

Phase-III-Studie: FINCH 1

Filgotinib in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat.¹

Combe B, et al. Ann Rheum Dis 2021;0:1–11. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219214.¹

Studiendesign¹

Phase-III-Studie mit vier Studienarmen: Filgotinib 200 mg oder 100 mg, Adalimumab 40 mg oder Placebo – jeweils in Kombination mit Methotrexat.

Ergebnisse¹

Unter Filgotinib wurden hohe Raten an ACR20/50/70-Ansprechen beobachtet, ebenso hohe Raten an Patienten mit Verbesserung der Krankheitsaktivität (DAS28-CRP, CDAI, SDAI, Boolean) und der radiologischen Progression (mTSS). Unerwünschte Ereignisse waren über die Studienarme ausgewogen.

Fazit¹

Filgotinib war gut verträglich, zeigte einen schnellen Wirkeintritt (signifikante Unterschiede vs. Placebo häufig schon innerhalb von 2 Wochen) und die Wirksamkeit blieb über die Studiendauer von 52 Wochen erhalten.

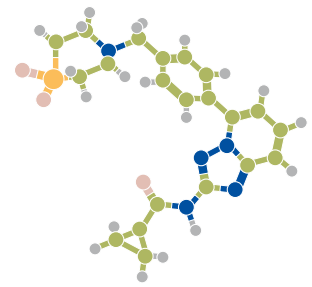
Über Filgotinib

Filgotinib ist ein Januskinase(JAK)-Inhibitor mit hoher Präferenz für den Subtyp JAK1, ein Schlüsselenzym in der Pathologie der rheumatoiden Arthritis (RA).^{3,4}

Filgotinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver RA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Filgotinib kann oral als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.⁵

Die empfohlene Dosis von Filgotinib beträgt für erwachsene Patienten mit RA 200 mg einmal täglich. Bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren wird eine Anfangsdosis von 100 mg einmal täglich empfohlen, da die klinische Erfahrung begrenzt ist und schwere Infektionen häufiger bei diesen Patienten auftreten. Auch Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 bis < 60 ml/min) wird eine Dosis von 100 mg Filgotinib einmal täglich empfohlen.⁵

Filgotinib Molekülstruktur²



- Kohlenstoff
- Wasserstoff
- Stickstoff
- Schwefel
- Sauerstoff

Studienziel¹

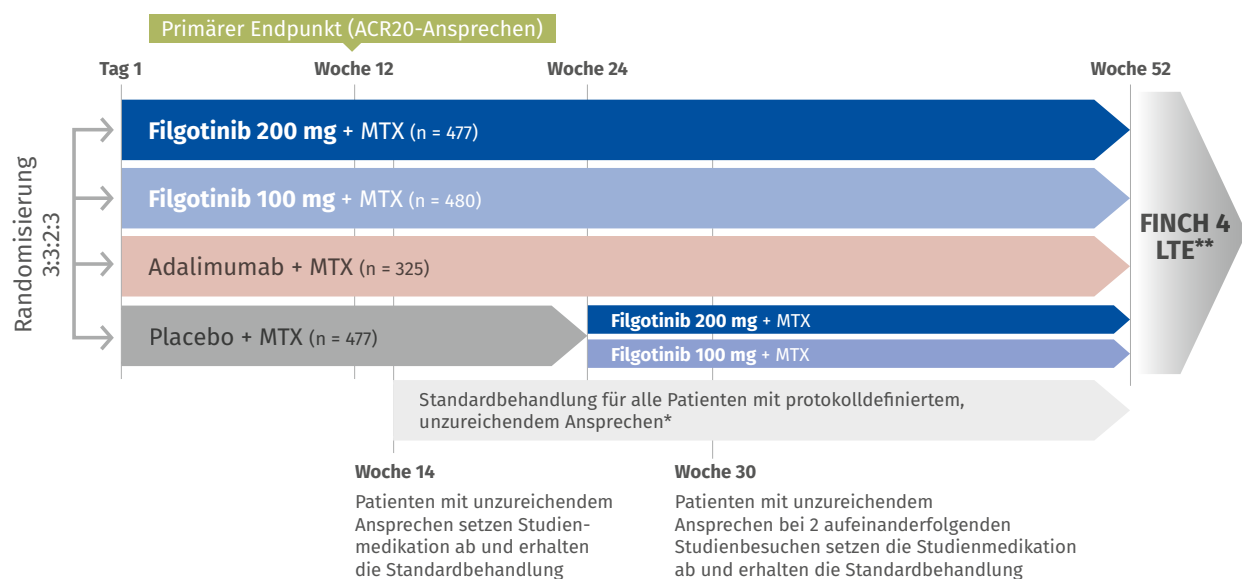
Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Filgotinib (200 mg oder 100 mg täglich) in Kombination mit MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA und mit unzureichendem Ansprechen auf MTX.

Studiendesign¹

52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und Adalimumab-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden 3:3:2:3 randomisiert in vier Studienarme mit:

1. 200 mg Filgotinib + MTX,
2. 100 mg Filgotinib + MTX,
3. 40 mg Adalimumab + MTX oder
4. Placebo + MTX.

Nach Abschluss der Studienphase wurde den Patienten angeboten, an der Langzeitfortsetzungsstudie (LTE) FINCH 4 teilzunehmen.



Studiendesign: * Patienten ohne adäquates Ansprechen (< 20%ige Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert sowohl in SJC66 als auch TJC68; in Woche 14 oder bei 2 aufeinanderfolgenden Besuchen nach Woche 30) brechen die Studienmedikation ab und setzen die Studienbesuche mit einer vom Prüfarzt spezifizierten Standardtherapie fort. ** Für die LTE-Studie werden die Patienten, die zuvor Adalimumab 40 mg + MTX erhielten, neu in Filgotinib-Therapiearme randomisiert.

Studienpopulation¹

Eingeschlossen wurden 1759 Patienten ≥ 18 Jahre mit RA-Diagnose nach Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2010 sowie funktioneller ACR-Klasse I–III. Weitere wichtige Einschlusskriterien:

- ≥ 6 geschwollene und ≥ 6 druckschmerzhaft Gelenke
- Bedingungen im Hinblick auf Erosionen/C-reaktives Protein (CRP):
 - > ≥ 1 Erosion und positiv getestet auf Rheumafaktor oder Antikörper gegen zyklisch citrulliniertes Peptid (Anti-CCP) **oder**
 - > ≥ 3 Erosionen wenn negativ getestet auf Rheumafaktor und Anti-CCP **oder**
 - > Serum-CRP ≥ 6 mg/l
- MTX in stabiler Dosierung seit ≥ 12 Wochen vor Studienbeginn

Demografische und klinische Ausgangsmerkmale¹

	Filgotinib 200 mg + MTX (n = 475)	Filgotinib 100 mg + MTX (n = 480)	Adalimumab + MTX (n = 325)	Placebo + MTX (n = 475)
Demografie				
Frauen, %	79,8	83,1	81,8	82,3
Kenngößen zur Krankheit				
Krankheitsdauer in Jahren, Mittelwert (Median)	7,3 (4,8)	8,5 (5,9)	8,0 (5,5)	7,3 (5,1)
RF- und Anti-CCP-positiv, %	69,7	69,2	67,4	70,1
Swollen Joint Count 66 (SJC66), Mittelwert	15	15	16	16
Tender Joint Count 68 (TJC68), Mittelwert	25	25	24	24
Hochsensitives CRP (hsCRP), Mittelwert, mg/l	16,1	16,7	14,6	16,3
DAS28-CRP, Mittelwert	5,8	5,7	5,7	5,7
mTSS, Mittelwert	32,5	36,7	34,8	31,6
Behandlungen				
MTX-Dosis, Mittelwert, mg/Woche	15,3	15,5	15,4	14,9
Orale Kortikosteroid-Komedikation, %	48,2	47,7	43,1	45,7

Studienendpunkte¹

Primärer Endpunkt¹

Anteil der Patienten mit ACR20-Ansprechen in Woche 12

Ausgewählte sekundäre Endpunkte⁶

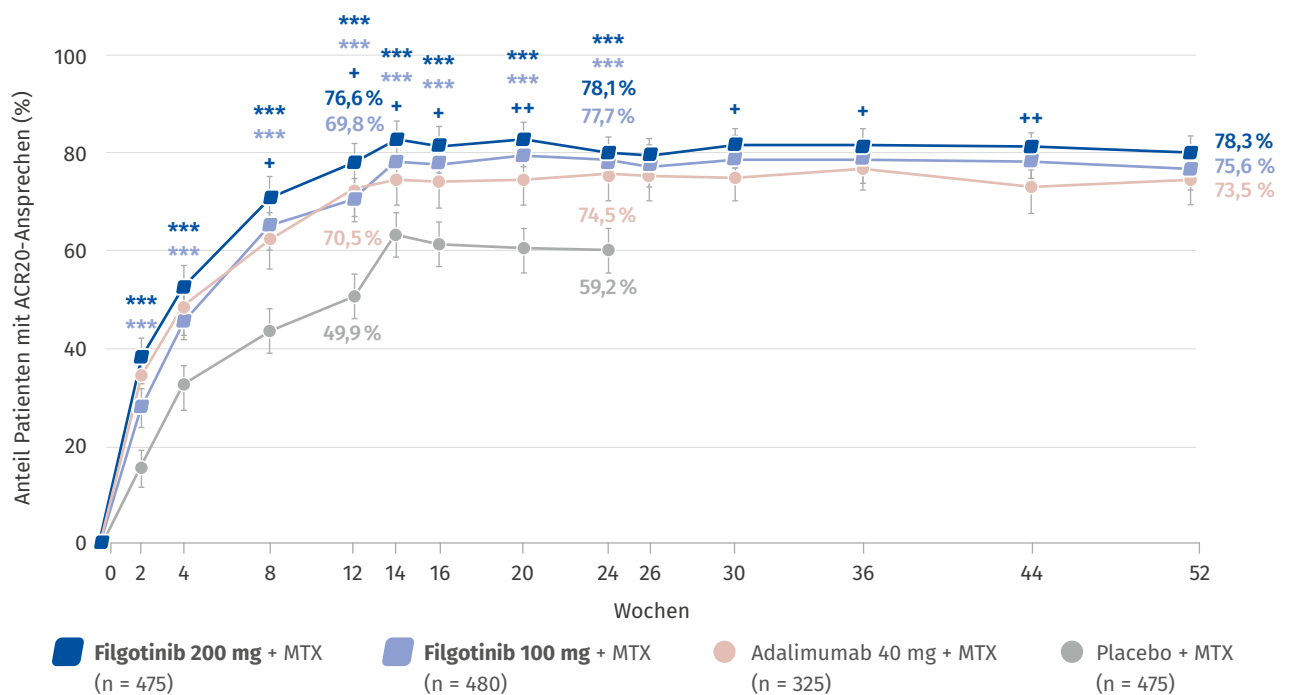
- ACR20-Ansprechen in Woche 4, 24 und 52
- ACR50/70-Ansprechen in Woche 4, 12, 24 und 52
- niedrige Krankheitsaktivität (disease activity score [DAS]28-CRP $\leq 3,2$) in Woche 4, 12, 24 und 52
- klinische Remission (DAS28-CRP $< 2,6$) in Woche 4, 12, 24 und 52
- Veränderung des modified total Sharp/von der Heijde score (mTSS) in Woche 24 und 52
- Veränderung des clinical disease activity index (CDAI) in Woche 4, 12, 24 und 52
- Veränderung des simplified disease activity index (SDAI) in Woche 4, 12, 24 und 52

Wirksamkeit

ACR-Ansprechen¹

Im primären Studienendpunkt, Anteil der Patienten mit ACR20-Ansprechen in Woche 12, war Filgotinib 200 mg + MTX signifikant überlegen ($p < 0,001$ vs. Placebo + MTX; $p < 0,05$ vs. Adalimumab + MTX, nominal). Das ACR20-Ansprechen war bereits nach 2 Wochen statistisch signifikant verbessert gegenüber Placebo + MTX ($p < 0,001$; nominal), nach 8 Wochen gegenüber Adalimumab + MTX ($p < 0,05$; nominal).

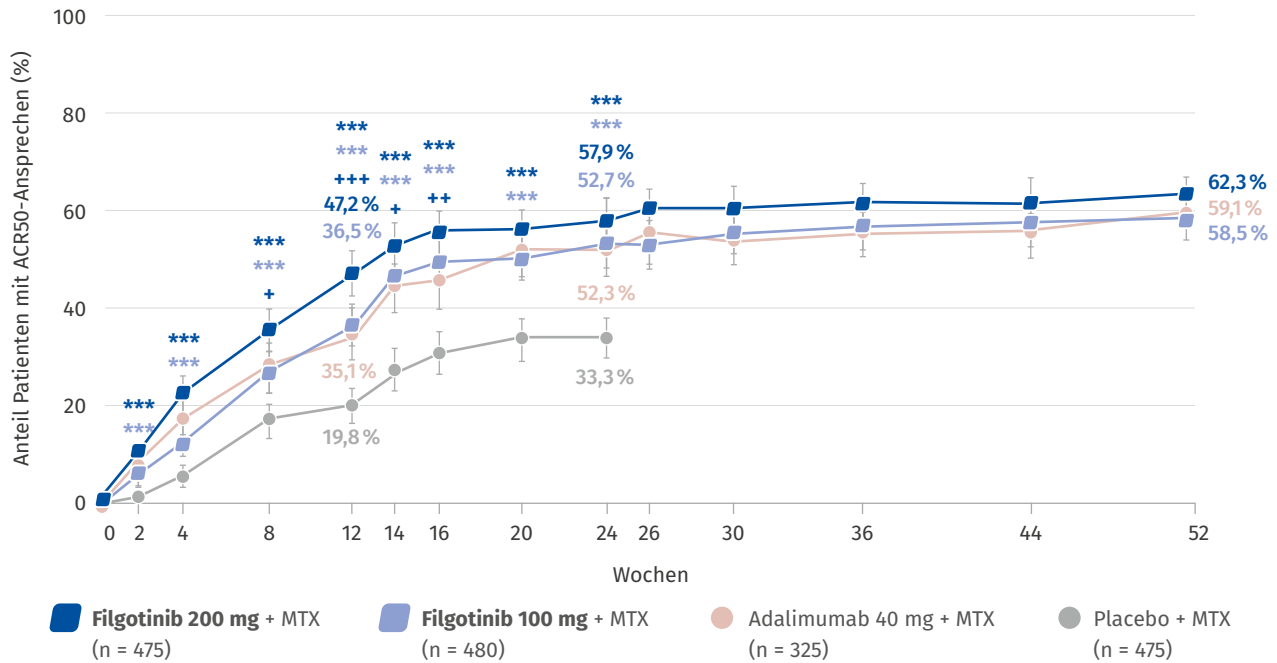
ACR20



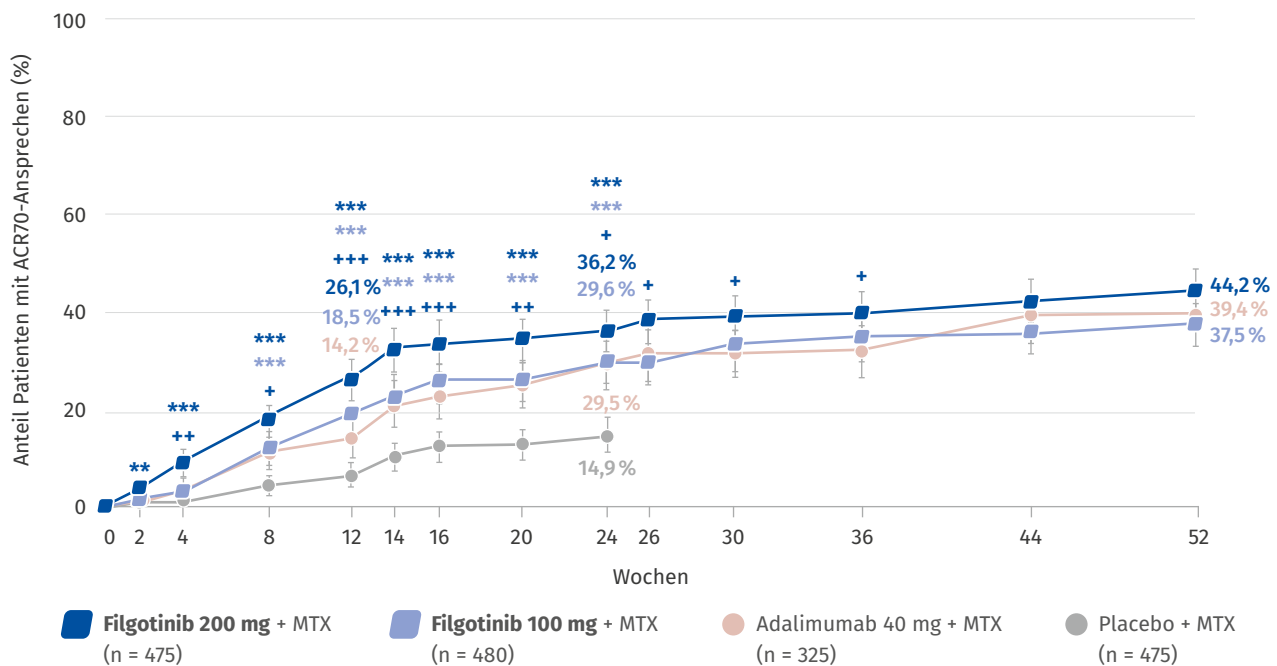
ACR20: Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle. Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet. *** $p < 0,001$ vs. Placebo + MTX; + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$ vs. Adalimumab + MTX; p-Werte sind nominal und nicht auf Multiplizität kontrolliert, ausgenommen die Vergleiche für das ACR20-Ansprechen vs. Placebo in Woche 12.

Ein ähnlich positives Bild für Filgotinib zeigte sich beim ARC50- und ACR70-Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit Verbesserungen im jeweiligen ACR-Scorewert war unter Filgotinib 200 mg + MTX über alle Zeitpunkte bis Woche 52 am höchsten. Die Wirksamkeit von Filgotinib hielt über die gesamte Studiendauer von 52 Wochen an.

ACR50



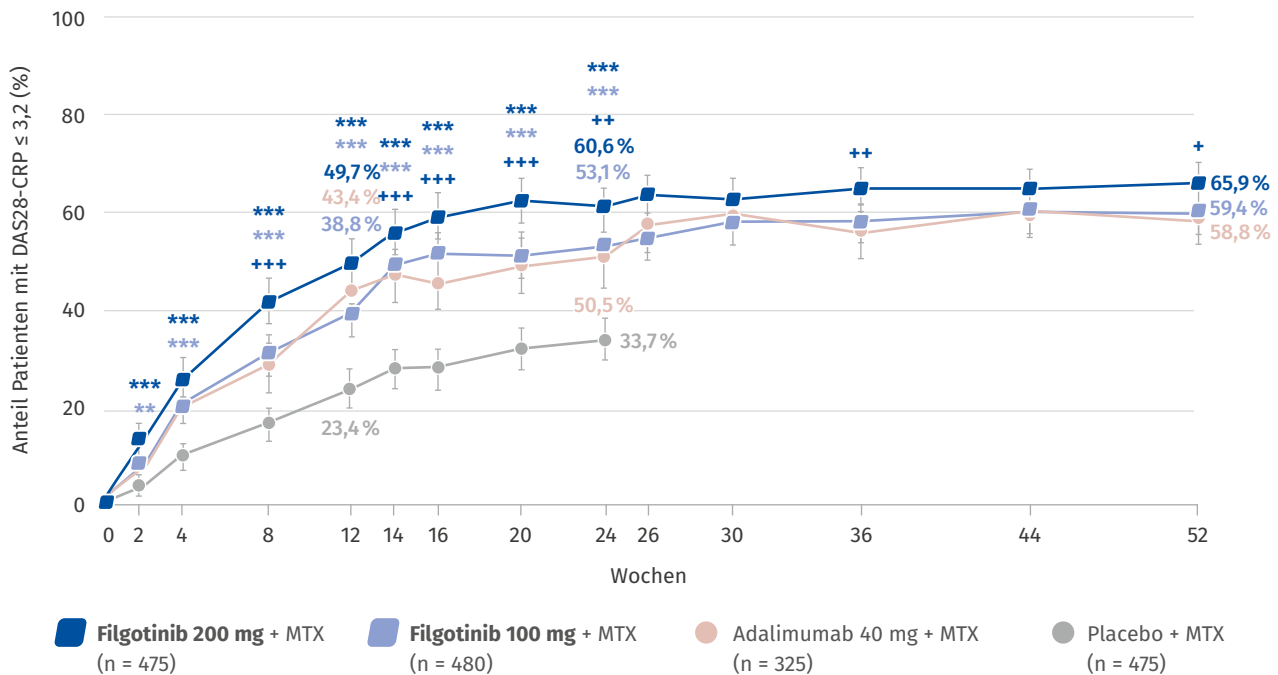
ACR70



ACR50 und ACR70: Fehlerbalken zeigen 95%-Konfidenzintervalle. Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet. ** p < 0,01; *** p < 0,001 vs. Placebo + MTX; + p < 0,05; ++ p < 0,01; +++ p < 0,001 vs. Adalimumab + MTX. p-Werte sind nominal und nicht auf Multiplizität kontrolliert.

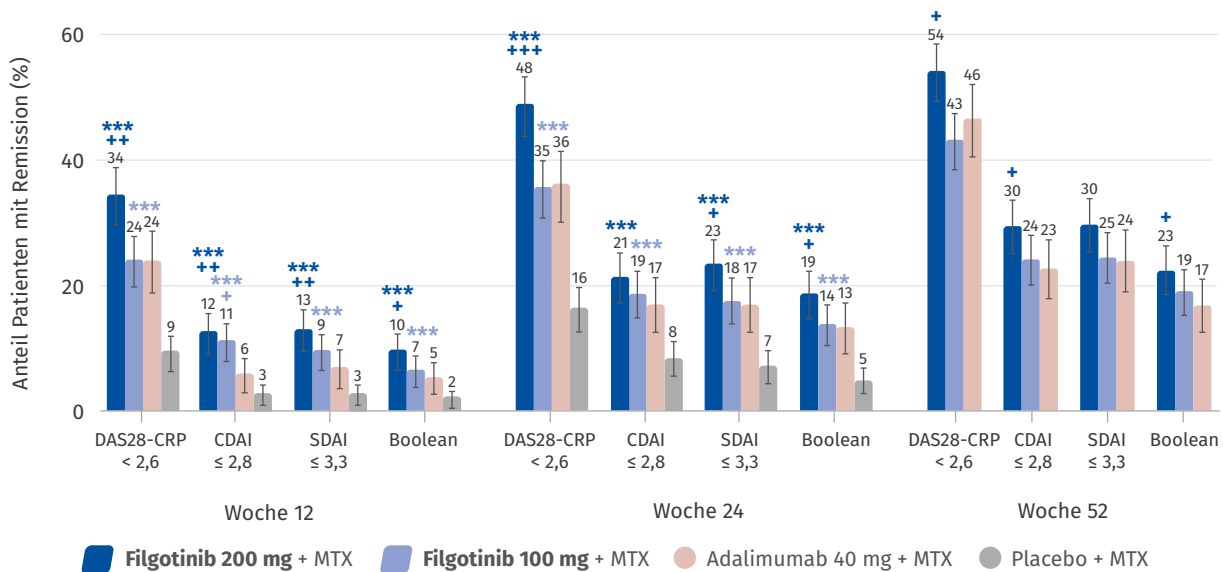
Niedrige Krankheitsaktivität¹

Unter Filgotinib 200 mg + MTX erreichten signifikant mehr Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität (definiert als DAS28-CRP \leq 3,2) als unter Adalimumab + MTX in Woche 24 ($p < 0,01$; nominal) und Woche 52 ($p < 0,05$; nominal). Die Verbesserung im Vergleich zu Placebo war zu allen Zeitpunkten bis Woche 24 signifikant ($p < 0,001$; nominal).



Klinische Remission¹

In Woche 52 erreichten 54% der Patienten unter Filgotinib 200 mg + MTX einen DAS28-CRP $<$ 2,6 und damit signifikant mehr als unter Adalimumab + MTX mit 46% der Patienten ($p < 0,05$; nominal). Auch gemessen anhand anderer Remissionskriterien (CDAI \leq 2,8; Boolean) waren die Ergebnisse für Filgotinib 200 mg + MTX in Woche 52 denen für Adalimumab + MTX signifikant überlegen ($p < 0,05$; nominal).

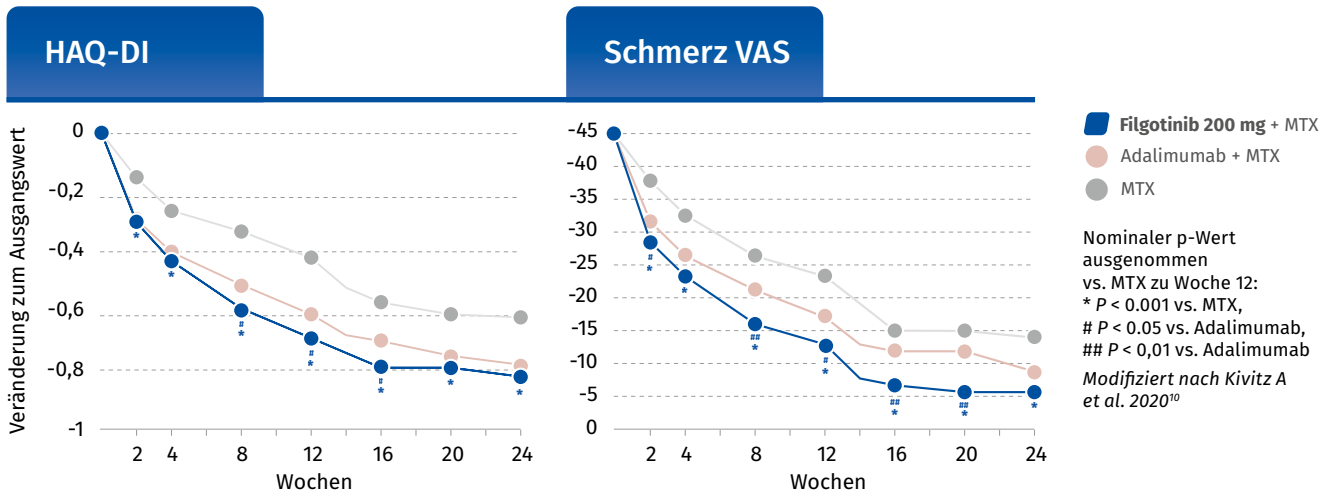


Niedrige Krankheitsaktivität: Fehlerbalken zeigen 95 %-Konfidenzintervalle. Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs. Placebo + MTX; + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$ vs. Adalimumab + MTX. p-Werte sind nominal und nicht auf Multiplizität kontrolliert.

Klinische Remission: Fehlerbalken zeigen 95 %-Konfidenzintervalle. Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet für DAS28-CRP $<$ 2,6. *** $p < 0,001$ vs. Placebo + MTX; + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$ vs. Adalimumab + MTX. p-Werte sind nominal und nicht auf Multiplizität kontrolliert, ausgenommen die Vergleiche DAS28-CRP $<$ 2,6 vs. Placebo in Woche 12.

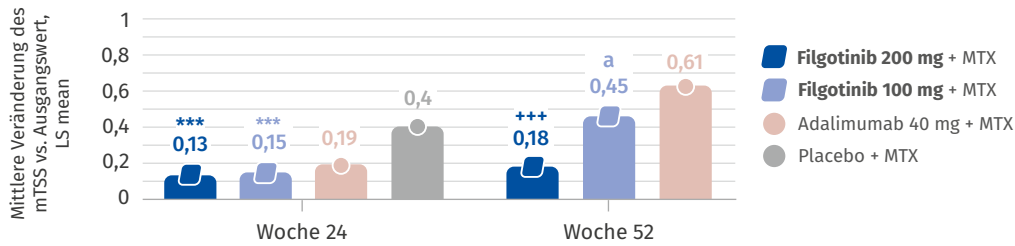
Patient Related Outcomes⁷

Patienten unter Filgotinib Therapie erreichen bereits ab Woche 2 eine signifikant größere Verbesserung bezüglich Lebensqualität (HAQ-DI) und Schmerz (VAS) verglichen zu Adalimumab.



Radiologische Progression¹

Patienten unter Filgotinib 200 mg + MTX entwickelten signifikant weniger strukturelle Schäden, gemessen anhand der radiologischen Progression (mTSS) im Vergleich zu Placebo + MTX in Woche 24 ($p < 0,001$). In Woche 52 war die Verbesserung gegenüber Adalimumab + MTX statistisch signifikant ($p < 0,001$; nominal).



Sicherheit^{1,8}

Filgotinib wurde gut vertragen von Patienten mit RA und vorherigem, unzureichendem Ansprechen auf MTX. Unerwünschte Ereignisse von Interesse waren innerhalb der Studiendauer von 52 Wochen selten und ausgewogen zwischen den Studienarmen. Gewöhnlich mit JAK-Inhibitoren assoziierte Nebenwirkungen, wie beispielsweise schwerwiegende Infektionen, Herpes Zoster oder venöse Thromboembolien (VTE), waren unter Filgotinib + MTX ähnlich selten wie unter Adalimumab + MTX. Insgesamt brachen 82 Patienten (4,7%) die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.¹

Gesamtexposition	Filgotinib 100 mg + MTX PYE = 443,4 (n = 480)	Filgotinib 200 mg + MTX PYE = 439,7 (n = 475)	Adalimumab 40 mg + MTX PYE = 297,6 (n = 325)
Ereignisse/100 Patientenjahre (n)			
Schwerwiegende Infektionen	2,7 (13)	2,7 (13)	3,1 (10)
Opportunistische Infektionen	0	0	0,6 (2)
Herpes Zoster	0,8 (4)	1,3 (6)	0,6 (2)
VTE	0,2 (1)	0,2 (1)	0,3 (1)
MACE	0,4 (2)	0	0,3 (1)
Malignitäten ohne NMSC	0,4 (2)	0,4 (2)	0,6 (2)
NMSC	0,2 (1)	0,2 (1)	0
Todesfälle gesamt	0,2 (1)	0,6 (3)	0,3 (1)

Vergleich vs. Adalimumab + MTX: Explorative Analyse der FINCH-1-Studie. Alle Patienten der Studie wurden eingeschlossen. p-Werte und Konfidenzintervalle wurden nach unterschiedlichen statistischen Verfahren ermittelt (95%-KI mittels Normal-Approximation; p-Wert mittels logistischer Regression).

* Konfidenzintervalle und konkrete p-Werte siehe Data on file, 2019. Gilead Sciences, Inc. ** Vordefinierte, nicht-klassifizierte Endpunkte/Analysen.

† Post-hoc-Analysen. Hinweis: Vordefinierte, nicht-klassifizierte Endpunkte wurden nicht auf Multiplizität kontrolliert, daher könnten die Behandlungsunterschiede Zufallsbefunde darstellen. Post-hoc-Analysen sollten aufgrund des fehlenden prospektiven statistischen Designs mit Vorsicht interpretiert werden.

Radiologische Progression: *** $p < 0,001$ vs. Placebo + MTX; *** $p < 0,001$ vs. Adalimumab + MTX; ^a $p = 0,19$ vs. Adalimumab + MTX; p-Werte für Woche 52 sind nominal und nicht auf Multiplizität kontrolliert.

Fazit¹

Filgotinib 200 mg + MTX oder Filgotinib 100 mg + MTX bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die nicht ausreichend auf Methotrexat angesprochen haben:

- Rascher Wirkeintritt, bereits innerhalb von 2 Wochen statistisch signifikante Unterschiede vs. Placebo
- Anhaltende Wirksamkeit über 52 Wochen
- Hohe Rate an Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität oder klinischer Remission (DAS28-CRP, CDAI, SDAI, Boolean)
- Niedrige Rate radiologischer Progression (mTSS)
- Gute Verträglichkeit
- Unerwünschte Ereignisse ausgewogen zwischen den Studienarmen

ACR = American College of Rheumatology; **ACR20/50/70-Ansprechen** = Verbesserung im ACR-Scorewert um 20/50/70%; **Anti-CCP** = Antikörper gegen zyklisch citrulliniertes Peptid; **bDMARD** = biologic disease modifying antirheumatic drug (biologisches krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament); **CDAI** = clinical disease activity index; **CRP** = C-reaktives Protein; **DAS28-CRP** = disease activity score 28 mit CRP (Krankheitsaktivitäts-Score unter Einbeziehung von 28 Gelenken und CRP); **DMARD** = disease modifying antirheumatic drug (krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Medikament); **EAIR** = exposure adjusted incidence rate (expositionadjustierte Inzidenzrate); **EULAR** = European League Against Rheumatism; **HAQ-DI** = Health Assessment Questionnaire Disability Index; **hsCRP** = hochsensitives C-reaktives Protein; **JAK** = Januskinase; **LS mean** = least-squares mean (Kleinste-Quadrate-Mittelwerte); **LTE** = long-term extension (Langzeitfortsetzungsstudie); **MACE** = major adverse cardiac events (schwere kardiovaskuläre Ereignisse); **mTSS** = modified total Sharp/von der Heijde score; **MTX** = Methotrexat; **NMSC** = non-melanoma skin cancer (nicht-melanozytärer Hautkrebs); **PY** = Patientenjahre; **PYE** = patient-years of exposure (Patientenexpositionsjahre); **RA** = rheumatoide Arthritis; **SDAI** = simplified disease activity index; **SJC66** = swollen joint count 66 (Anzahl geschwollener Gelenke aus 66 Gelenken); **TEAE** = treatment-emergent adverse events (unerwünschte Ereignisse nach erster Gabe); **TE SEA** = treatment-emergent serious adverse events (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach erster Gabe); **TJC68** = tender joint count 68 (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke aus 68 Gelenken); **VAS** = Visuelle Analogskala; **VTE** = venöse Thromboembolie.

1. Combe B, 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;0:1–11. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219214
2. PubChem. Compound summary filgotinib. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Filgotinib#section=Top>. Letzter Zugriff August 2020.
3. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):953–962.
4. Schwartz DM et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36.
5. Fachinformation Jyseleca® (Stand: 09/2020)
6. ClinicalTrials.gov. NCT02889796. Filgotinib in Combination With Methotrexate in Adults With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (FINCH 1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02889796?term=filgotinib&draw=4&rank=30>. Letzter Zugriff: April 2021
7. Kivitz A. et al. Filgotinib provided rapid and sustained improvements in functional status, pain, health-related quality of life, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results from the FINCH 1 study. EULAR poster (FRI0128) 2020. www.gilead-posters.at
8. Genovese MC et al. Integrated safety analysis of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis from 7 clinical trials. EULAR poster (THU0202) 2020. www.gilead-posters.at

Jyseleca 100 mg Filmtabletten / Jyseleca 200 mg Filmtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA45 **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält Filgotinibmaleat, entsprechend 100 mg bzw. 200 mg Filgotinib. **Sonstige Bestandteile:** *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* Jede 100 mg Filmtablette enthält 76 mg Lactose (als Monohydrat). Jede 200 mg Filmtablette enthält 152 mg Lactose (als Monohydrat). **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke, Hochdisperses Siliciumdioxid, Fumarsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172) **Anwendungsgebiete:** Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwere Infektionen. Schwangerschaft. **Inhaber der Zulassung:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irland. **Rezept- und apothekenpflichtig, NR.**

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Jyseleca ist zu melden an Gilead Sciences GesmbH, Fax-Nr.: +43 (0)1 260 83 99, E-Mail: AustriaSafetyMailbox@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at

AT-JYS-0016

