	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg	UPA 15 mg	UPA 30 mg
GM-CSF/pSTAT5 monocytes								
Average STAT inhibition, %	3	6	10	21***	8	17***	27***	42***
Time above IC ₅₀ , hours	0	0	0	0	0	0	5***	9***

The extent of inhibition varied between JAK inhibitors for JAK2/JAK2-mediated cytokine signalling

* p<0.01, *** p<0.001 for values higher than FIL 200 mg; † p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001 for values lower than FIL 200. Graphs represent pSTAT5 inhibition curves for JAK inhibitors at clinical doses over a 24-hour dose interval for selected cytokine stimulations based on in vitro blood measurements. Dashed lines indicate 50% target coverage for each JAK inhibitor. 1.Traves P. *et al.* Ann Rheum Dis 2021;0:1-11

Το Filgotinib έχει περιορισμένη αναστολή της σηματοδότησης της IFN γ μέσω της JAK1/2



	FIL 100 mg	FIL 200 mg	BARI 2 mg	BARI 4 mg	TOFA 5 mg	TOFA 10 mg	UPA 15 mg	UPA 30 mg
IFNγ/pSTAT1 monocytes								
Average STAT inhibition, %	15 ^{††}	24	24	37 ^{***}	31	46 ^{***}	40 ^{***}	54 ^{***}
Time above IC ₅₀ , hours	0	1	1	5 ^{**}	3	11 ^{***}	8 ^{***}	13 ^{***}

The extent of inhibition varied between JAK inhibitors for IFN γ signalling

* p<0.01, *** p<0.001 for values higher than FIL 200 mg; † p<0.05, †† p<0.01, ††† p<0.001 for values lower than FIL 200. Graphs represent pSTAT1inhibition curves for JAK inhibitors at clinical doses over a 24-hour dose interval for selected cytokine stimulations based on in vitro blood measurements. Dashed lines indicate 50% target coverage for each JAK inhibitor. 1.Traves P. *et al.* Ann Rheum Dis 2021;0:1-11

Κύρια χαρακτηριστικά του Filgotinib ως προς το μηχανισμό δράσης και τη φαρμακοκινητική

JAK1 inhibitor εκλεκτικός, αναστρέψιμος

- Εκλεκτική αναστολή JAK1 (ATP-competitive inhibitor of JAK1)
- Μικρότερη αναστολή JAK2, JAK3 ή TYK2, no relevant effect on JAK2-associated GM-CSF production
- Μεταβολίτης του Filgotinib που συμμετέχει στη δράση διατηρώντας την εκλεκτικότητα του

Ταχεία απορρόφηση

- Μέγιστη συγκέντρωση σε 2-3 hours post-dose
- Μεταβολισμός μέσω CES2 στο έντερο

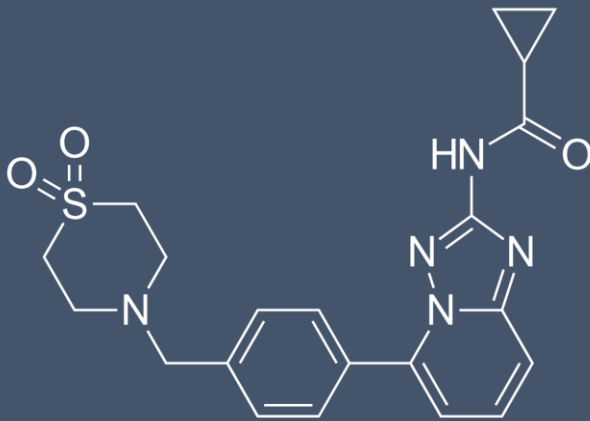
Σύντομος χρόνος ημίσειας ζωής

- ~ 7 h για το filgotinib και ~ 19 h για το μεταβολίτη του

Μικρό μόριο: χωρίς ανοσογονικότητα

Απέκκριση του filgotinib και των μεταβολιτών του

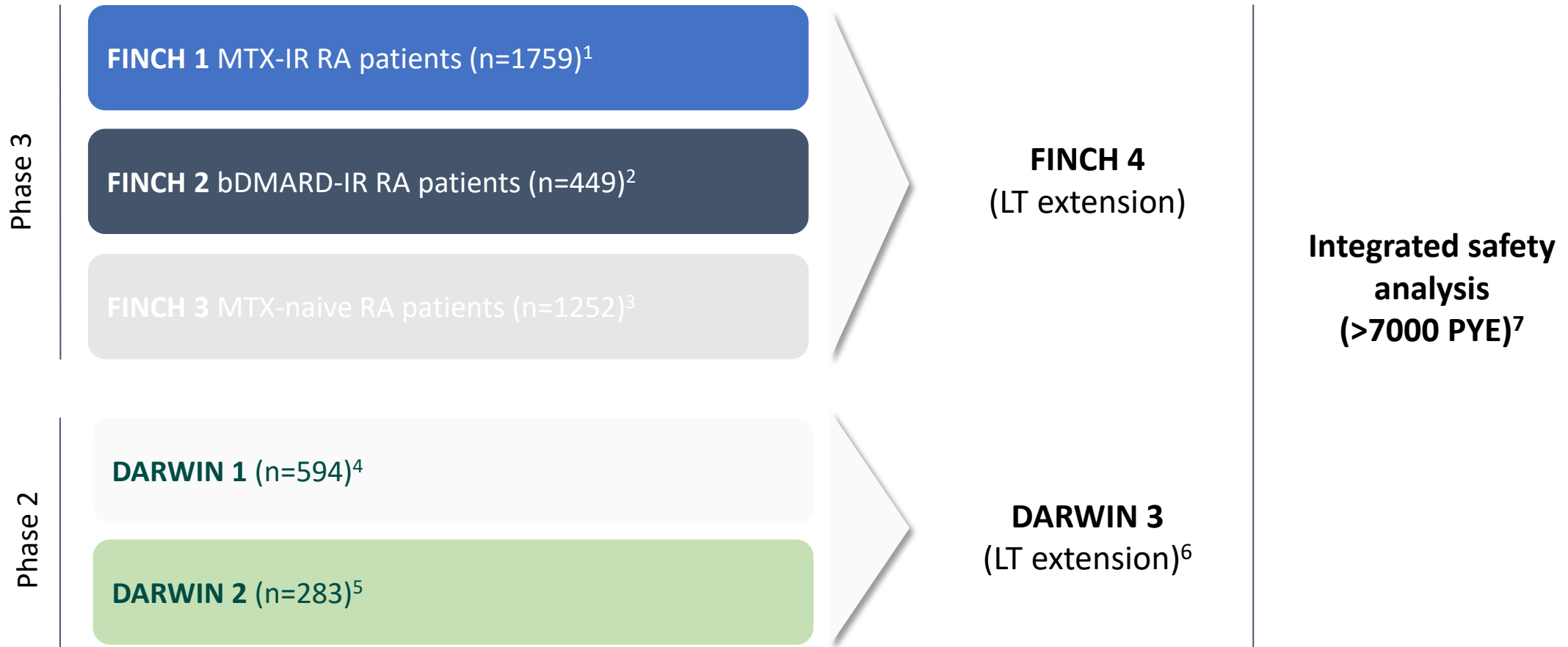
- ~ 87% στα ούρα και ~ 15% στα κόπρανα
- **Μείωση της δόσης σε μέτρια/σοβαρή ΧΝΝ**



Περίγραμμα Παρουσίασης

- Εισαγωγή και Μηχανισμός δράσης του Filgotinib
- **Αποτελεσματικότητα**
 - **Πρόγραμμα κλινικών μελετών**
 - Δεδομένα πραγματικής ζωής (RWE)
- Ασφάλεια
- Συμπεράσματα

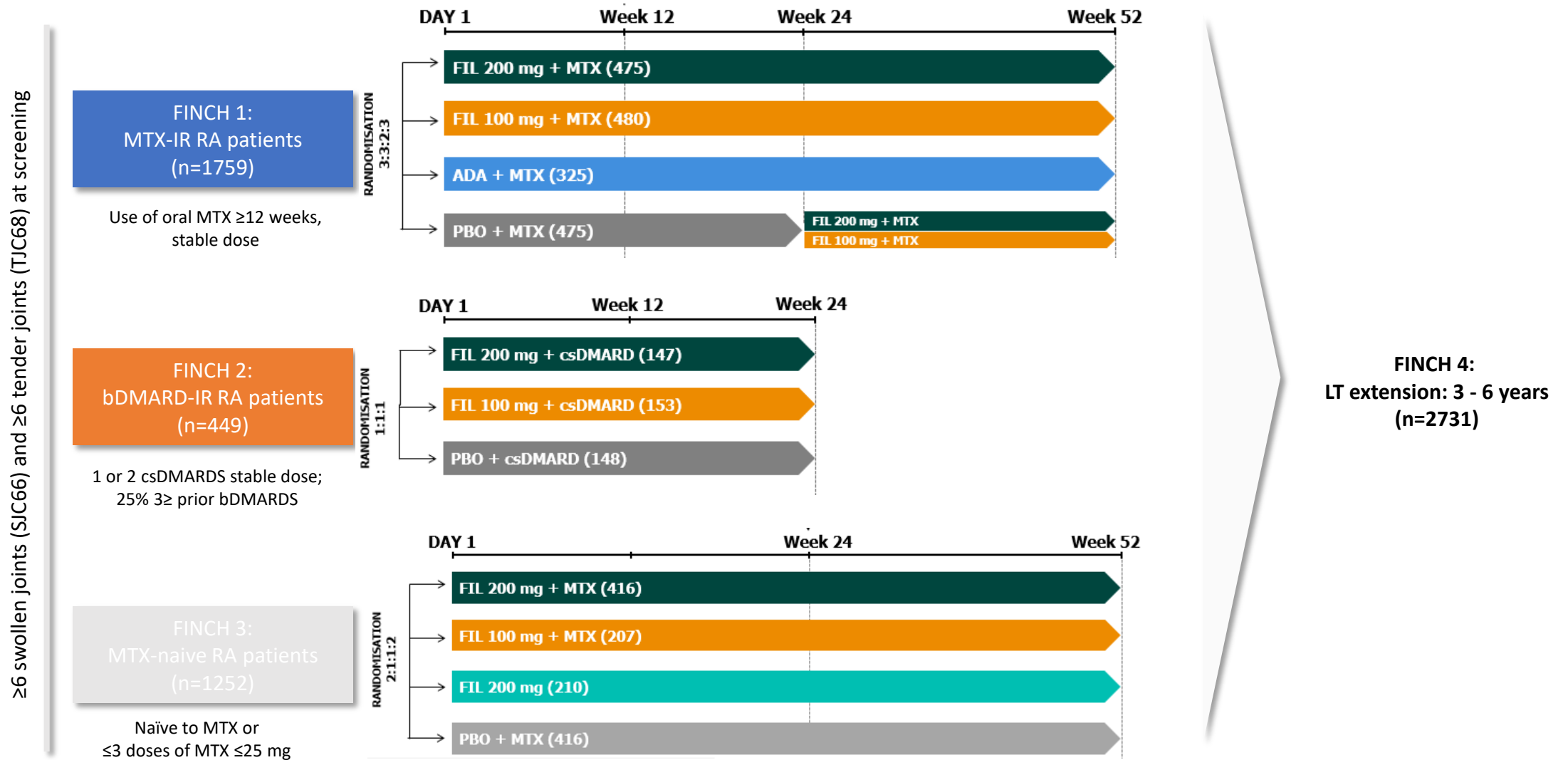
Filgotinib RA phase 2 & 3 clinical study program



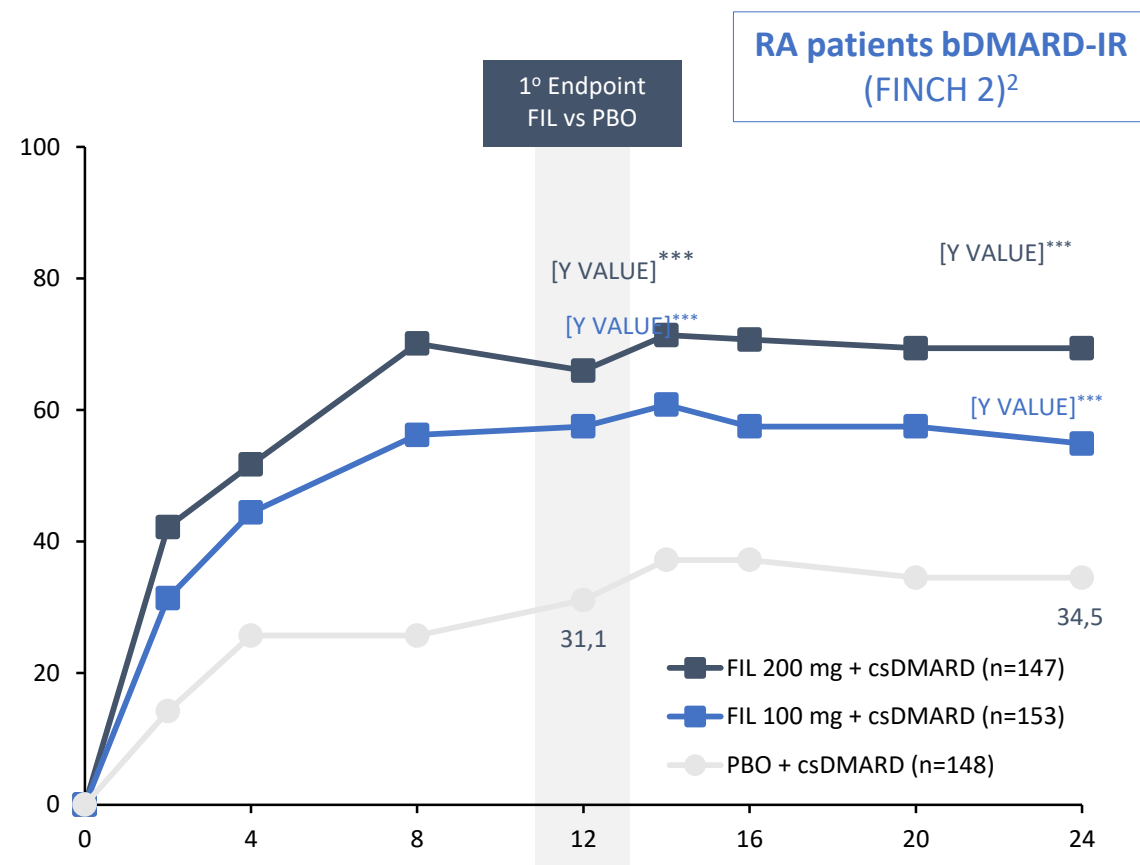
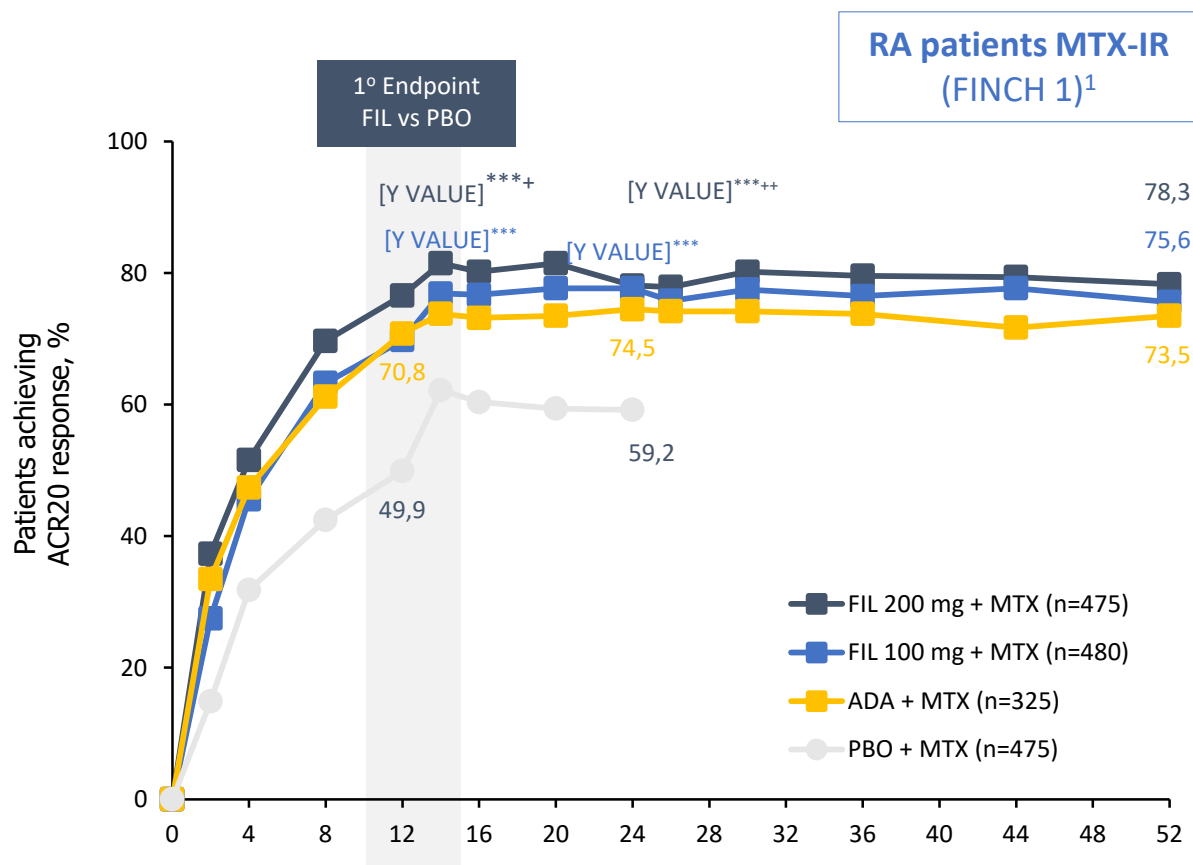
bDMARD: biologic Disease-Modifying Antirheumatic; MTX: methotrexate; MTX-IR: methotrexate inadequate responder; LT: long-term; n: number of patients; PYE: patient years of exposure; RA: rheumatoid arthritis

1. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):848-858. 2. Genovese MC, et al. *JAMA.* 2019 Jul 23;322(4):315-325. 3. Westhovens R, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan 15;80(6):727-38. 4. Westhovens R, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):998-1008. 5. Kavanaugh A, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):1009-1019. 6. Kavanaugh A, et al. *J Rheumatol.* 2021 Aug;48(8):1230-1238. 7. Winthrop K, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10).

Filgotinib RA phase 3 clinical study program



Filgotinib με σημαντική, γρήγορη και διατηρήσιμη ACR20 απόκριση σε σχέση με placebo



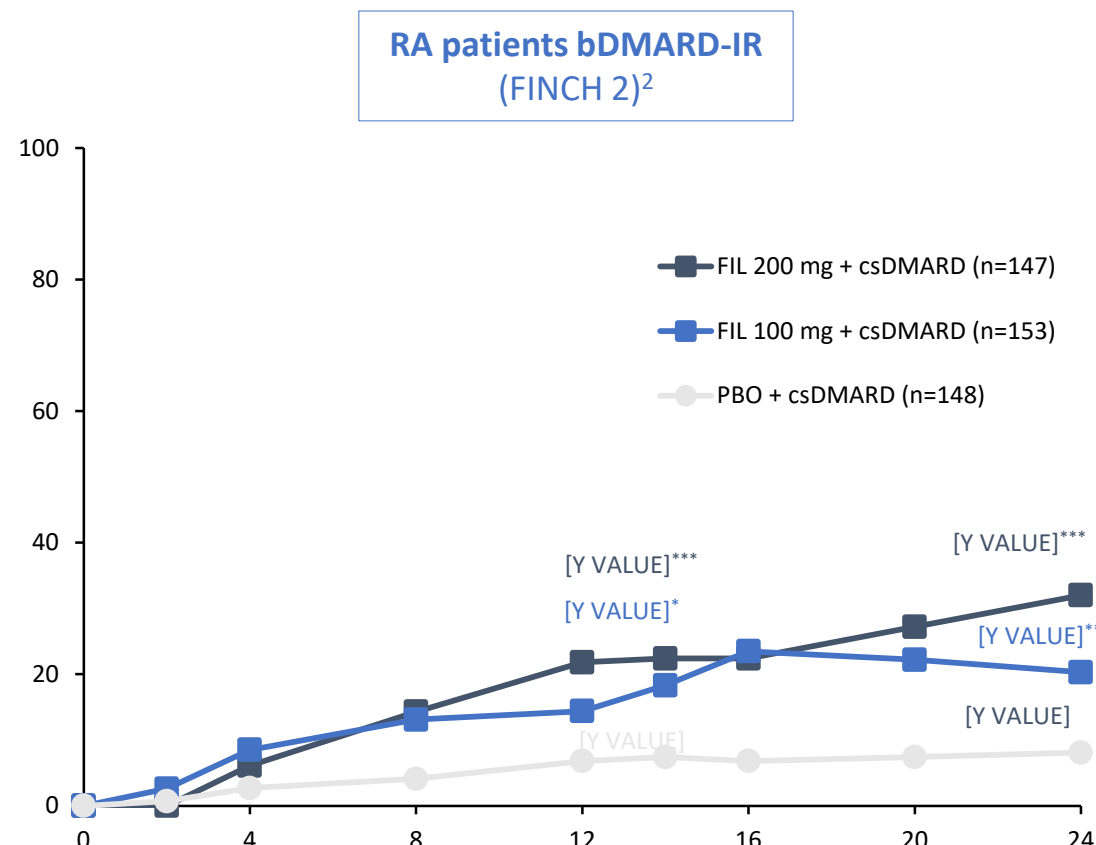
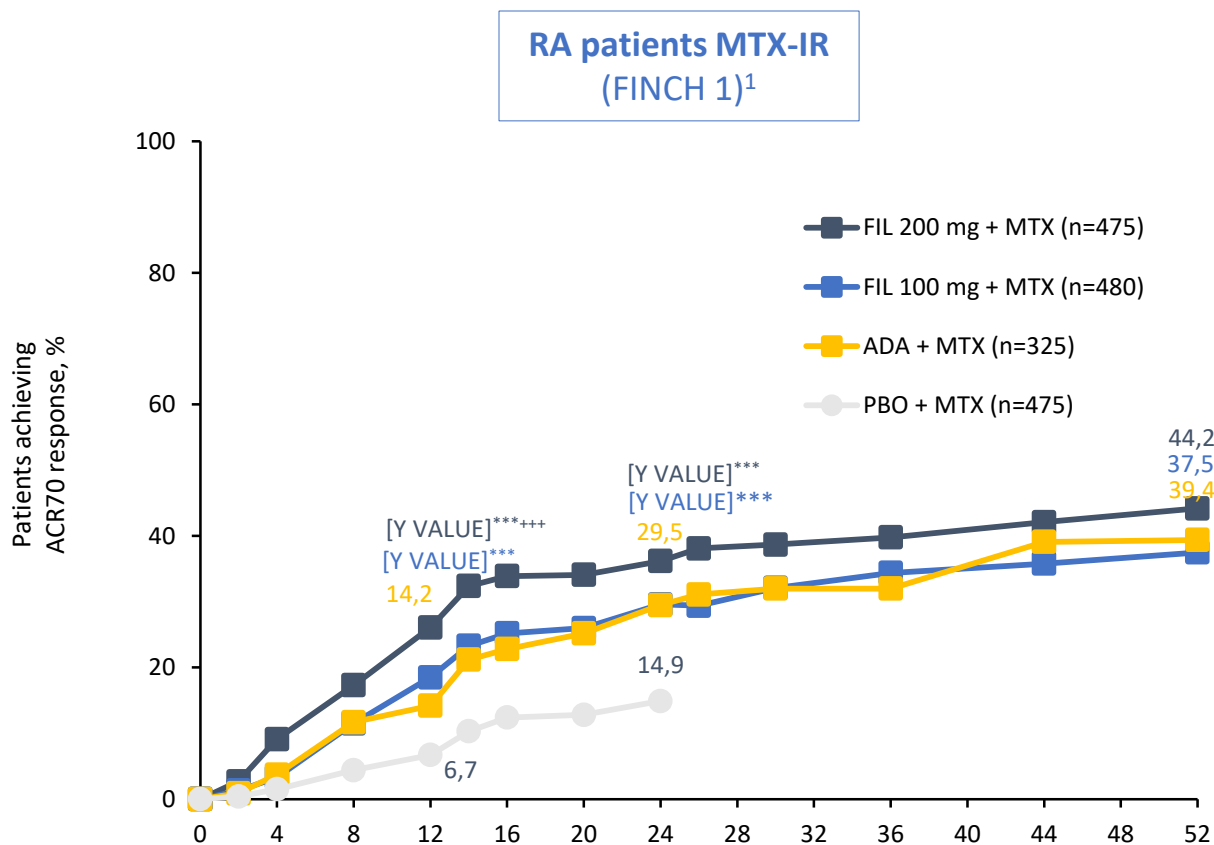
p<0.01, *p<0.001 versus PBO, not adjusted for multiplicity and should be considered exploratory except for ACR20 for FIL200 and FIL100 versus PBO at week 12.

+p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001 versus ADA, not adjusted for multiplicity and should be considered exploratory.

ACR20: American College of Rheumatology score 20; ADA: adalimumab; b/csDMARD: biologic/conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; FIL: filgotinib; MTX-IR: methotrexate inadequate responder; NRI: non-responder imputation; PBO: placebo; RA: rheumatoid arthritis

1. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):848-858. 2. Genovese MC, et al. *JAMA.* 2019 Jul 23;322(4):315-325.

Filgotinib με σημαντική και γρήγορη ACR70 απόκριση σε σχέση με placebo

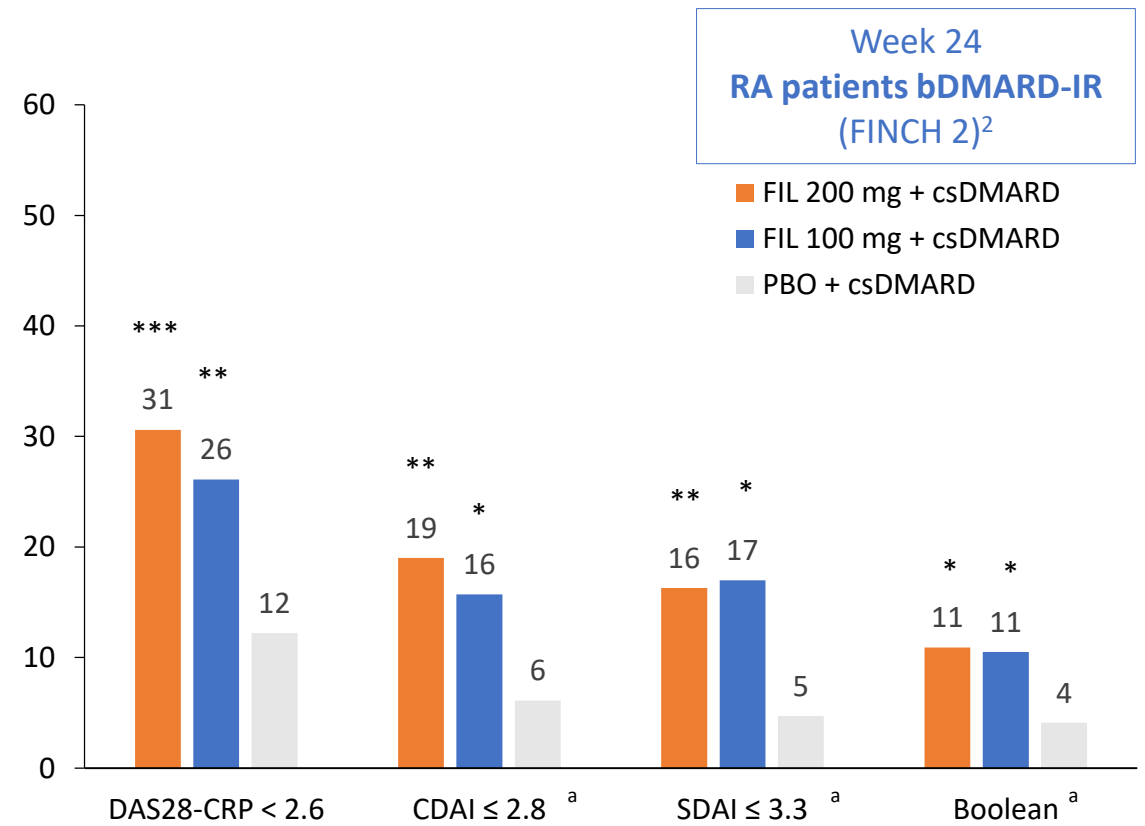
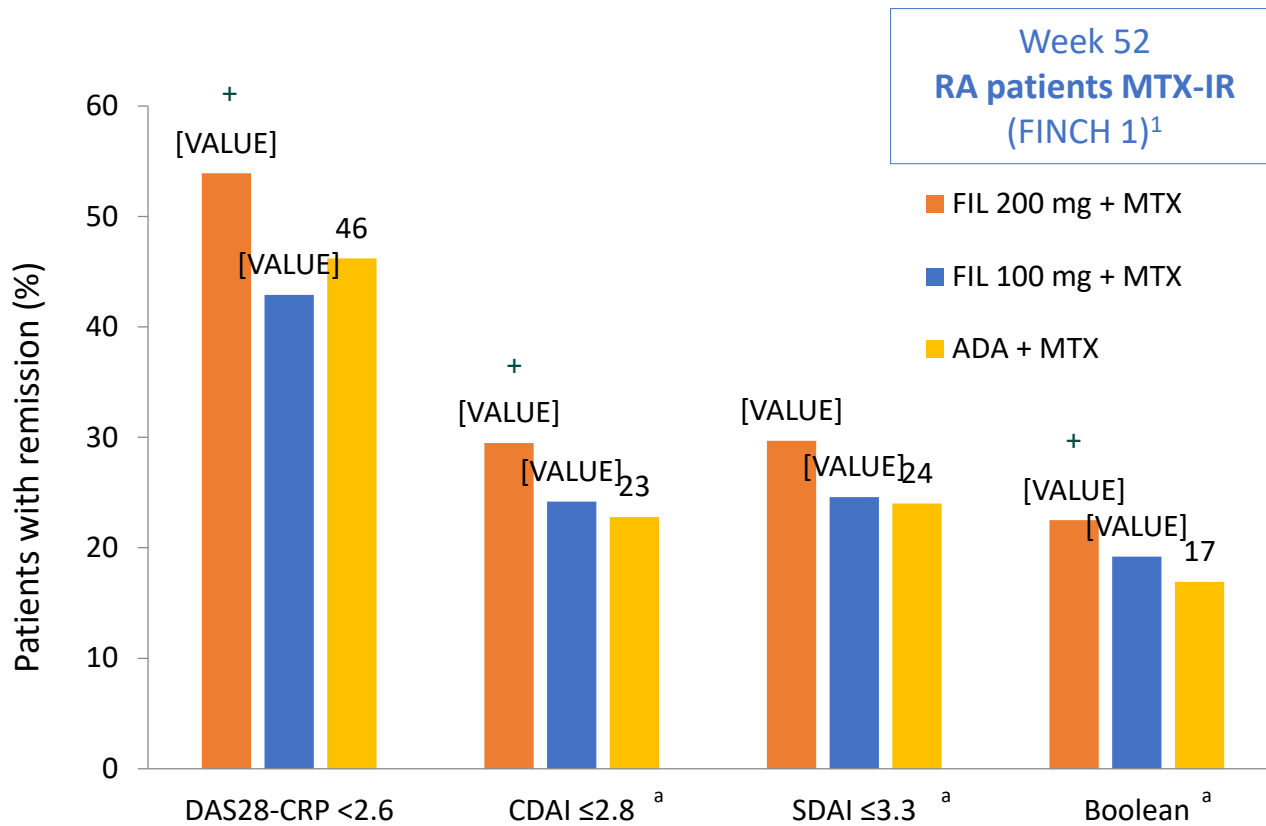


*p<0.05; **p<0.01, ***p<0.001 versus PBO, not adjusted for multiplicity and should be considered exploratory.
 +p<0.05, ++p<0.01,+++p<0.001 versus ADA, not adjusted for multiplicity and should be considered exploratory.

ACR70: American College of Rheumatology score 70; ADA: adalimumab; b/csDMARD: biologic/conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; FIL: filgotinib; MTX-IR: methotrexate inadequate responder; NRI: non-responder imputation; PBO: placebo; RA: rheumatoid arthritis

1. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):848-858. 2. Genovese MC, et al. *JAMA.* 2019 Jul 23;322(4):315-325.

Filgotinib επιτυγχάνει σημαντικά ποσοστά ύφεσης στο έτος



Μη κατώτερο του ADA στην επίτευξη LDA στη 12^η εβδ και αριθμητικά μεγαλύτερα ποσοστά ύφεσης στο έτος

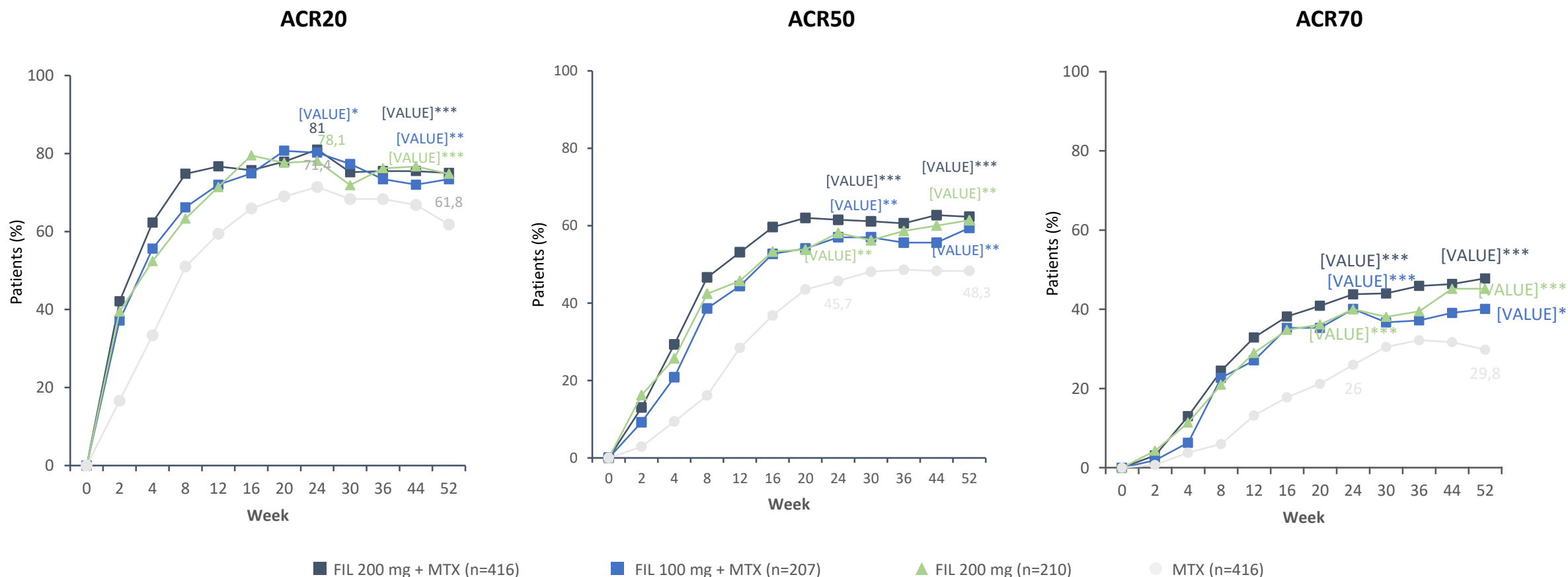
Full analysis set; NRI

P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 for FIL arms vs PBO; +p<0.05, FIL arms versus ADA; Comparison not adjusted for multiplicity. ^a post-hoc analysis.

ADA: adalimumab; csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic Drug; DAS28: disease activity score 28; FIL: filgotinib; MTX-IR: methotrexate inadequate responder; NRI: non-responder imputation; PBO: placebo; RA: rheumatoid arthritis; SDAI: simple disease activity index

1. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):848-858. 2. Genovese MC, et al. *JAMA*. 2019 Jul 23;322(4):315-325.

Filgotinib αποτελεσματικό και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε MTX



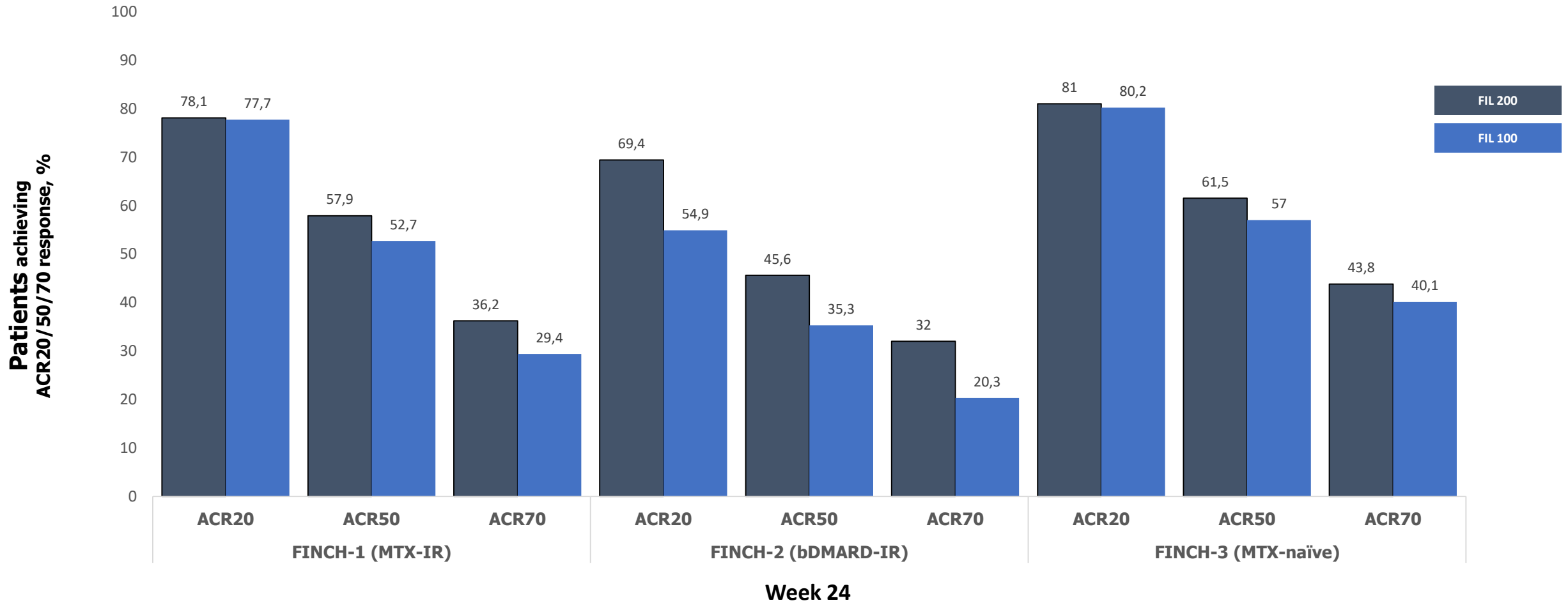
Filgotinib is not indicated for the treatment of csDMARD-naïve RA patients

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 versus MTX, not adjusted for multiplicity and should be considered exploratory except for ACR20 for FIL200 + MTX and FIL100 + MTX versus MTX at week 24.

ACR20/50/70: American College of Rheumatology score 20/50/70; csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; FIL: filgotinib; MTX: methotrexate; PBO: placebo; RA: rheumatoid arthritis

Westhovens R, et al. Ann Rheum Dis. 2021 Jan 15;80(6):727–38.

Filgotinib αποτελεσματικό σε όλο το φάσμα των ασθενών με RA (MTX naïve, MTX-IR and bDMARD-IR)

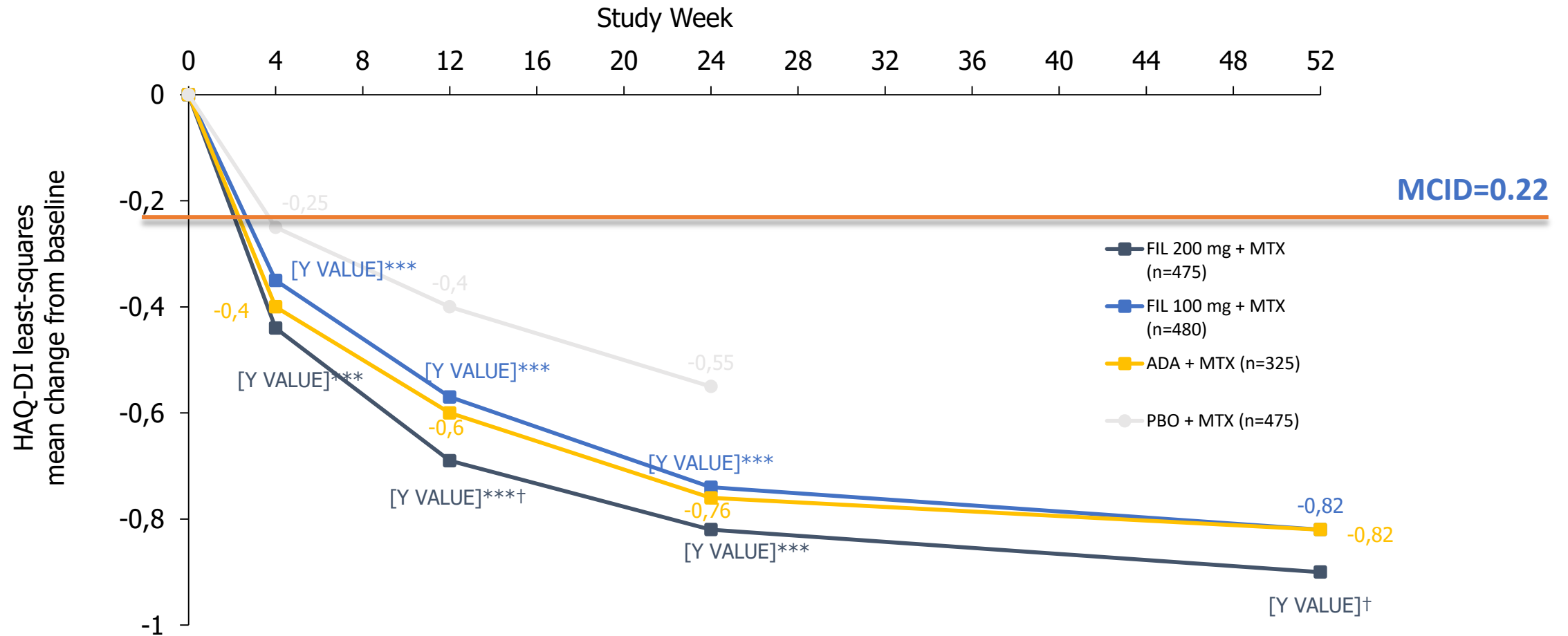


Filgotinib is not indicated for the treatment of csDMARD-naïve RA patients

Περίγραμμα Παρουσίασης

- Εισαγωγή και Μηχανισμός δράσης του Filgotinib
- **Αποτελεσματικότητα**
 - **Πρόγραμμα κλινικών μελετών – PROs και ακτινολογική εξέλιξη**
 - Δεδομένα πραγματικής ζωής (RWE)
- Ασφάλεια
- Συμπεράσματα

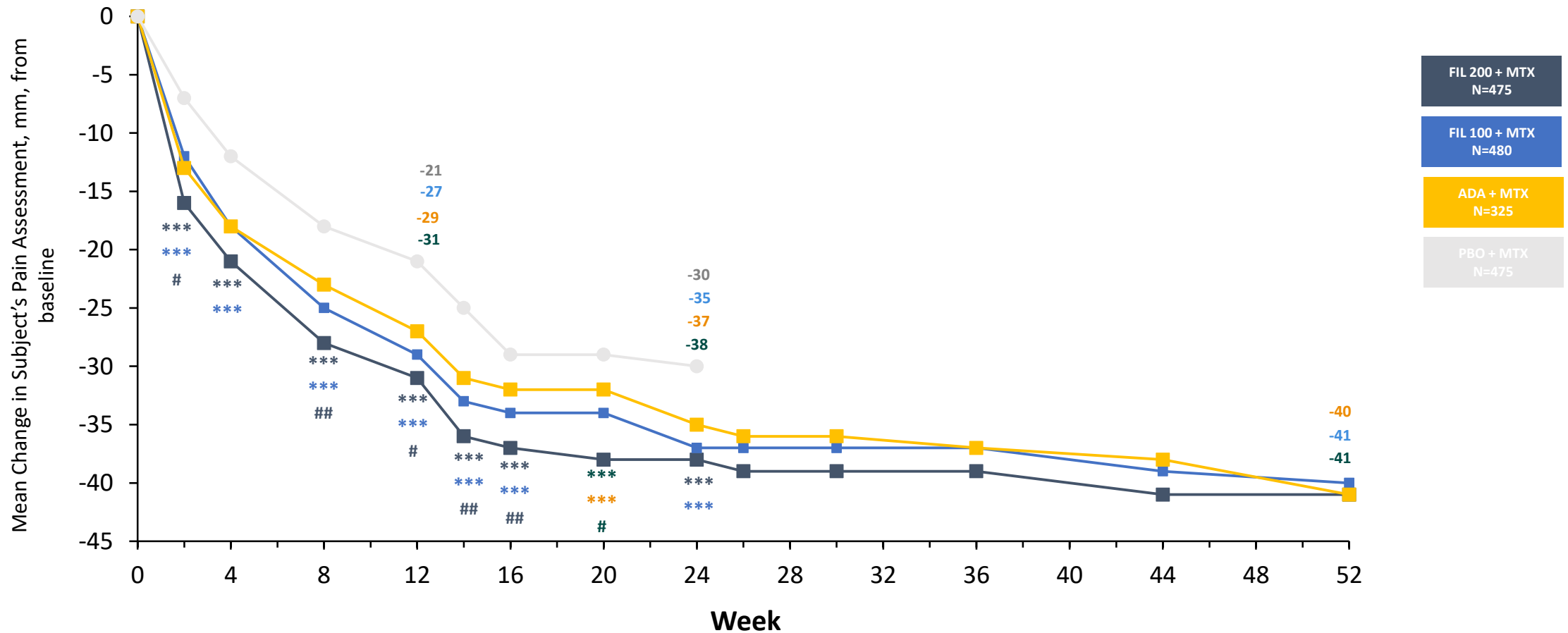
Filgotinib γρήγορη και σταθερή βελτίωση λειτουργικότητας(HAQ-DI) στο 1 έτος



Comparison with PBO/MTX: ***P<0.001, **P<0.01, *P<0.05. Comparison with adalimumab (FINCH 1): †P<0.05. All P values are exploratory (not adjusted for multiplicity) and assessed using the MMRM, including treatment group, visit, treatment group by visit interaction, stratification factors, baseline value as fixed effects, and patients as random effect. In FINCH 1, participants on PBO were rerandomized to FIL 200 or 100 mg at Week 24.

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MCID: minimum clinically important difference; MTX: methotrexate; PBO: placebo; RA: rheumatoid arthritis
Bingham, et al. *Arthritis Res Ther.* 2022.

Filgotinib ταχεία βελτίωση του πόνου ήδη από τη 2 εβδ. και ως την 52 εβδ.

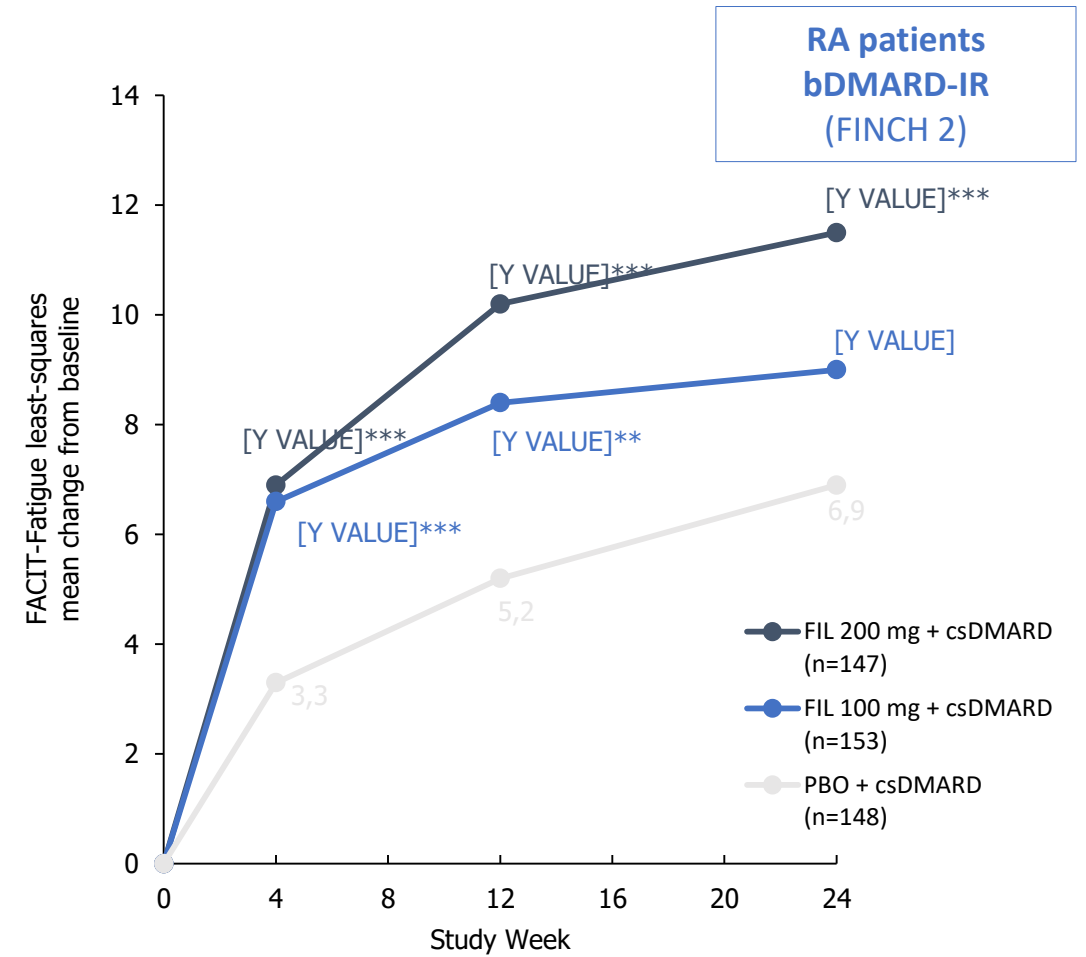
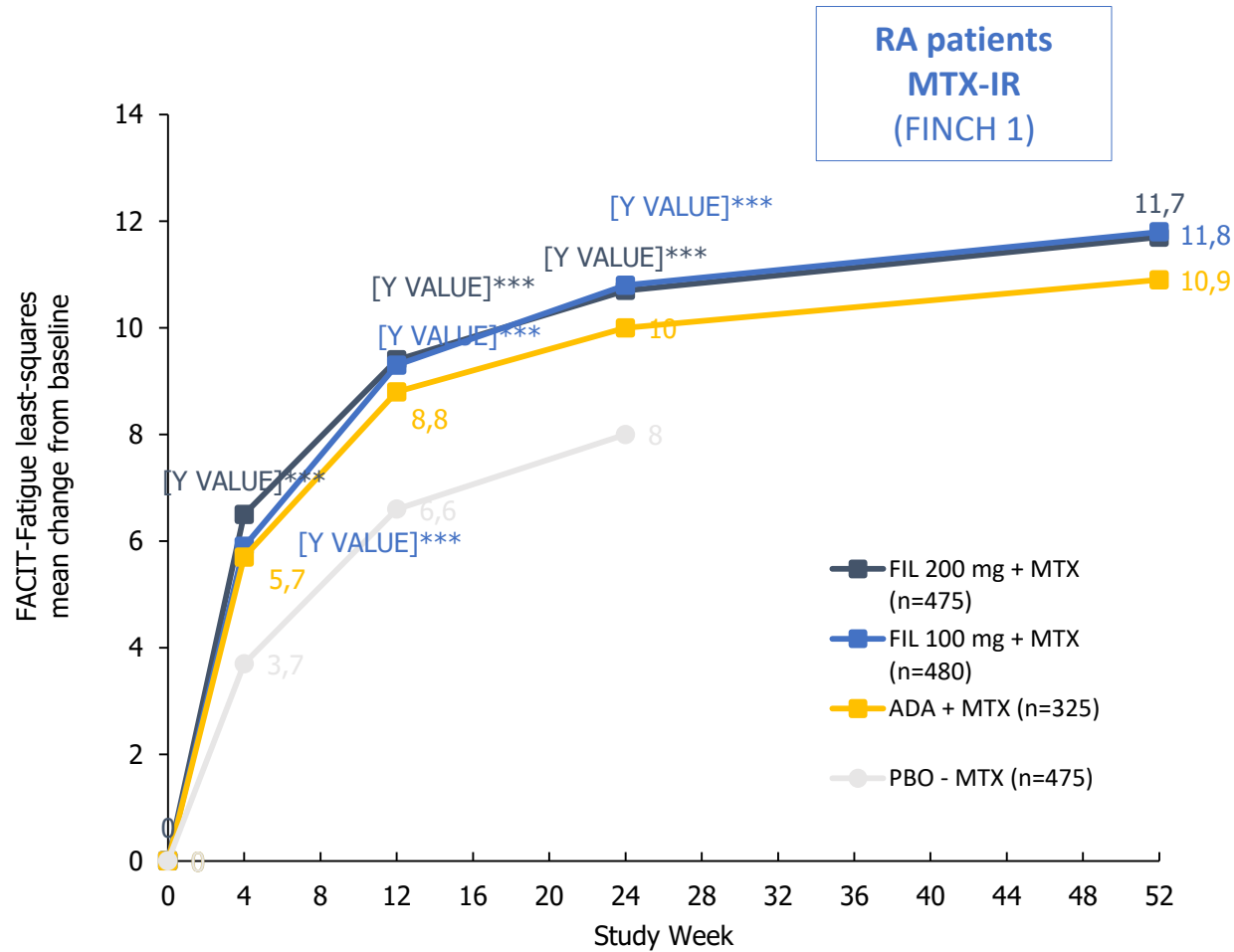


*** p ≤ 0,001 vs. placebo. #P<0,05, ##P <0.01 versus adalimumab (nominal p value, not controlled by multiplicity) , Full Analysis Set

ADA: adalimumab; MTX: methotrexate; PBO: placebo; RA: rheumatoid arthritis

Kivitz A, et al. EULAR 2023 (Abstract FRI0128; poster presentation)

Filgotinib αποτελεσματικό στην κόπωση

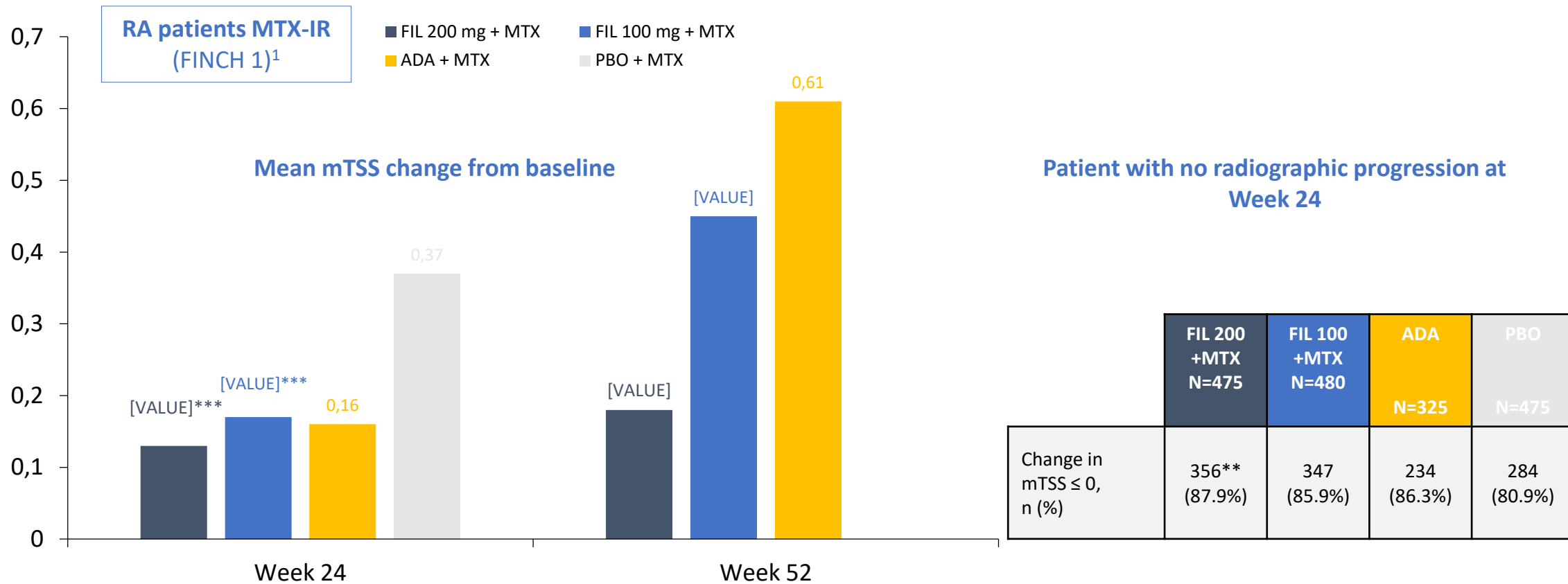


Comparison with PBO/MTX: ***P<0.001, **P<0.01, *P<0.05. Comparison with adalimumab (FINCH 1): †P<0.05. All P values are exploratory (not adjusted for multiplicity) and assessed using the MMRM, including treatment group, visit, treatment group by visit interaction, stratification factors, baseline value as fixed effects, and patients as random effect. In FINCH 1, participants on PBO were rerandomized to FIL 200 or 100 mg at Week 24.

ADA: adalimumab; FACIT-F: Functional Assessment Questionnaire Disability Index; FIL: filgotinib; MTX: methotrexate; PBO: placebo; RA: rheumatoid arthritis

Bingham, et al. *Arthritis Res Ther.* 2022.

Filgotinib σημαντική καθυστέρηση ακτινολογικής βλάβης (παρόμοια με ADA) στους 6 και 12 μήνες



*** p<0.001; ** p=0.009 vs. PBO + MTX; + p<0.05 vs ADA + MTX; All p-values are nominal (not adjusted for multiplicity) except for FIL 100 and 200 mg vs. PBO at Week 24

ADA: adalimumab; IR: inadequate response; mTSS: van der Heijde modified total Sharp score; MTX: methotrexate; PBO: placebo; RA: rheumatoid arthritis

1. Combe B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):848-858.

Περίγραμμα Παρουσίασης

- Εισαγωγή και Μηχανισμός δράσης του Filgotinib
- **Αποτελεσματικότητα**
 - Πρόγραμμα κλινικών μελετών
 - **Δεδομένα πραγματικής ζωής (RWE)**
- Ασφάλεια
- Συμπεράσματα

Filgotinib: Δεδομένα καθημερινής πρακτικής Αποτελεσματικότητα

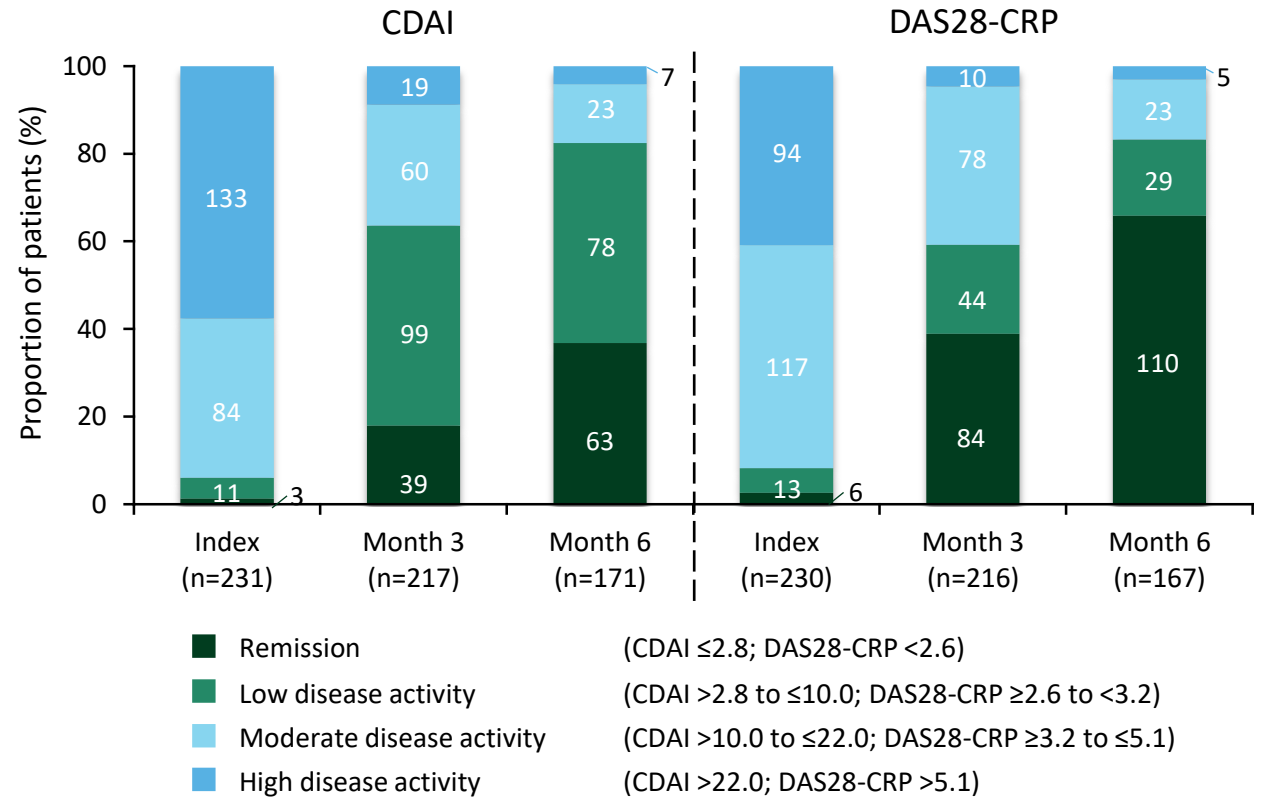


A German retrospective chart review (patients who initiated filgotinib before 1 December 2021; N=301)

Patient baseline characteristics and information

Patient information, n (%)	N=301
Prior therapy	
csDMARD	282 (93.7)
GC	241 (80.1)
bDMARD	199 (66.1)
tsDMARD	113 (37.6)
Received filgotinib as monotherapy	220 (73.1)
Reason for initiating filgotinib	
Oral administration	236 (78.4)
Fast onset of action	201 (66.8)
Benefit–risk ratio	155 (51.5)
Dose adjustment in elderly patients	35 (11.6)
Inefficacy of prior treatment	10 (3.3)

Distribution of disease activity scores during follow-up

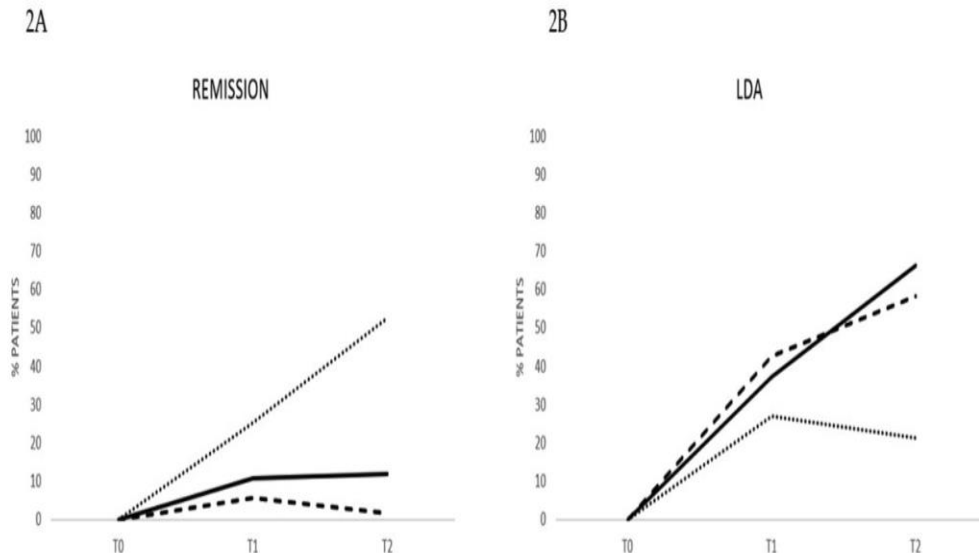


≈80% LDA/Remission στους 6 μήνες

Filgotinib: Δεδομένα καθημερινής πρακτικής

Αποτελεσματικότητα

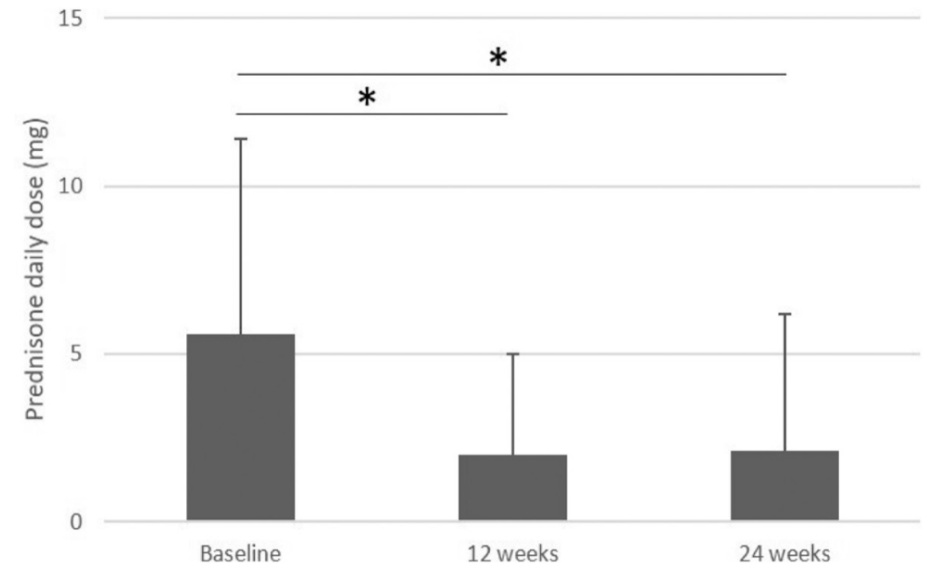
146 RA pts



≈80% LDA/Remission στους 6 μήνες

Effectiveness and safety of filgotinib in rheumatoid arthritis: a real-life multicentre experience

L. La Barbera¹, C. Rizzo¹, F. Camarda¹, F. Atzeni², G. Miceli², A.B. Molica Colella³, V. Franchina⁴, A. Giardina⁵, S. Corrao⁵, G. Provenzano⁶, R. Bursi⁶, R. Foti⁷, Y. Dal Bosco⁷, C. DeBilio⁸, F. Luppino⁸, M. Colaci⁹, M.L. Aprile⁹, M. Bentivegna¹⁰, E. Cassarà¹⁰, A. Lo Gullo¹¹, M.I. De Andres¹¹, G. Guggino¹



Σημαντικό steroid-sparing effect

Filgotinib: Δεδομένα καθημερινής πρακτικής Παραμονή στη θεραπεία



Population: adult patients treated with JAK inhibitors from 2018 onwards (N=375)

- This study included patients treated with the four JAK inhibitors approved in the UK (baricitinib, tofacitinib, filgotinib and upadacitinib)
- **Survival rates** were reported for baricitinib, tofacitinib and filgotinib:
 - Baricitinib (n=233)
 - Tofacitinib (n=61)
 - Filgotinib (n=51)

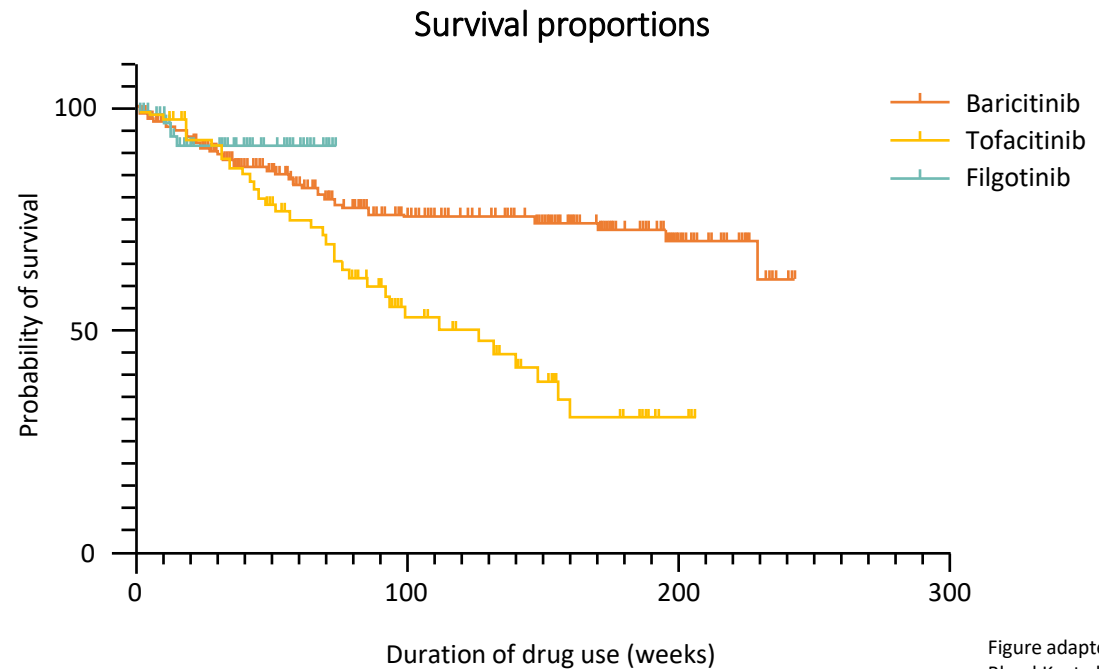


Figure adapted from Bland K, et al. 2023.

Υψηλότερη πιθανότητα παραμονής στη θεραπεία με filgotinib vs baricitinib και tofacitinib

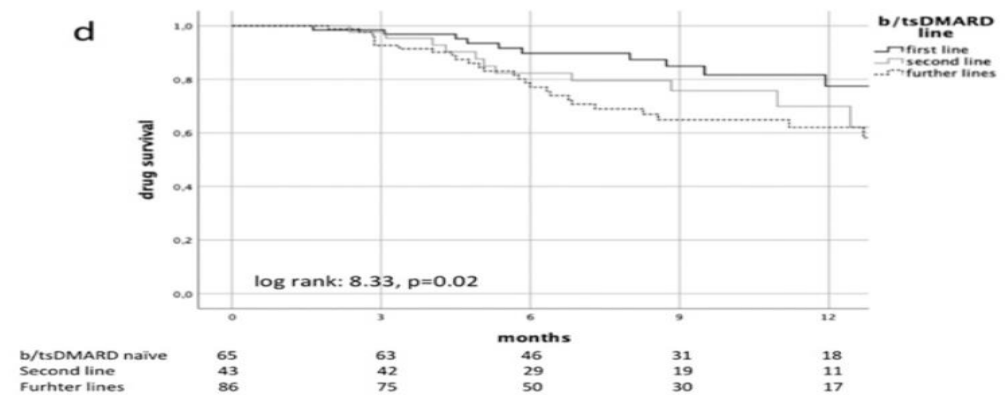
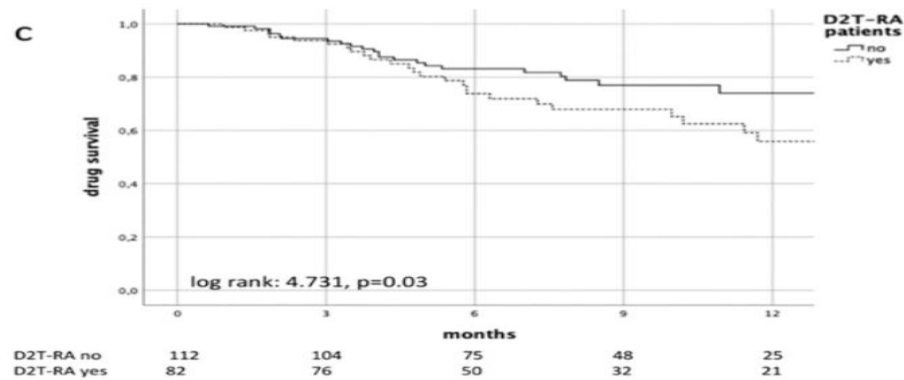
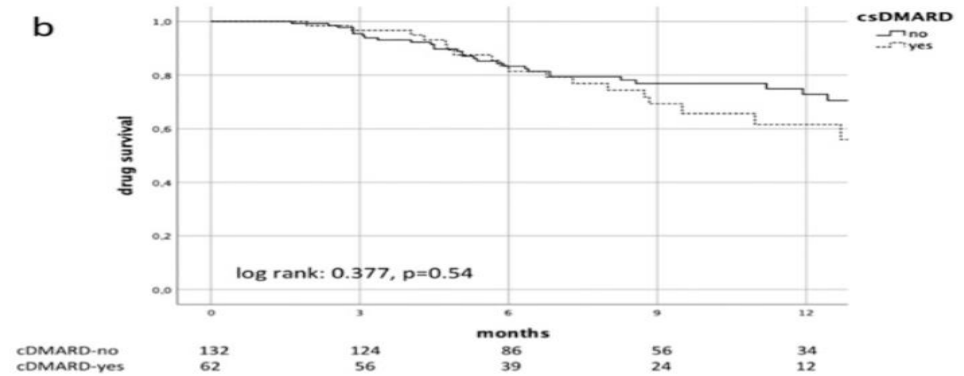
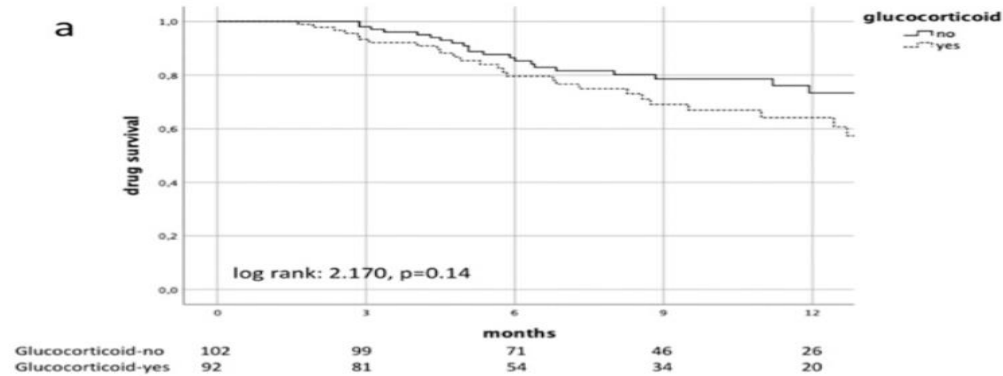
Filgotinib: Δεδομένα καθημερινής πρακτικής

Παραμονή στη θεραπεία

Effectiveness and safety of filgotinib in rheumatoid arthritis patients: data from the GISEA registry

M. Fornaro¹, R. Caporali^{2,3}, M. Biggioggero², S. Bugatti⁴, L. De Stefano⁴, A. Cauli⁵, M. Congia⁵, F. Conti⁶, M.S. Chimenti⁷, C. Bazzani⁸, S. Perniola⁹, F. Atzeni¹⁰, G. Lapadula¹¹, G. Ferraccioli¹², F. Iannone¹

246 RA patients



Παραμονή στο 1^ο έτος = 75,8%

Filgotinib: Δεδομένα καθημερινής πρακτικής PROs

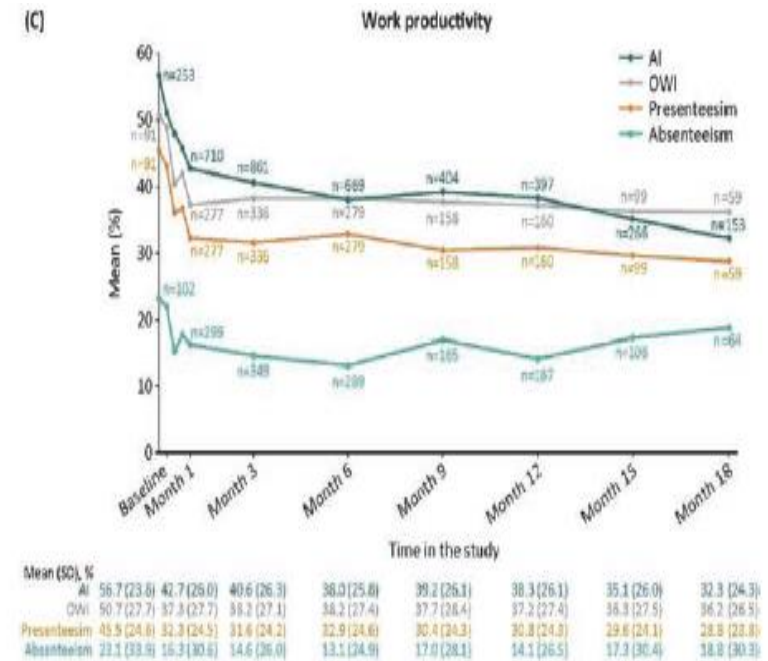
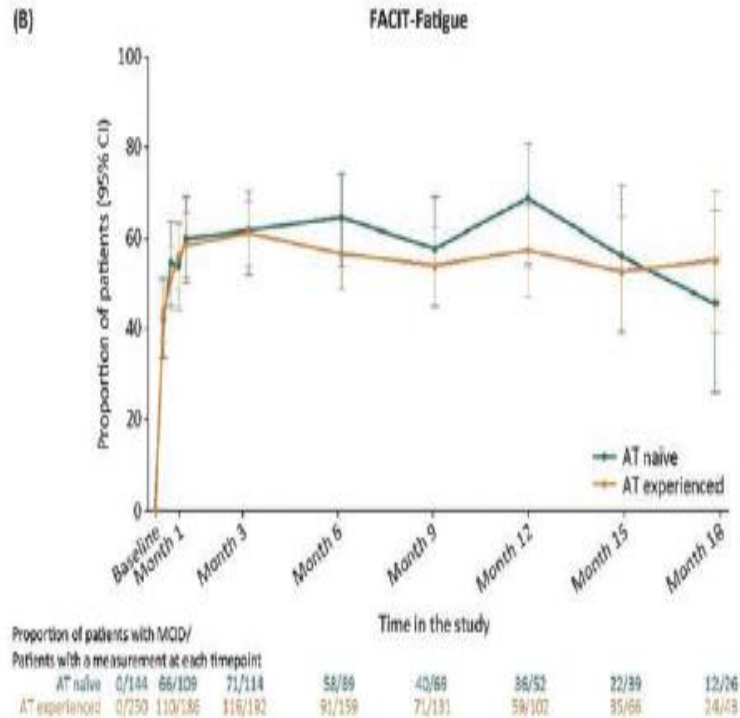
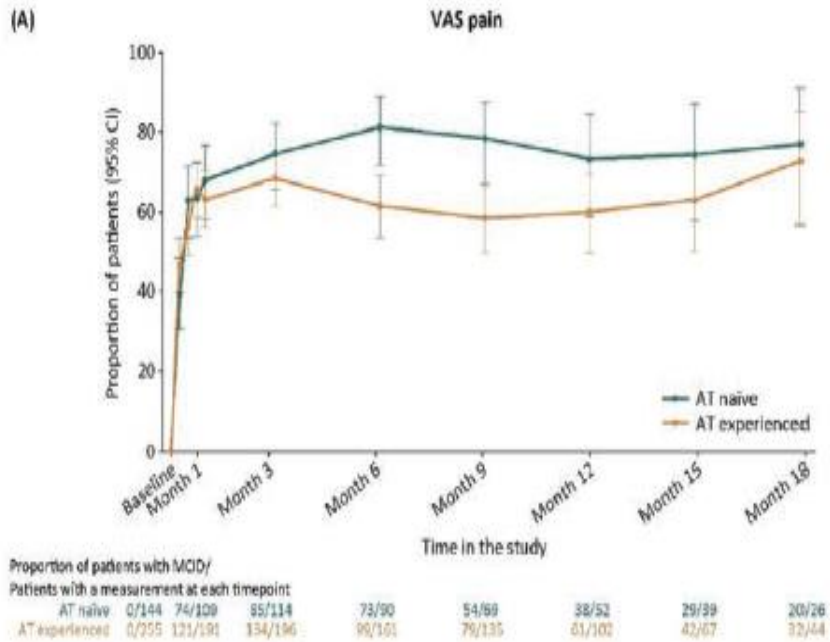


AB0569

PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PROs), DISEASE ACTIVITY AND SAFETY IN 1,177 PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) TREATED WITH FILGOTINIB FOR UP TO 18 MONTHS: INTERIM RESULTS FROM FILOSOPHY AND PARROTFISH

Prospective Cohort of 1177 RA patients

Figure. Proportion of patients with a clinically meaningful improvement from baseline in (A) VAS pain score and (B) FACIT-Fatigue score, and (C) mean work productivity over time



↓ Πόνος ήδη από την 1^η εβδ. σε 40-45% των ασθ.

↓ Κόπωσης ήδη από την 1^η εβδ. σε 40-45% των ασθ.

↑ Παραγωγικότητας ήδη από την 1^η εβδ. και διατήρηση ως και το 18^ο μήνα

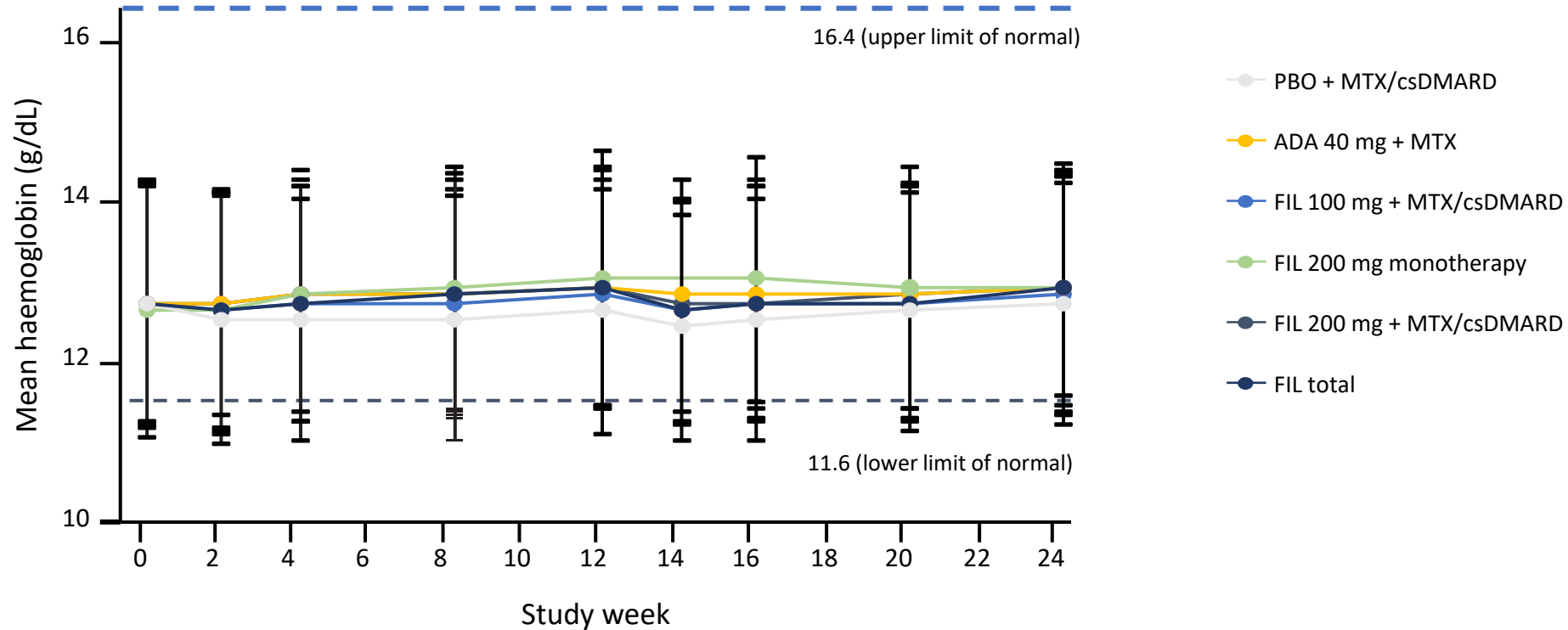
Περίγραμμα Παρουσίασης

- Εισαγωγή και Μηχανισμός δράσης του Filgotinib
- Αποτελεσματικότητα
 - Πρόγραμμα κλινικών μελετών
 - Δεδομένα πραγματικής ζωής (RWE)
- **Ασφάλεια**
- Συμπεράσματα

Filgotinib: Προφίλ Ασφαλείας

• Συχνότερες ΑΕs:

- Ναυτία (3.5%)
- Ρινοφαρυγγίτιδα (3.3%)
- Ουρολοίμωξη (1.7%)
- Ζάλη (1.2%) και
- Λεμφοπενία (1.0%)



FIL → απουσία αναιμίας και θρομβοπενίας (εκλεκτικότητα JAK-1?)

Filgotinib: Προφίλ Ασφαλείας

Integrated Safety Analysis



Pooled data across
seven Phase 2 and Phase
3 studies

FINCH 1 | MTX-IR

FINCH 2 | Biologic-IR

FINCH 3 | MTX-naïve

FINCH 4 | Long-term extension

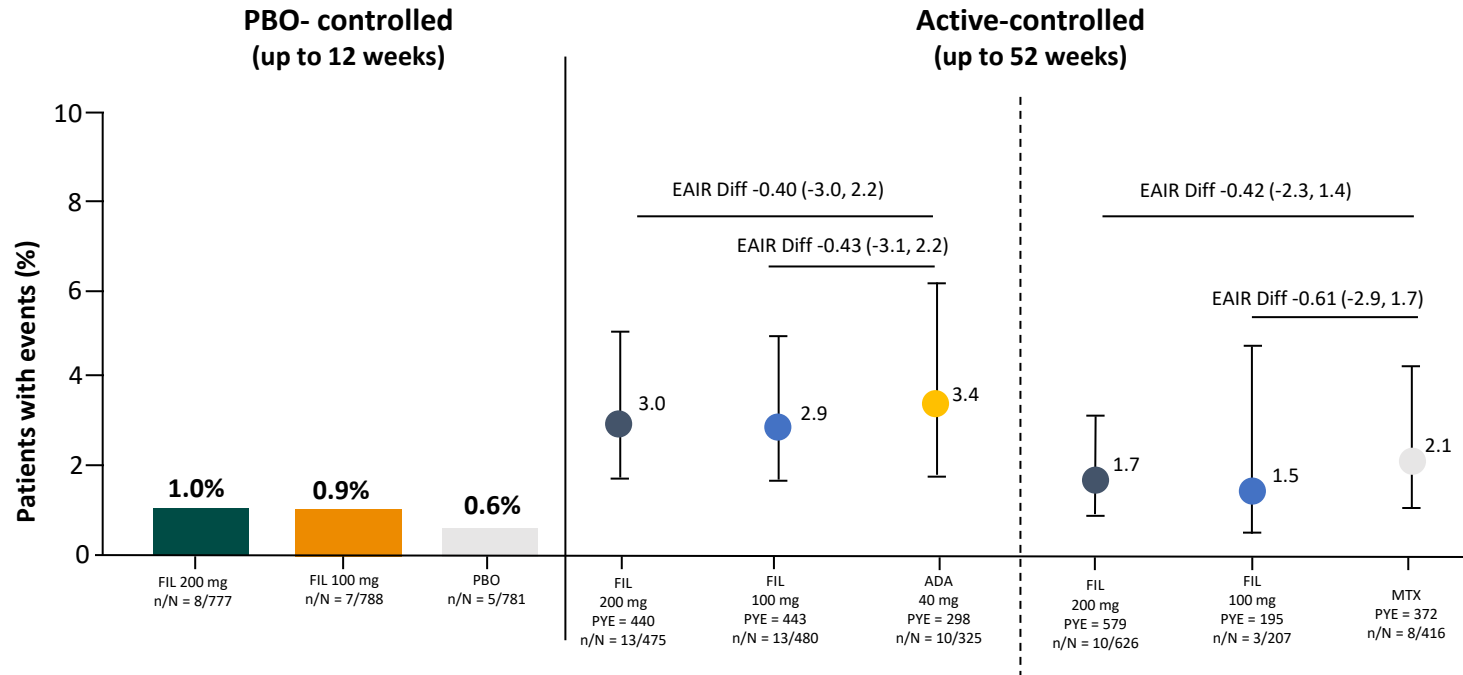
DARWIN 1

DARWIN 2

DARWIN 3 | Long-term extension

Διάρκεια Θεραπείας ως 8.3 έτη (μέση 3.8 έτη)

Σοβαρές Λοιμώξεις

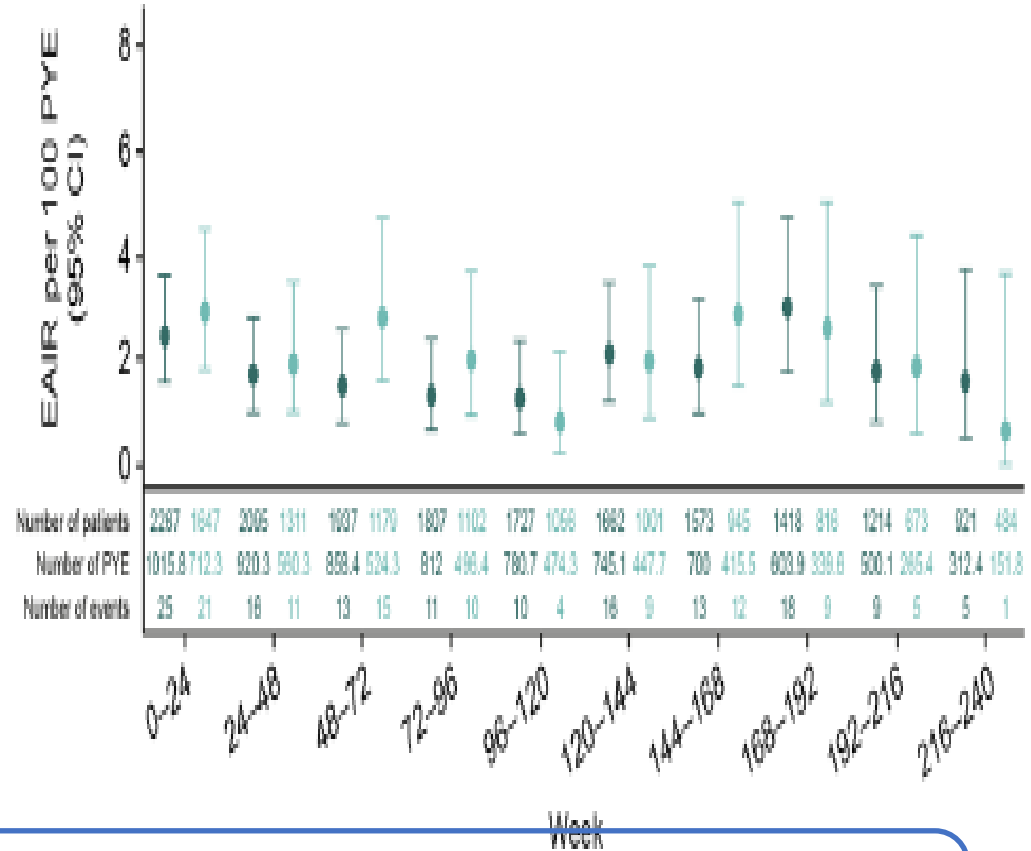
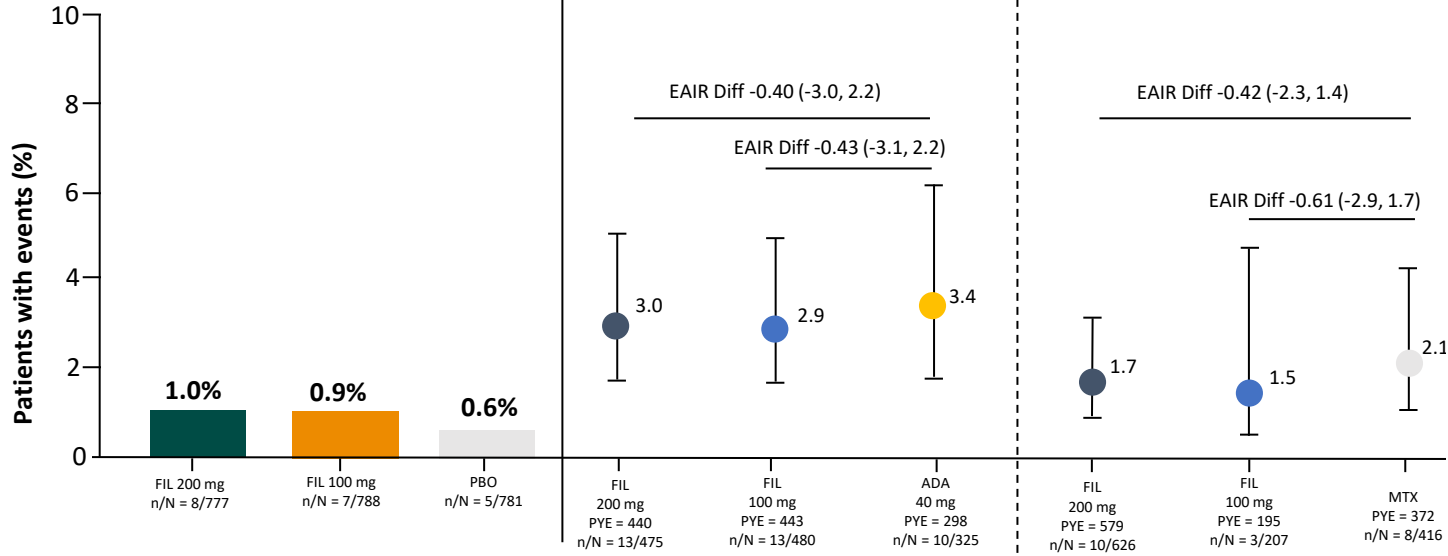


Χαμηλά και σταθερά ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων σε σχέση με PBO, ADA, MTX

Σοβαρές Λοιμώξεις

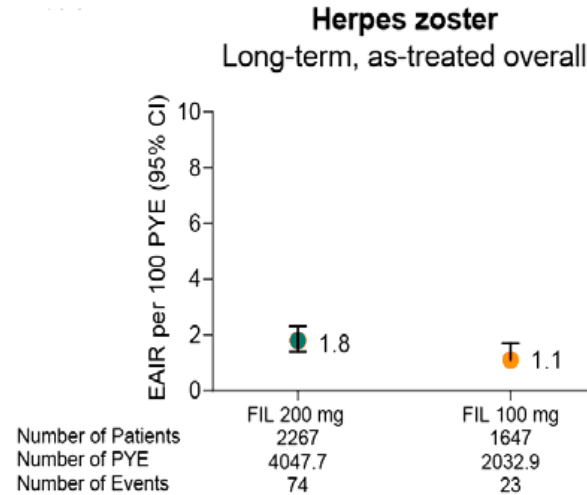
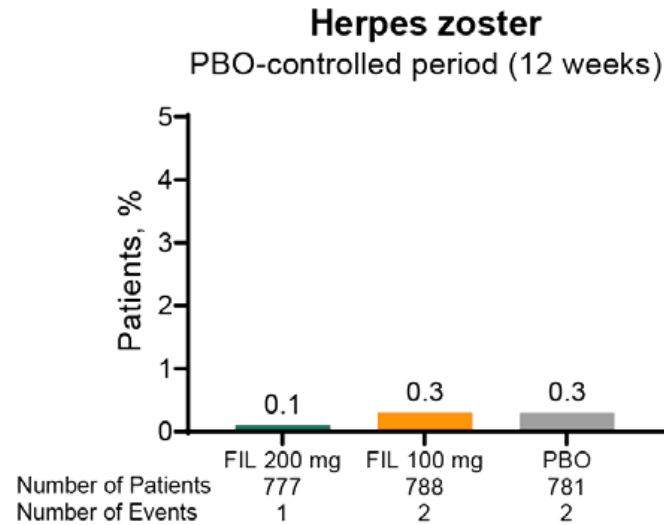
**PBO- controlled
(up to 12 weeks)**

**Active-controlled
(up to 52 weeks)**

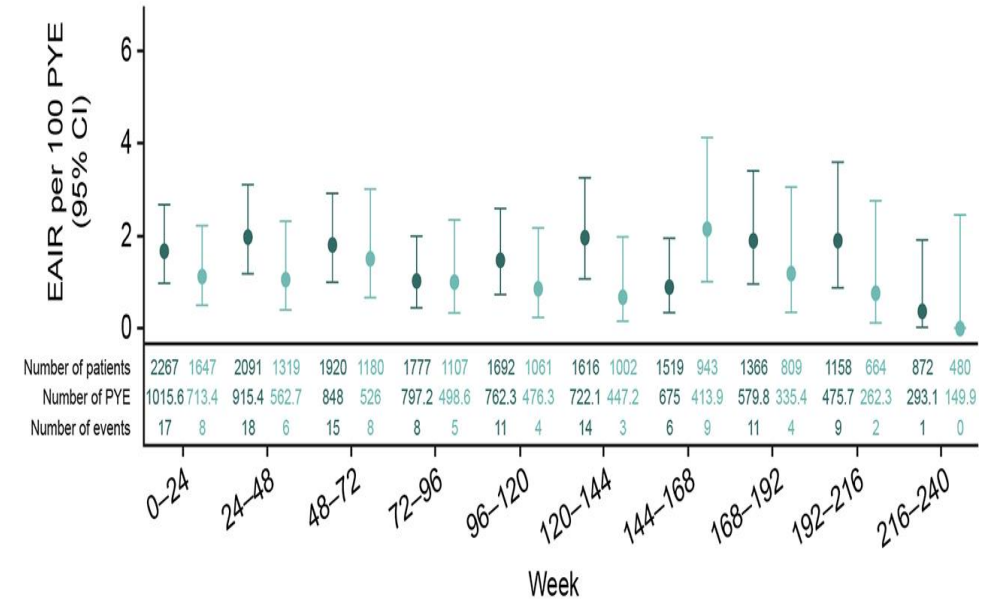


Χαμηλά και σταθερά ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων
 N.B.: EAIR = **1.9- 2.2/100 PYE vs 2.5-6.2/100 PYE** για άλλους JAKis

Herpes zoster

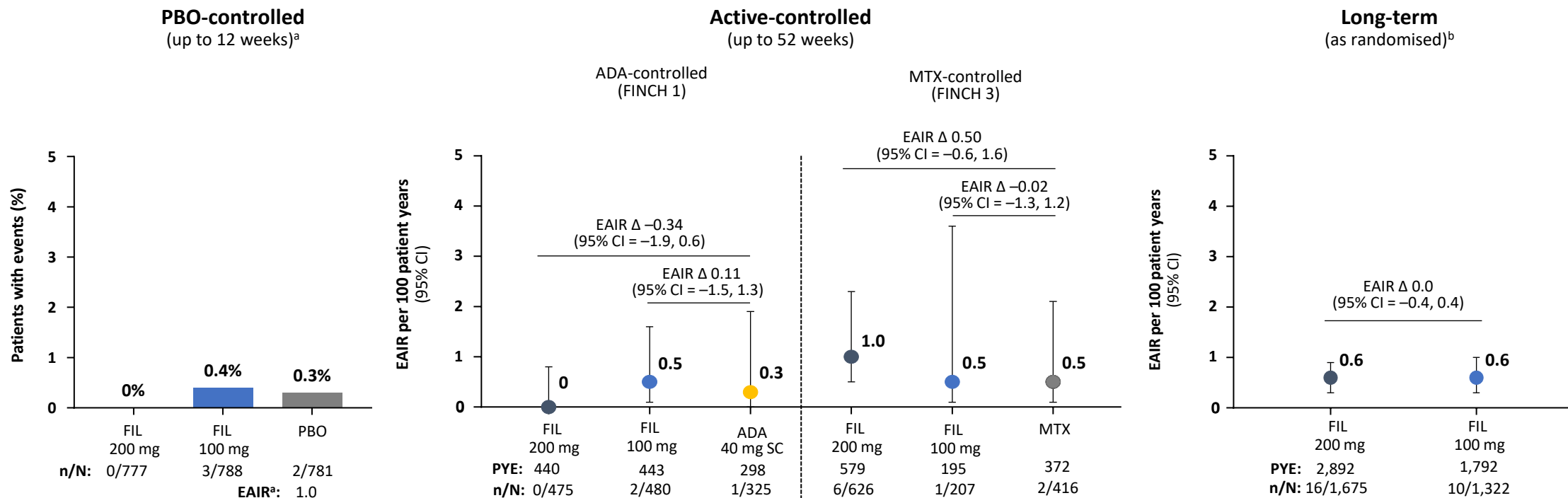


Herpes zoster



- Χαμηλότερη συχνότητα (1.1/100 PYE and 1.5/100 PYE vs 2.8–7.0 /100PYE) από την αναμενόμενη για την κατηγορία των JAKis (Εκλεκτικότητα JAK-1?)
- Πλειονότητα των περιπτώσεων ήπιας/ μέτριας βαρύτητας – 6 σοβαρές
- ↑ κίνδυνος σε γυναίκες, Ασιατικής καταγωγής, ≥50 yrs , ιστορικό έρπητα ζωστήρα ή χρόνιας πνευμονοπάθειας, FIL 200 mg QD

Major adverse cardiovascular event (MACE)



EAIRs of MACE χαμηλά και σταθερά στο χρόνο

All analyses include all data from the patient's original assigned study treatment, censor data after subjects were re-randomised or assigned to a different treatment were censored.

Long-term analysis also includes data from patients re-randomised from PBO to FIL

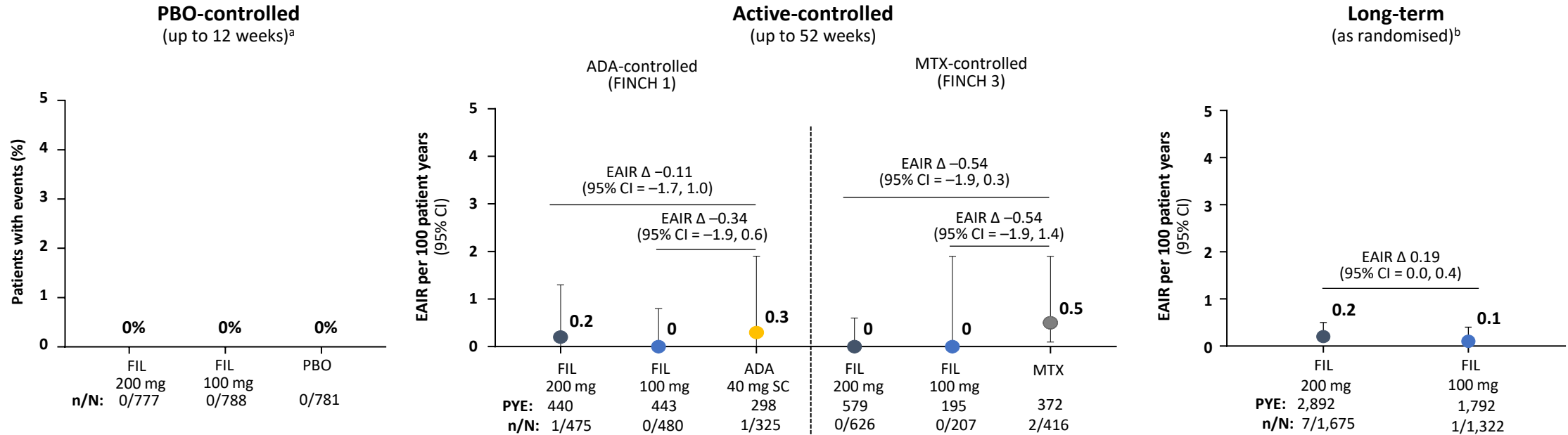
EAIR for ADA-controlled calculated by Exact Poisson method. EAIR for MTX-controlled and long-term calculated by Poisson regression with treatment and log exposure as offset

^a One additional event occurred in a PBO-treated patient between Week 12 and Week 24; EAIR based on 24-week data

^b Events that occurred in filgotinib-treated patients in the placebo-controlled and active-controlled analyses are included in these data

Δ: change; ADA: adalimumab; CI: confidence interval; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; FIL: filgotinib; MTX: methotrexate; n/N: number of events per total number of patients; PBO: placebo; PYE: patient-years of exposure
Charles-Schoeman C, et al. ACR 2023 (Abstract 239; poster presentation).

Venous thromboembolism (VTE)



EAIR/100 PYE χαμηλά και σταθερά στο χρόνο

All analyses include all data from the patient's original assigned study treatment; data after subjects were re-randomised or assigned to a different treatment were censored

Long-term analysis also includes data from patients re-randomised from PBO to FIL. EAIR for ADA-controlled and MTX-controlled calculated by the Exact Poisson method

EAIR for long-term calculated by Poisson regression with treatment and log exposure as offset

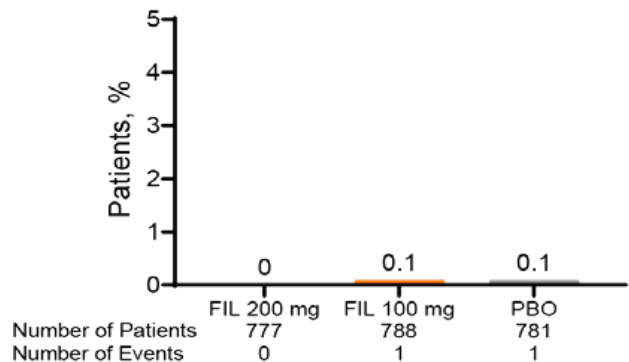
^a There were 2 additional VTE events in placebo-treated patients between Weeks 12 and 24; EAIR based on 24-week data

^b Events that occurred in filgotinib-treated patients in the placebo-controlled and active-controlled analyses are included in these data

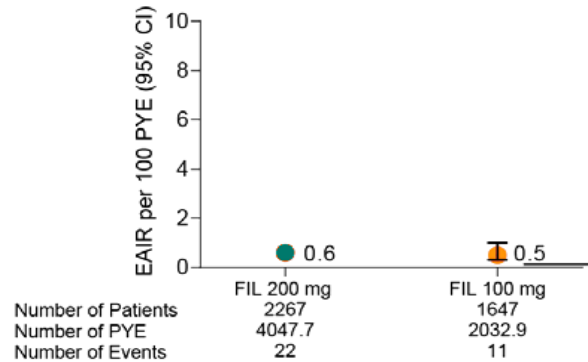
Δ: change; ADA: adalimumab; CI: confidence interval; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; FIL: filgotinib; MTX: methotrexate; n/N: number of events per total number of patients; PBO: placebo; PYE: patient-years of exposure
Charles-Schoeman C, *et al.* ACR 2023 (Abstract 239; poster presentation).

Malignancy

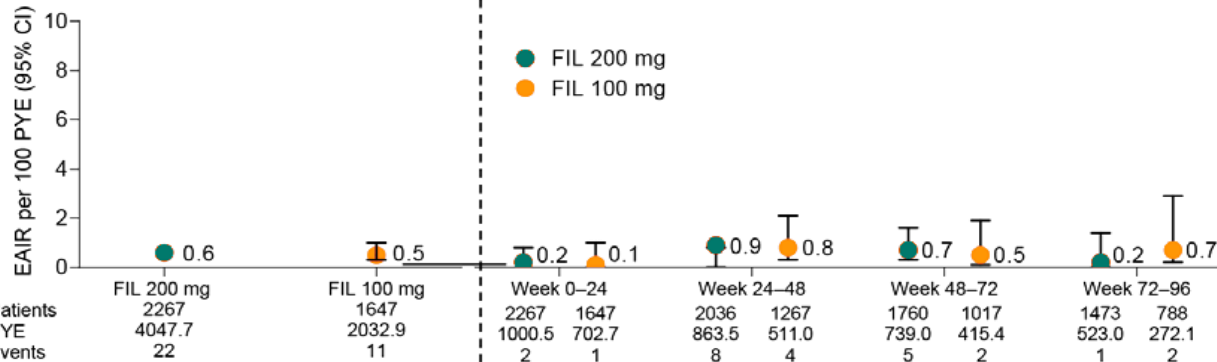
Malignancy excluding NMSC
PBO-controlled period (12 weeks)



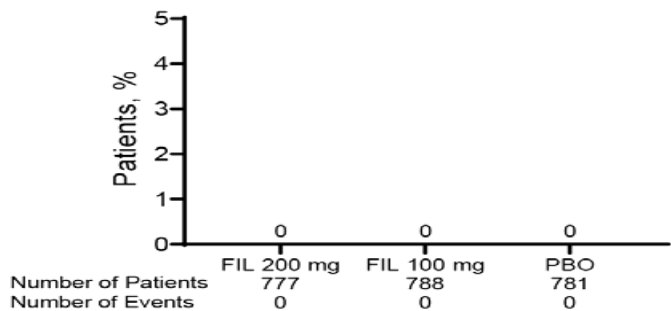
Malignancy excluding NMSC
Long-term, as-treated overall



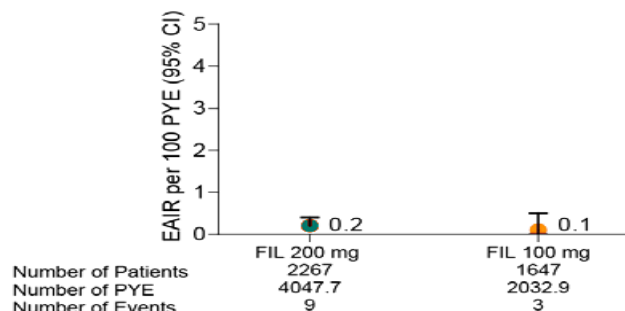
Malignancy excluding NMSC
Long-term, as-treated over time



NMSC
PBO-controlled period (12 weeks)

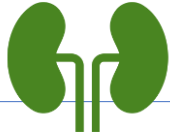


NMSC
Long-term, as-treated overall



EAIRs of TEAEs χαμηλά και σταθερά στο χρόνο

Filgotinib: Προφύλ Ασφαλείας σε ειδικές κατηγορίες



Renal impairment

Mild*: no dose adjustment required.

Moderate to severe*: 100 mg once daily is recommended.

End-stage renal disease*: FIL has not been studied in these patients and is **not recommended**.



Hepatic impairment

Mild-moderate**: no dose adjustment required.

Severe**: FIL has not been studied in these patients and is **not recommended**.



Elderly

Age ≥ 75 years: a starting dose of 100 mg once daily is recommended as clinical experience is limited.

Reference: filgotinib SmPC, 2024

* Mild renal impairment: creatinine clearance ≥ 60 mL/min; moderate or severe: creatinine clearance 15 to <60 mL/min; end stage renal disease: creatinine clearance <15 mL/Min

** Mild hepatic impairment: Child Pugh A; moderate hepatic impairment: Child Pugh B; severe hepatic impairment: Child Pugh C

Συμπεράσματα

- Αναστρέψιμος **Εκλεκτικός αναστολέας JAK-1**:
 - **Χωρίς σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις** (fenofibrate, carvedilol, diltiazem or simvastatin ?)
 - **Νεφρική κάθαρση** (σε eGFR<60ml/min → FIL 100)
 - **Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής**
- **Πλήρες κλινικό πρόγραμμα** με δεδομένα αποτελεσματικότητας τόσο σε MTX-IR, bDMARDs-IR όσο και ως μονοθεραπεία
- **Μη κατωτερότητα σε άμεση σύγκριση με ADA**
- **Ταχεία έναρξη δράσης** με γρήγορη βελτίωση στη συμπτωματολογία και τη λειτουργικότητα → επανένταξη των ασθενών και από δεδομένα καθημερινής πρακτικής (RWE)
- **Ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας** παρόμοιο με των υπολοίπων JAKis και ADA (χαμηλότερα ποσοστά VZV, σοβαρών λοιμώξεων και αναιμίας σε σχέση με άλλα JAKis)



Σας ευχαριστώ !!