



 **Jyseleca**[®]
filgotinib

100 mg e 200 mg compresse rivestite con film

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Copromoter
ALFASIGMA 

Titolare AIC
Galápagos

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene filgotinib maleato, equivalente a 100 mg di filgotinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 76 mg di lattosio (come monoidrato).

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene filgotinib maleato, equivalente a 200 mg di filgotinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 200 mg contiene 152 mg di lattosio (come monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 12 × 7 mm, di colore beige, a forma di capsula, con impresso "G" su un lato e "100" sull'altro lato.

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 17 × 8 mm, di colore beige, a forma di capsula, con impresso "G" su un lato e "200" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Jyseleca è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Jyseleca può essere usato in monoterapia o in associazione a metotrexato (MTX).

Colite ulcerosa

Jyseleca è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una

perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un medicinale biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con filgotinib deve essere avviata da un medico con esperienza nel trattamento dell'artrite reumatoide o della colite ulcerosa.

Posologia

Artrite reumatoide

La dose raccomandata di filgotinib per i pazienti adulti è di 200 mg una volta al giorno.

Negli adulti che presentano un aumentato rischio di TEV, MACE e neoplasie maligne (vedere paragrafo 4.4), la dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno, che può essere incrementata a 200 mg una volta al giorno in caso di insufficiente controllo di malattia. Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace.

Colite ulcerosa

Trattamento di induzione

La dose raccomandata per il trattamento di induzione è 200 mg una volta al giorno.

Per i pazienti con colite ulcerosa che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato nelle prime 10 settimane di trattamento, ulteriori 12 settimane di trattamento di induzione con filgotinib 200 mg una volta al giorno possono alleviare ulteriormente i sintomi (vedere paragrafo 5.1). I pazienti che non mostrano alcun beneficio dopo 22 settimane di trattamento devono interrompere filgotinib.

Trattamento di mantenimento

La dose raccomandata per il trattamento di mantenimento è 200 mg una volta al giorno.

Negli adulti che presentano un rischio aumentato di TEV, MACE e neoplasie maligne (vedere paragrafo 4.4), la dose raccomandata per il trattamento di mantenimento è 100 mg una volta al giorno. In caso di riacutizzazione della malattia, la dose può essere incrementata a 200 mg una volta al giorno. Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace.

Monitoraggio di laboratorio e avvio o interruzione del trattamento

Nella Tabella 1 sono fornite le indicazioni per il monitoraggio di laboratorio e l'avvio o l'interruzione del trattamento. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, il trattamento deve essere interrotto fino a quando l'infezione non è sotto controllo (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1: Indicazioni per il monitoraggio e parametri di laboratorio

| Parametro di laboratorio | Azione | Indicazioni per il monitoraggio |
|-------------------------------------|---|--|
| Conta assoluta dei neutrofili (ANC) | Se la ANC è $<1 \times 10^9$ cellule/L, il trattamento non deve essere avviato o deve essere interrotto. Una volta che la ANC torna al di sopra di questo valore, il trattamento può essere ripreso | Prima dell'avvio del trattamento e successivamente, in base alla gestione di routine del paziente |
| Conta assoluta dei linfociti (ALC) | Se la ALC è $<0,5 \times 10^9$ cellule/L, il trattamento non deve essere avviato o deve essere interrotto. Una volta che la ALC torna al di sopra di questo valore, il trattamento può essere ripreso | |
| Emoglobina (Hb) | Se il livello di Hb è <8 g/dL, il trattamento non deve essere avviato o deve essere interrotto. Il trattamento può essere ripreso quando l'Hb torna al di sopra di questo valore | |
| Parametri lipidici | I pazienti devono essere gestiti secondo le linee guida cliniche internazionali per l'iperlipidemia | Dodici (12) settimane dopo l'avvio del trattamento e successivamente, secondo le linee guida cliniche internazionali per l'iperlipidemia |

Popolazioni speciali

Anziani

Artrite reumatoide

Nei pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno, che può essere incrementata a 200 mg una volta al giorno in caso di insufficiente controllo di malattia (vedere paragrafo 4.4). Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace.

Colite ulcerosa

Nei pazienti con colite ulcerosa di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è 200 mg una volta al giorno per il trattamento di induzione e 100 mg una volta al giorno per il trattamento di mantenimento (vedere paragrafo 4.4). In caso di riacutizzazione della malattia, la dose può essere incrementata a 200 mg una volta al giorno. Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace. Filgotinib non è raccomandato nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni poiché non sono disponibili dati in questa popolazione.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 60 mL/min). Per i pazienti con compromissione renale da moderata a severa (CrCl da 15 a < 60 mL/min) si raccomanda una dose di 100 mg di filgotinib una volta al giorno. Filgotinib non è stato studiato nei pazienti con nefropatia in stadio terminale (CrCl < 15 mL/min) e pertanto il suo utilizzo in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A o B). Filgotinib non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) e, pertanto, il suo utilizzo in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di filgotinib nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Jyseleca può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Non è stato studiato se le compresse possano essere divise, frantumate o masticate e si raccomanda di deglutire le compresse intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Tuberculosis (TB) attiva o infezioni gravi attive (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati nei pazienti:

- di età pari o superiore a 65 anni;
- con un'anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (come chi è attualmente fumatore o chi lo è stato per un lungo periodo di tempo);
- con fattori di rischio per neoplasia maligna (ad es. presenza o anamnesi di una neoplasia maligna).

Medicinali immunosoppressori

L'utilizzo di filgotinib in associazione ad altri potenti immunosoppressori, come ciclosporina, tacrolimus, medicinali biologici o altri inibitori delle Janus chinasi (JAK), non è raccomandato in quanto non è possibile escludere il rischio di un effetto immunosoppressivo aggiuntivo.

Infezioni

Nei pazienti trattati con filgotinib sono state segnalate infezioni, incluse infezioni gravi. L'infezione grave segnalata più frequentemente con filgotinib è stata la polmonite (vedere paragrafo 4.8). Tra le infezioni opportunistiche segnalate durante il trattamento con filgotinib figurano TB, candidiasi esofagea e criptococcosi.

Prima di iniziare il trattamento con filgotinib devono essere considerati i rischi e i benefici del trattamento per i pazienti:

- con infezione cronica o ricorrente
- che sono stati esposti alla TB
- con anamnesi di infezione grave od opportunistica
- che hanno vissuto o viaggiato in aree in cui la tubercolosi o le micosi sono endemiche, oppure
- con patologie di fondo che possono predisporli alle infezioni.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare lo sviluppo di segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento con filgotinib. Se si sviluppa un'infezione durante il trattamento con filgotinib, il paziente deve essere attentamente monitorato e il trattamento con filgotinib deve

essere momentaneamente interrotto se il paziente non risponde alla terapia antimicrobica standard. Sarà possibile riprendere il trattamento con filgotinib una volta che l'infezione è sotto controllo.

Poiché l'incidenza di infezioni è maggiore nelle popolazioni anziana e diabetica in generale, si deve prestare cautela durante il trattamento negli anziani e nei pazienti diabetici. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati (vedere paragrafo 4.2).

Tubercolosi

Prima dell'avvio del trattamento con filgotinib i pazienti devono essere sottoposti a uno screening per la TB. Filgotinib non deve essere somministrato ai pazienti con TB attiva (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con TB latente, prima della somministrazione di filgotinib deve essere somministrata la terapia antimicobatterica standard.

I pazienti devono essere monitorati per rilevare lo sviluppo di segni e sintomi della tubercolosi, inclusi i pazienti con esito negativo all'esame per l'infezione da tubercolosi latente prima dell'inizio della terapia.

Riattivazione virale

Negli studi clinici sono stati riferiti casi di riattivazione virale, inclusi casi di riattivazione dell'herpes virus (ad es. herpes zoster) (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, il rischio di herpes zoster è risultato più alto nelle pazienti donne, nei pazienti asiatici, nei pazienti di età ≥ 50 anni, nei pazienti con un'anamnesi di herpes zoster, nei pazienti con un'anamnesi di malattia polmonare cronica e nei pazienti trattati con filgotinib 200 mg una volta al giorno. Se un paziente sviluppa herpes zoster, il trattamento con filgotinib deve essere temporaneamente interrotto fino alla risoluzione dell'episodio.

Lo screening per le epatiti virali ed il monitoraggio delle riattivazioni devono essere eseguiti in accordo alle linee guida cliniche prima di iniziare il trattamento con filgotinib e durante il trattamento stesso. I pazienti positivi agli anticorpi dell'epatite C e all'RNA del virus dell'epatite C sono stati esclusi dagli studi clinici. I pazienti risultati positivi all'antigene di superficie dell'epatite B o al DNA del virus dell'epatite B sono stati esclusi dagli studi clinici.

Neoplasie maligne

Sono stati segnalati casi di linfoma e di altre neoplasie maligne nei pazienti che ricevevano inibitori delle JAK chinasi, incluso filgotinib. In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto con tofacitinib (un altro inibitore delle JAK chinasi) su pazienti di età pari o superiore a 50 anni con artrite reumatoide e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato un tasso più elevato di neoplasie maligne, soprattutto cancro del polmone, linfoma e tumore della pelle non melanoma (NMSC - *Non-Melanoma Skin Cancer*) con tofacitinib, rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti che sono attualmente fumatori o che lo sono stati per un lungo periodo di tempo, o con altri fattori di rischio per neoplasia maligna (ad es. presenza o anamnesi di neoplasia maligna), filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati.

Tumore della pelle non melanoma

Sono stati segnalati casi di NMSC nei pazienti trattati con filgotinib. Si raccomanda una valutazione periodica della cute in tutti i pazienti, soprattutto in quelli che presentano un rischio maggiore di tumore della pelle.

Anomalie ematologiche

Nel $\leq 1\%$ dei pazienti arruolati negli studi clinici sull'artrite reumatoide e nel $< 3\%$ dei pazienti arruolati negli studi clinici sulla colite ulcerosa sono state segnalate $ANC < 1 \times 10^9$ cellule/L (vedere paragrafo 4.8) e $ALC < 0,5 \times 10^9$ cellule/L. Il trattamento non deve essere avviato o deve essere temporaneamente interrotto nei pazienti con $ANC < 1 \times 10^9$ cellule/L, $ALC < 0,5 \times 10^9$ cellule/L o emoglobina < 8 g/dL osservate durante la gestione routinaria del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Vaccinazioni

L'impiego di vaccini vivi durante il trattamento con filgotinib o immediatamente prima non è raccomandato. Si raccomanda di completare i cicli di vaccinazione, incluse le vaccinazioni profilattiche per l'herpes zoster, in conformità alle vigenti linee guida per le vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con filgotinib.

Lipidi

Il trattamento con filgotinib è stato associato ad aumenti dose-dipendenti dei parametri lipidici, inclusi colesterolo totale e livelli della lipoproteina ad alta densità (HDL), mentre i livelli della lipoproteina a bassa densità (LDL) sono aumentati leggermente (vedere paragrafo 4.8). Il colesterolo LDL è tornato ai livelli pre-trattamento nella maggior parte dei pazienti che hanno iniziato una terapia con statine durante l'assunzione di filgotinib. L'effetto di questi aumenti dei parametri lipidici sulla morbilità cardiovascolare e sulla mortalità non è stato determinato (vedere paragrafo 4.2 per le linee guida sul monitoraggio).

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)

Sono stati osservati eventi di MACE nei pazienti trattati con filgotinib.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto con tofacitinib (un altro inibitore delle JAK chinasi) su pazienti di età pari o superiore a 50 anni con artrite reumatoide e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato con tofacitinib un tasso più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio (IM) non fatale e ictus non fatale, rispetto agli inibitori del TNF.

Pertanto, nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti che sono attualmente fumatori o che lo sono stati per un lungo periodo di tempo, e nei pazienti con un'anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati.

Tromboembolia venosa (TEV)

Sono stati segnalati eventi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) nei pazienti trattati con inibitori delle JAK chinasi, incluso filgotinib.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto con tofacitinib (un altro inibitore delle JAK chinasi) su pazienti di età pari o superiore a 50 anni con artrite reumatoide e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato un tasso più elevato dose-dipendente di TEV, comprese trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o per neoplasia maligna (vedere anche paragrafo 4.4 "Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)" e "Neoplasie maligne"), filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati.

Nei pazienti con fattori di rischio noti per TEV diversi da fattori di rischio cardiovascolare o per neoplasia maligna, filgotinib deve essere usato con cautela. I fattori di rischio per TEV diversi da fattori di rischio cardiovascolare o per neoplasie maligne includono anamnesi di TEV, pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, immobilizzazione, uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, disturbo ereditario della coagulazione.

I pazienti devono essere rivalutati periodicamente durante il trattamento con filgotinib per valutare i cambiamenti del rischio per TEV.

Valutare tempestivamente i pazienti con segni e sintomi di TEV e interrompere il trattamento con filgotinib nei pazienti con sospetta TEV, indipendentemente dalla dose.

Uso nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni

Considerato il rischio aumentato di MACE, neoplasie maligne, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, come osservato in un ampio studio randomizzato condotto con tofacitinib (un altro inibitore delle JAK chinasi), filgotinib deve essere usato in questi pazienti solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati.

Contenuto di lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su filgotinib

Filgotinib viene metabolizzato principalmente dalla carbosilesterasi 2 (CES2), che può essere inibita *in vitro* da farmaci come fenofibrato, carvedilolo, diltiazem o simvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

Effetti di filgotinib su altri medicinali

Filgotinib non è un inibitore o un induttore clinicamente rilevante della maggior parte degli enzimi o dei trasportatori comunemente coinvolti nelle interazioni, come gli enzimi del citocromo P450 (CYP) e le UDP-glucuronosiltransferasi (UGT).

Gli studi *in vitro* sul potenziale di induzione di CYP2B6 da parte di filgotinib non sono conclusivi. Non si può escludere un'induzione *in vivo*.

Gli studi *in vitro* sul potenziale di induzione o inibizione di CYP1A2 da parte di filgotinib non sono conclusivi. Non sono stati condotti studi clinici per analizzare le interazioni con i substrati di CYP1A2 e pertanto, il potenziale effetto *in vivo* della concomitante induzione e inibizione di CYP1A2 da parte di filgotinib non è noto. Si raccomanda di prestare cautela nel caso in cui filgotinib venga co-somministrato con substrati di CYP1A2 con un ristretto indice terapeutico.

In uno studio di farmacologia clinica non è stato osservato alcun effetto sulla farmacocinetica del contraccettivo combinato a base di etinilestradiolo e levonorgestrel quando co-somministrato con filgotinib; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e per almeno 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento con filgotinib.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgotinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

In base agli studi sugli animali, filgotinib può avere effetti dannosi sul feto ed è quindi controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se filgotinib sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti allattati con latte materno non può essere escluso. Pertanto, Jyseleca non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Negli studi sugli animali sono stati osservati fertilità ridotta, compromissione della spermatogenesi ed effetti istopatologici sugli organi riproduttivi maschili (vedere paragrafo 5.3). I dati di due studi clinici di fase 2 dedicati (MANTA e MANTA RAY, n = 240), che hanno valutato la sicurezza testicolare negli uomini con malattie infiammatorie articolari e malattie infiammatorie intestinali, non hanno evidenziato differenze tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda la percentuale di pazienti che ha riportato una diminuzione del 50% o superiore nei parametri spermatici alla 13ª settimana (endpoint primario aggregato: filgotinib 6,7%, placebo 8,3%) e alla 26ª settimana, rispetto al basale. Inoltre, i dati non hanno mostrato cambiamenti rilevanti nei livelli degli ormoni sessuali o nella variazione nei parametri spermatici tra i gruppi di trattamento, rispetto al basale. In generale, questi dati clinici non hanno indicato effetti sulla funzione testicolare correlati a filgotinib.

Gli studi sugli animali non indicano effetti sulla fertilità femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Filgotinib non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che sono stati segnalati episodi di capogiro e vertigine durante il trattamento con Jyseleca (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Artrite reumatoide

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state nausea (3,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (URTI, 3,3%), infezione delle vie urinarie (UTI, 1,7%), capogiro (1,2%) e linfopenia (1,0%).

Colite ulcerosa

In linea generale, il profilo di sicurezza complessivo osservato nei pazienti affetti da colite ulcerosa trattati con filgotinib è stato generalmente simile al profilo di sicurezza osservato nei pazienti con artrite reumatoide.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse seguenti si basano su studi clinici (Tabella 2). Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabella 2: Reazioni avverse

| Frequenza ^a | Reazione avversa |
|---|---|
| <i>Infezioni ed infestazioni</i> | |
| Comune | Infezione delle vie urinarie (UTI) Infezione delle vie respiratorie superiori (URTI) |
| Non comune | Herpes zoster Infezione polmonare Sepsi |
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> | |
| Comune | Linfopenia |
| Non comune | Neutropenia |
| <i>Patologie del metabolismo e della nutrizione</i> | |
| Non comune | Ipercolesterolemia |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | |
| Comune | Capogiro |
| <i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i> | |
| Non comune | Vertigine |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | |
| Comune | Nausea |
| <i>Esami diagnostici</i> | |
| Non comune | Creatinfosfochinasi ematica aumentata |

a Frequenza basata sui dati aggregati relativi al periodo controllato con placebo precedente al rescue period (12^a settimana) degli studi FINCH 1 e 2 e DARWIN 1 e 2 per i pazienti con artrite reumatoide che hanno ricevuto filgotinib 200 mg. Le frequenze riferite nello studio SELECTION in pazienti affetti da colite ulcerosa che hanno ricevuto filgotinib 200 mg sono state generalmente simili a quelle riferite negli studi sull'artrite reumatoide.

Variazioni nei parametri di laboratorio

Creatinina

Durante il trattamento con filgotinib si è verificato un aumento nella creatinina sierica. Alla 24^a settimana, negli studi clinici di fase 3 (FINCH 1, 2 e 3), l'aumento medio (DS) dal basale della creatinina sierica era di 0,07 (0,12) e 0,04 (0,11) mg/dL rispettivamente per filgotinib 200 mg e 100 mg. I valori medi della creatina si sono mantenuti nell'intervallo di normalità.

Lipidi

Il trattamento con filgotinib era associato ad aumenti dose-dipendenti del colesterolo totale e dei livelli di HDL, mentre i livelli di LDL sono aumentati leggermente. I rapporti LDL/HDL sono rimasti generalmente invariati. Sono stati osservati cambiamenti dei valori lipidici nelle prime 12 settimane di trattamento con filgotinib; successivamente tali valori sono rimasti stabili.

Fosfato sierico

Durante il trattamento con filgotinib si sono verificate riduzioni dei livelli di fosfato sierico generalmente di entità lieve, transitorie o intermittenti e dose-dipendenti, che si sono risolte senza interrompere il trattamento. Alla 24^a settimana, negli studi clinici di fase 3 (FINCH 1, 2 e 3), valori di fosfato sierico inferiori a 2,2 mg/dL (il limite inferiore della norma) sono stati segnalati nel 5,3% e nel 3,8% dei soggetti trattati, rispettivamente, con filgotinib 200 mg e 100 mg; non sono stati riportati valori inferiori a 1,0 mg/dL.

In studi di fase 3 controllati con placebo con DMARD come terapia di base (FINCH 1 e FINCH 2), livelli di fosfato sierico inferiori a 2,2 mg/dL sono stati riportati nel corso di 12 settimane, rispettivamente, nell'1,6%, nel 3,1% e nel 2,4% dei pazienti nei gruppi placebo, filgotinib 200 mg e filgotinib 100 mg.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

Artrite reumatoide

In studi controllati con placebo con DMARD come terapia di base (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 e DARWIN 2), la frequenza delle infezioni nel corso di 12 settimane nel gruppo trattato con filgotinib 200 mg è stata del 18,1%, rispetto al 13,3% del gruppo placebo. Nello studio MTX-controllato FINCH 3, la frequenza delle infezioni nel corso di 24 settimane nei gruppi filgotinib 200 mg in monoterapia e filgotinib 200 mg in associazione a MTX è stata, rispettivamente, del 25,2% e 23,1%, rispetto al 24,5% del gruppo trattato con MTX. Il tasso d'incidenza complessivo aggiustato per l'esposizione (exposure adjusted incidence rate - EAIR) delle infezioni per il gruppo filgotinib 200 mg in tutti e sette gli studi clinici di fase 2 e 3 (2267 pazienti) è stato di 26,5 per 100 anni-paziente di esposizione (PYE).

In studi controllati con placebo con DMARD come terapia di base, la frequenza delle infezioni gravi nel corso di 12 settimane nel gruppo filgotinib 200 mg è stata dell'1,0%, rispetto allo 0,6% del gruppo placebo. Nello studio MTX-controllato FINCH 3, la frequenza delle infezioni gravi nel corso di 24 settimane nei gruppi filgotinib 200 mg in monoterapia e filgotinib 200 mg più MTX è stata, rispettivamente, dell'1,4% e 1,0%, rispetto all'1,0% del gruppo trattato con MTX. L'EAIR complessivo delle infezioni gravi per il gruppo filgotinib 200 mg in tutti e sette gli studi clinici di fase 2 e 3 (2 267 pazienti) è stato di 1,7 per 100 anni-paziente. L'infezione grave più comune è stata la polmonite. L'EAIR delle infezioni gravi si è mantenuto stabile con l'esposizione a lungo termine.

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, è stata riscontrata un'incidenza maggiore di infezioni gravi nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Negli studi controllati con placebo con DMARD come terapia di base, le frequenze delle ADR infettive nel corso di 12 settimane per filgotinib 200 mg, rispetto al placebo, sono state le seguenti: URTI (3,3% vs 1,8%), UTI (1,7% vs 0,9%), polmonite (0,6% vs 0,4%) ed herpes zoster (0,1% vs 0,3%). La maggior parte degli episodi di herpes zoster riguardava un singolo dermatoma e non erano gravi.

L'EAIR complessivo dell'herpes zoster in tutti i sette studi clinici di fase 2 e 3 (2 267 e 1 647 pazienti totali per 200 mg e 100 mg, rispettivamente) è stato di 1,6 e 1,1 per 100 anni-paziente nel gruppo 200 mg e 100 mg, rispettivamente.

Colite ulcerosa

I tipi di infezioni serie negli studi clinici sulla colite ulcerosa sono stati generalmente simili a quelli riferiti negli studi clinici sull'artrite reumatoide con gruppi di trattamento con filgotinib in monoterapia.

Nei due studi di induzione controllati con placebo, la frequenza delle infezioni serie è stata dello 0,6% nel gruppo filgotinib 200 mg, dell'1,1% nel gruppo filgotinib 100 mg e dell'1,1% nel gruppo placebo. Nello studio di mantenimento controllato con placebo, la frequenza delle infezioni serie nel gruppo filgotinib 200 mg è stata dell'1%, rispetto allo 0% del rispettivo gruppo placebo. Nel gruppo filgotinib 100 mg dello studio di mantenimento, la frequenza delle infezioni serie è stata dell'1,7%, rispetto al 2,2% del rispettivo gruppo placebo.

Infezioni opportunistiche (esclusa TB)

In studi sull'artrite reumatoide controllati con placebo con DMARD come terapia di base, non si sono verificate infezioni opportunistiche nel corso di 12 settimane nel gruppo filgotinib 200 mg o nel gruppo placebo. Nello studio MTX-controllato FINCH 3, la frequenza di infezioni opportunistiche nel

corso di 24 settimane è stata, rispettivamente, di 0, 0,2% e 0 nei gruppi filgotinib 200 mg in monoterapia, filgotinib 200 mg in associazione a MTX e MTX. L'EAIR complessivo delle infezioni opportunistiche per il gruppo filgotinib 200 mg in tutti e sette gli studi clinici di fase 2 e 3 sull'artrite reumatoide (2 267 pazienti) è stato di 0,1 per 100 anni-paziente.

Nausea

La nausea è stata generalmente transitoria ed è stata segnalata durante le prime 24 settimane di trattamento con filgotinib.

Creatinfosfochinasi

Aumenti dose-dipendenti della creatinfosfochinasi (CPK) si sono verificati nelle prime 12 settimane di trattamento con filgotinib e i valori sono rimasti successivamente stabili. Alla 24^a settimana, negli studi clinici di fase 3 (FINCH 1, 2 e 3), l'aumento medio (SD) dal basale della CPK era pari a -16 (449), 61 (260) e 33 (80) U/L rispettivamente per i gruppi placebo, filgotinib 200 mg e filgotinib 100 mg.

Negli studi di fase 3 controllati con placebo con DMARD come terapia di base (FINCH 1 e FINCH 2) nel corso di 12 settimane sono stati segnalati aumenti della CPK 5 volte maggiori rispetto al limite superiore della norma (ULN) nello 0,5%, 0,3% e 0,3% dei pazienti rispettivamente nei gruppi placebo, filgotinib 200 mg e filgotinib 100 mg. La maggior parte degli aumenti > 5 × ULN non ha richiesto l'interruzione del trattamento.

Esperienza negli studi di estensione a lungo termine

Artrite reumatoide

Nello studio di estensione a lungo termine DARWIN 3, tra i pazienti arruolati dallo studio DARWIN 1 (N = 497) 238 soggetti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno per un periodo mediano di 4,4 anni, mentre tra i pazienti arruolati dallo studio DARWIN 2 (N = 242) 234 soggetti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno per un periodo mediano di 4,4 anni. Nello studio di estensione a lungo termine FINCH 4, 1 530 pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno e 1 199 pazienti hanno ricevuto filgotinib 100 mg una volta al giorno per un periodo mediano di 1,5 anni. Il profilo di sicurezza di filgotinib è stato simile a quello degli studi di fase 2 e di fase 3.

Colite ulcerosa

Nello studio di estensione a lungo termine (SELECTION LTE) in pazienti che hanno partecipato allo studio SELECTION, i pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) o placebo (N = 133) per un periodo mediano di 55, 36 e 32 settimane, rispettivamente. Il profilo di sicurezza di filgotinib è stato simile a quello degli studi SELECTION di induzione e di mantenimento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione:

Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici filgotinib è stato somministrato secondo uno schema di somministrazione a dose singola una volta al giorno fino a 450 mg senza osservare tossicità dose-limitanti. Le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate a dosi più basse e non sono state identificate tossicità specifiche. I dati farmacocinetici dopo una singola dose di 100 mg di

filgotinib in soggetti sani indicano che circa il 50% della dose somministrata viene eliminato entro 24 ore dall'assunzione e che il 90% della dose viene eliminato entro 72 ore. In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio del paziente per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse. Il trattamento del sovradosaggio di filgotinib consiste in terapie di supporto generali, incluso il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Non è noto se filgotinib possa essere eliminato tramite dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA45

Meccanismo d'azione

Filgotinib è un inibitore reversibile della famiglia delle JAK competitivo con l'adenosina trifosfato (ATP). Le JAK sono enzimi intracellulari che trasducono i segnali derivanti dalle interazioni delle citochine o dei fattori di crescita presenti sulla membrana cellulare. JAK1 riveste un ruolo importante nella mediazione dei segnali delle citochine infiammatorie, JAK2 nella mediazione di mielopoiesi ed eritropoiesi, mentre JAK3 riveste un ruolo essenziale nell'omeostasi immunitaria e nella linfopoiesi. Nella via di trasduzione del segnale, le JAK fosforilano e attivano i trasduttori del segnale e gli attivatori della trascrizione (STAT) che modulano l'attività intracellulare, inclusa l'espressione genica. Filgotinib modula queste vie di trasduzione impedendo la fosforilazione e l'attivazione delle proteine STAT. In test biochimici, filgotinib ha inibito in via preferenziale l'attività delle JAK1 ed è stata osservata una potenza di filgotinib > 5 volte superiore per le JAK1 rispetto a JAK2, JAK3 e TYK2. In test con cellule umane, filgotinib ha inibito preferenzialmente la segnalazione mediata da JAK1/JAK3 a valle dei recettori eterodimerici delle citochine per interleuchina (IL)-2, IL-4 e IL-15, IL-6 mediata da JAK1/2 e interferoni di tipo I mediata da JAK1/TYK2, con selettività rispetto ai recettori delle citochine che trasmettono segnali mediante le coppie di JAK2 o JAK2/TYK2. GS-829845, il metabolita primario di filgotinib, è risultato circa 10 volte meno attivo di filgotinib nei saggi *in vitro*, pur esibendo un'analogia attività inibitoria preferenziale per JAK1. In un modello di ratto *in vivo*, l'effetto farmacodinamico complessivo è stato indotto principalmente dal metabolita.

Effetti farmacodinamici

Inibizione della fosforilazione di STAT1 indotta da IL-6

La somministrazione di filgotinib ha causato un'inibizione dose-dipendente della fosforilazione di STAT1 indotta da IL-6 nel sangue intero di soggetti sani. La somministrazione di filgotinib non ha influenzato la fosforilazione di STAT5 indotta dal fattore di stimolazione delle colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF) JAK2-dipendente.

Immunoglobuline

Negli studi FINCH 1, 2 e 3, gli intervalli mediani ed interquartile dei valori di IgG, IgM e IgA nel siero si sono generalmente mantenuti negli intervalli di riferimento normali nel corso delle 24 settimane di trattamento con filgotinib nei pazienti con artrite reumatoide e nel corso delle 58 settimane di trattamento nei pazienti con colite ulcerosa.

Effetti ematologici

Negli studi FINCH 1, 2 e 3 in pazienti affetti da artrite reumatoide, il trattamento con filgotinib è risultato essere associato ad un lieve aumento transitorio nell'ALC media, che si è mantenuta entro gli intervalli di riferimento normali ed è

gradualmente tornata a valori uguali o prossimi a quelli basali entro la 12^a settimana con la prosecuzione del trattamento. Negli studi FINCH 1, 2 e 3, i valori mediani dell'emoglobina si sono mantenuti stabili entro l'intervallo di normalità nel corso delle 24 settimane di trattamento con filgotinib. Una lieve riduzione della conta piastrinica mediana si è verificata entro le prime 4 settimane di trattamento con filgotinib e il valore è rimasto successivamente stabile durante le 24 settimane. La conta piastrinica mediana si è mantenuta nell'intervallo normale.

Nello studio SELECTION in pazienti affetti da colite ulcerosa, i valori mediani dell'emoglobina si sono mantenuti stabili nel corso delle 58 settimane di trattamento con filgotinib.

Proteina C-reattiva

Riduzioni della proteina C-reattiva (CRP) sierica si sono verificate già 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con filgotinib e sono state mantenute stabili nelle 24 settimane di trattamento nei pazienti con artrite reumatoide e nelle 58 settimane di trattamento nei pazienti con colite ulcerosa.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di filgotinib una volta al giorno sono state valutate in tre studi clinici di fase 3 (FINCH 1, 2 e 3). Si trattava di studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, condotti su pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a severa, diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010.

Lo studio FINCH 1 era uno studio clinico di 52 settimane condotto su 1755 pazienti con artrite reumatoide che avevano avuto una risposta inadeguata a MTX. I pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno, filgotinib 100 mg una volta al giorno, adalimumab ogni 2 settimane o placebo, tutti in aggiunta ad un trattamento di base stabile con MTX. Alla 24^a settimana, i pazienti che ricevevano il placebo sono stati randomizzati nuovamente a filgotinib 100 mg o 200 mg una volta al giorno fino alla 52^a settimana. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR20 alla 12^a settimana.

Lo studio FINCH 2 era uno studio clinico di 24 settimane condotto su 448 pazienti con artrite reumatoide che avevano avuto una risposta inadeguata ai DMARD biologici. I pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno, filgotinib 100 mg una volta al giorno o placebo, tutti con una dose costante e stabile di DMARD sintetici tradizionali (csDMARD: MTX, idrossiclorochina, sulfasalazina o leflunomide) come terapia di base. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR20 alla 12^a settimana.

Lo studio FINCH 3 era uno studio clinico di 52 settimane condotto su 1249 pazienti con artrite reumatoide naïve alla terapia con MTX. I pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno in associazione a MTX una volta alla settimana, filgotinib 100 mg una volta al giorno in associazione a MTX una volta alla settimana, filgotinib 200 mg (in monoterapia) una volta al giorno, oppure MTX (in monoterapia) una volta alla settimana. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR20 alla 24^a settimana.

Risposta clinica

Risposte ACR20 più alte rispetto a placebo o MTX sono state osservate alla 2^a settimana, e le risposte sono state mantenute fino alla 52^a settimana.

Il trattamento con filgotinib 200 mg ha prodotto miglioramenti in tutte le componenti individuali del punteggio ACR,

tra cui il numero di articolazioni dolenti e gonfie, le valutazioni globali di medico e paziente, l'indice di disabilità del questionario di valutazione della salute (HAQ-DI), la valutazione del dolore e della PCR ad alta sensibilità, rispetto a placebo o MTX. In due degli studi di fase 3 (FINCH 1 e FINCH 2) sono stati condotti confronti (rispetto al placebo) in aggiunta a MTX o csDMARD (vedere sopra).

Bassa attività di malattia e remissione

Negli studi clinici di fase 3, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con filgotinib 200 mg in associazione a MTX o altro csDMARD ha raggiunto una bassa attività di malattia e/o la remissione (DAS28-CRP \leq 3,2 e DAS28-CRP $<$ 2,6) alle settimane 12 e 24, rispetto a placebo o MTX. Filgotinib 200 mg si è dimostrato non inferiore ad adalimumab alla 12^a settimana in relazione al DAS28-CRP \leq 3,2 nello studio FINCH 1 (Tabella 3).

Risposta radiografica

L'inibizione della progressione del danno articolare strutturale è stata valutata mediante il punteggio totale di Sharp modificato (mTSS) e i relativi componenti, l'indice di erosione e l'indice di riduzione dello spazio articolare, alle settimane 24 e 52 negli studi FINCH 1 e FINCH 3.

Nei pazienti con risposta inadeguata a MTX, il trattamento con filgotinib più MTX ha prodotto un'inibizione statisticamente significativa della progressione del danno articolare strutturale, rispetto a placebo più MTX, alla 24^a settimana (Tabella 4). Le analisi dei punteggi di erosione e restringimento dello spazio articolare sono stati coerenti con i punteggi complessivi.

Esiti relativi allo stato di salute e alla risposta in rapporto alla funzionalità fisica

Il trattamento con filgotinib 200 mg ha prodotto un miglioramento significativo della funzionalità fisica, misurato dal cambiamento del punteggio HAQ-DI dal basale (Tabella 5).

Gli esiti relativi allo stato di salute sono stati valutati mediante il questionario sullo stato di salute (SF-36). I pazienti trattati con filgotinib 200 mg in associazione a MTX o altro csDMARD hanno mostrato un miglioramento numericamente maggiore dal basale nel punteggio della componente fisica (*physical component summary*, PCS) del SF-36 e nel punteggio della valutazione funzionale dell'astenia relativa al trattamento della patologia cronica (*functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*, FACIT-F) alle settimane 12 e 24, rispetto al placebo in associazione a MTX/csDMARD o MTX.

Efficacia a lungo termine

In uno studio di estensione di fase 2 in aperto a lungo termine (DARWIN 3) sono state osservate risposte continuative e durature; le risposte ACR20/50/70 si sono mantenute stabili fino a 3 anni nei pazienti che hanno ricevuto filgotinib 200 mg in monoterapia o in associazione a MTX.

Colite ulcerosa

Uno studio combinato di fase 2b/3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (SELECTION) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di filgotinib una volta al giorno nei pazienti con colite ulcerosa in fase attiva da moderata a severa (punteggio Mayo Clinic Score compreso tra 6 e 12; con sotto-punteggio endoscopico \geq 2; sotto-punteggio del sanguinamento rettale \geq 1; sotto-punteggio della frequenza di evacuazione \geq 1 e sotto-punteggio della valutazione globale del medico \geq 2). Lo studio SELECTION includeva due studi di induzione (UC-1 e UC-2), seguiti da uno studio di mantenimento (UC-3), per una durata complessiva di 58 settimane di terapia. Era consentito ai pazienti l'uso di dosi stabili di

Tabella 3: Risposta clinica alle settimane 12, 24 e 52 negli studi FINCH 1, 2 e 3

| Trattamento | FINCH 1 MTX-IR | | | | FINCH 2 bDMARD-IR | | | FINCH 3 naïve a MTX | | | |
|--|---------------------------|-------------------------|-------|-------|----------------------|----------------------|-------|------------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| | FIL 200 mg | FIL 100 mg | ADA | PBO | FIL 200 mg | FIL 100 mg | PBO | FIL 200 mg + MTX | FIL 100 mg + MTX | FIL 200 mg mono | MTX |
| | + MTX | | | | + csDMARD | | | | | | |
| N | 475 | 480 | 325 | 475 | 147 | 153 | 148 | 416 | 207 | 210 | 416 |
| Settimana | | | | | | | | | | | |
| ACR20 (percentuale di pazienti) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 77*** [¶] | 70*** | 71 | 50 | 66*** | 58*** | 31 | 77 ^{†††} | 72 ^{††} | 71 ^{††} | 59 |
| 24 | 78 ^{†††} | 78 ^{†††} | 74 | 59 | 69 ^{†††} | 55 ^{†††} | 34 | 81*** | 80* | 78 | 71 |
| 52 | 78 | 76 | 74 | - | - | - | - | 75 ^{†††} | 73 ^{††} | 75 ^{†††} | 62 |
| ACR50 (percentuale di pazienti) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 47 ^{†††¶¶¶¶} | 36 ^{†††} | 35 | 20 | 43 ^{†††} | 32 ^{†††} | 15 | 53 ^{†††} | 44 ^{†††} | 46 ^{†††} | 28 |
| 24 | 58 ^{†††} | 53 ^{†††} | 52 | 33 | 46 ^{†††} | 35 ^{††} | 19 | 62 ^{†††} | 57 ^{††} | 58 ^{††} | 46 |
| 52 | 62 | 59 | 59 | - | - | - | - | 62 ^{†††} | 59 ^{††} | 61 ^{†††} | 48 |
| ACR70 (percentuale di pazienti) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 26 ^{†††¶¶¶¶} | 19 ^{†††} | 14 | 7 | 22 ^{†††} | 14 [†] | 7 | 33 ^{†††} | 27 ^{†††} | 29 ^{†††} | 13 |
| 24 | 36 ^{†††¶} | 30 ^{†††} | 30 | 15 | 32 ^{†††} | 20 ^{††} | 8 | 44 ^{†††} | 40 ^{†††} | 40 ^{†††} | 26 |
| 52 | 44 | 38 | 39 | - | - | - | - | 48 ^{†††} | 40 ^{††} | 45 ^{†††} | 30 |
| DAS28-CRP ≤3,2 (percentuale di pazienti) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 50 ^{***###} | 39 ^{***} | 43 | 23 | 41 ^{***} | 37 ^{***} | 16 | 56 ^{†††} | 50 ^{†††} | 48 ^{†††} | 29 |
| 24 | 61 ^{†††§§§§¶¶} | 53 ^{†††§§§§} | 50 | 34 | 48 ^{†††} | 38 ^{†††} | 21 | 69 ^{†††} | 63 ^{†††} | 60 ^{†††} | 46 |
| 52 | 66 [¶] | 59 | 59 | - | - | - | - | 69 ^{†††} | 60 ^{††} | 66 ^{†††} | 48 |
| DAS28-CRP <2,6 (percentuale di pazienti) | | | | | | | | | | | |
| 12 | 34 ^{†††§§§§¶¶¶¶} | 24 ^{†††§§§} | 24 | 9 | 22 ^{†††} | 25 ^{†††} | 8 | 40 ^{†††} | 32 ^{†††} | 30 ^{†††} | 17 |
| 24 | 48 ^{***§§§§¶¶¶¶} | 35 ^{***§§§§§§} | 36 | 16 | 31 ^{†††} | 26 ^{††} | 12 | 54 ^{***} | 43 ^{***} | 42 ^{†††} | 29 |
| 52 | 54 [¶] | 43 | 46 | - | - | - | - | 53 ^{†††} | 43 ^{††} | 46 ^{†††} | 31 |
| CDAI, variazione rispetto al basale (media) | | | | | | | | | | | |
| 12 | -26,0 ^{†††} | -23,3 ^{†††} | -23,5 | -20,3 | -26,2 ^{†††} | -23,8 ^{†††} | -17,3 | -27,8 ^{†††} | -26,1 ^{†††} | -27,5 ^{†††} | -22,7 |
| 24 | -30,6 ^{†††} | -28,6 ^{†††} | -28,4 | -26,3 | -30,9 ^{†††} | -27,8 ^{††} | -25,4 | -31,3 ^{†††} | -30,0 ^{†††} | -31,3 ^{†††} | -28,2 |
| 52 | -32,9 | -30,9 | -31,6 | - | - | - | - | -33,8 ^{†††} | -31,9 [†] | -33,6 ^{†††} | -31,2 |

ADA: adalimumab; bDMARD: DMARD biologici; csDMARD: DMARD tradizionali sintetici; DMARD: farmaco antireumatico modificante la malattia; FIL: filgotinib; IR: responder inadeguato; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs placebo (vs MTX per FINCH 3) (differenza statisticamente significativa con aggiustamento per la molteplicità).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs placebo (vs MTX per FINCH 3) (valore p nominale).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 vs adalimumab per FINCH 1 (test di non inferiorità, differenza statisticamente significativa con aggiustamento per la molteplicità) (analizzato per DAS28-CRP ≤ 3,2 e < 2,6, solo confronti a coppie).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 vs adalimumab per FINCH 1 (test di non inferiorità, valore p nominale) (analizzato per DAS28-CRP ≤ 3,2 e < 2,6 solo confronti a coppie).

¶¶ p ≤ 0,05; ¶¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶¶ p ≤ 0,001 vs adalimumab per FINCH 1 (test di superiorità, valore p nominale) (analizzato per ACR20/50/70 e DAS28-CRP ≤ 3,2 e < 2,6 solo confronti a coppie).

Nota: i confronti sono stati condotti in aggiunta a MTX (FINCH 1) o csDMARD (FINCH 2) stabile di base.

Tabella 4: Risposta radiografica alle settimane 24 e 52 negli studi FINCH 1 e 3

| Trattamento | FINCH 1 MTX-IR | | | | FINCH 3 naïve a MTX | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------|
| | FIL 200 mg | FIL 100 mg | ADA | PBO | FIL 200 mg + MTX | FIL 100 mg + MTX | FIL 200 mg mono | MTX |
| | + MTX | | | | | | | |
| N | 475 | 480 | 325 | 475 | 416 | 207 | 210 | 416 |
| Settimana | | | | | | | | |
| Punteggio totale di Sharp modificato (mTSS), variazione media (DS) dal basale | | | | | | | | |
| 24 | 0,13 (0,94) ^{***} | 0,17 (0,91) ^{***} | 0,16 (0,95) | 0,37 (1,42) | 0,21 (1,68) | 0,22 (1,53) | -0,04 (1,71) ^{††} | 0,51 (2,89) |
| 52 | 0,21 (1,43) | 0,50 (2,10) | 0,58 (3,62) | - | 0,31 (1,81) ^{†††} | 0,23 (1,11) ^{††} | 0,33 (1,90) ^{††} | 0,81 (3,09) |
| Percentuale di pazienti senza progressione radiografica^a | | | | | | | | |
| 24 | 88% ^{**} | 86% | 86% | 81% | 81% [†] | 77% | 83% [†] | 72% |
| 52 | 88% | 81% | 82% | - | 81% ^{††} | 76% | 77% | 71% |

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: responder inadeguato; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

^a Nessuna progressione definita come variazione mTSS ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs placebo (differenza statisticamente significativa con aggiustamento per la molteplicità).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs placebo (vs MTX per FINCH 3) (valore p nominale).

Tabella 5: Variazione media dal basale nell'HAQ-DI alle settimane 12, 24 e 52 negli studi FINCH 1, 2 e 3

| Variazione media dal basale | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|---------------|-------|-------|----------------------|---------------|-------|------------------------|------------------------|-----------------------|-------|
| Trattamento | FINCH 1 MTX-IR | | | | FINCH 2 bDMARD-IR | | | FINCH 3 naïve a MTX | | | |
| | FIL 200 mg | FIL 100 mg | ADA | PBO | FIL 200 mg | FIL 100 mg | PBO | FIL 200 mg + MTX | FIL 100 mg + MTX | FIL 200 mg mono | MTX |
| | + MTX | | | | + csDMARD | | | | | | |
| N | 475 | 480 | 325 | 475 | 147 | 153 | 148 | 416 | 207 | 210 | 416 |
| Settimana | | | | | | | | | | | |
| Indice di disabilità del questionario di valutazione della salute (HAQ-DI) | | | | | | | | | | | |
| Punteggio basale | 1,59 | 1,55 | 1,59 | 1,63 | 1,70 | 1,64 | 1,65 | 1,52 | 1,56 | 1,56 | 1,60 |
| 12 | -0,69*** | -0,56*** | -0,61 | -0,42 | -0,55*** | -0,48*** | -0,23 | -0,85*** | -0,77*** | -0,76*** | -0,61 |
| 24 | -0,82*** | -0,75*** | -0,78 | -0,62 | -0,75*** | -0,60** | -0,42 | -0,94*** | -0,90** | -0,89* | -0,79 |
| 52 | -0,93 | -0,85 | -0,85 | - | - | - | - | -1,00*** | -0,97 | -0,95* | -0,88 |

ADA: adalimumab; bDMARD: DMARD biologici; csDMARD: DMARD tradizionali sintetici; DMARD: farmaco antireumatico modificante la malattia; FIL: filgotinib; RI: responder inadeguato; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs placebo (differenza statisticamente significativa con aggiustamento per la molteplicità).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs placebo (vs MTX per FINCH 3) (valore p nominale).

Tabella 6: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla 10^a settimana negli studi di induzione UC-1 e UC-2

| Endpoint n (%) | UC-1 Naïve ai medicinali biologici N = 659 | | | UC-2 Non naïve ai medicinali biologici ^a N = 689 | | |
|---|--|--------------------|--|---|--------------------|--|
| | FIL 200 mg N = 245 | Placebo N = 137 | Differenza di trattamento e IC 95% | FIL 200 mg N = 262 | Placebo N = 142 | Differenza di trattamento e IC 95% |
| Remissione clinica^b | 64 (26,1%) | 21 (15,3%) | 10,8% (2,1%, 19,5%) p = 0,0157 | 30 (11,5%) | 6 (4,2%) | 7,2% (1,6%, 12,8%) p = 0,0103 |
| Insuccesso della terapia con antagonisti del TNF e vedolizumab ^c | - | - | - | 8/120 (6,7%) | 1/64 (1,6%) | - |
| Remissione MCS^d | 60 (24,5%) | 17 (12,4%) | 12,1% (3,8%, 20,4%) p = 0,0053 | 25 (9,5%) | 6 (4,2%) | 5,3% (-0,1%, 10,7%) |
| Remissione endoscopica^e | 30 (12,2%) | 5 (3,6%) | 8,6% (2,9%, 14,3%) p = 0,0047 | 9 (3,4%) | 3 (2,1%) | 1,3% (-2,5%, 5,1%) |
| Remissione istologica^f | 86 (35,1%) | 22 (16,1%) | 19,0% (9,9%, 28,2%) p < 0,0001 | 52 (19,8%) | 12 (8,5%) | 11,4% (4,2%, 18,6%) |

IC: Intervallo di confidenza; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score.

a Non naïve ai medicinali biologici = Pazienti che hanno manifestato una risposta inadeguata, perdita di risposta o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con antagonisti del TNF o con vedolizumab.

b Endpoint primario. La remissione clinica è stata definita come un sotto-punteggio endoscopico MCS di 0 o 1 (sotto-punteggio endoscopico di 0 definito come malattia normale o non attiva e sotto-punteggio di 1 definito come presenza di eritema, reticolo vascolare diradato e nessuna friabilità), sotto-punteggio del sanguinamento rettale di 0 (nessun sanguinamento rettale) e una diminuzione di almeno un punto del sotto-punteggio relativo alla frequenza di evacuazione dal basale per raggiungere un punteggio di 0 o 1.

c Analisi di sottogruppo basata su pazienti con insuccesso di una precedente terapia sia con antagonisti del TNF che con vedolizumab.

d La remissione MCS è stata definita come MCS ≤ 2 e nessun sotto-punteggio individuale > 1.

e La remissione endoscopica è stata definita come sotto-punteggio endoscopico MCS di 0.

f La remissione istologica è stata valutata in base ai punteggi istologici Geboes e definita come Grado 0 ≤ 0,3, Grado 1 ≤ 1,1, Grado 2a ≤ 2A.3, Grado 2b di 2B.0, Grado 3 di 3,0, Grado 4 di 4,0 e Grado 5 di 5,0.

terapie concomitanti per la colite ulcerosa, tra cui aminosalicilati orali, corticosteroidi orali (prednisone, equivalente a una dose massima di 30 mg/giorno) ed immunomodulatori (azatioprina, 6-MP o metotrexato).

Lo studio UC-1 era uno studio di induzione della durata di 11 settimane condotto su 659 pazienti con colite ulcerosa naïve alla terapia biologica che avevano manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o erano risultati

intolleranti ai corticosteroidi o agli immunomodulatori. I pazienti avevano ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno (N = 245), filgotinib 100 mg una volta al giorno (N = 277) o placebo (N = 137). Al basale, il 56% dei pazienti aveva un sotto-punteggio endoscopico di 3; il 24% stava ricevendo solo corticosteroidi orali, il 23% solo immunomodulatori, il 7% corticosteroidi ed immunomodulatori e il 47% né corticosteroidi né immunomodulatori.

Lo studio UC-2 era uno studio di induzione della durata di 11 settimane che ha coinvolto 689 pazienti affetti da colite ulcerosa che erano stati precedentemente trattati con una terapia biologica e avevano manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o erano risultati intolleranti a un antagonista del fattore di necrosi tumorale (TNF) o a vedolizumab. I pazienti avevano ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno (N = 262), filgotinib 100 mg una volta al giorno (N = 285) o placebo (N = 142). Al basale, il 78% dei pazienti aveva un sotto-punteggio endoscopico di 3; l'85% aveva sperimentato l'insuccesso di almeno una precedente terapia con antagonisti del TNF, il 52% l'insuccesso della terapia con vedolizumab ed il 43% l'insuccesso di almeno una terapia con antagonisti del TNF e vedolizumab, il 36% stava ricevendo solo corticosteroidi orali, il 13% solo immunomodulatori, il 10% corticosteroidi ed immunomodulatori e il 41% non stava assumendo né corticosteroidi né immunomodulatori.

L'endpoint primario degli studi UC-1 e UC-2 era la percentuale di pazienti che avevano raggiunto la remissione clinica alla 10^a settimana. La remissione clinica è stata definita come un sotto-punteggio endoscopico MCS di 0 o 1 (sotto-punteggio endoscopico di 0 definito come malattia normale o inattiva e sotto-punteggio di 1 definito come presenza di eritema, reticolo vascolare diradato e nessuna friabilità), sotto-punteggio del sanguinamento rettale di 0 (nessun sanguinamento rettale) e una diminuzione di almeno un punto del sotto-punteggio relativo alla frequenza di evacuazione dal basale per arrivare a un punteggio di 0 o 1. Gli endpoint di efficacia secondari principali comprendevano remissione MCS, remissione endoscopica e remissione istologica alla 10^a settimana.

Lo studio UC-3 era uno studio di mantenimento della durata di 47 settimane che ha coinvolto 558 pazienti con colite ulcerosa che hanno raggiunto una risposta clinica o la remissione alla 10^a settimana con filgotinib nello studio UC-1 (N = 320) o UC-2 (N = 238). La risposta clinica è stata definita come una riduzione ≥ 3 punti del punteggio MCS e una diminuzione $\geq 30\%$ dal basale, con una riduzione ≥ 1 punto del sotto-punteggio del sanguinamento rettale o un sotto-punteggio assoluto del sanguinamento rettale di 0 o 1. Alla 11^a settimana i pazienti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere la dose di induzione di filgotinib o placebo per 58 settimane. Come negli studi UC-1 e UC-2, era consentito ai pazienti l'uso di dosi orali stabilizzate di aminosalicilati od immunomodulatori, ma tre settimane dopo l'ingresso nello studio i corticosteroidi dovevano essere ridotti. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva la remissione clinica alla 58^a settimana. Gli endpoint di efficacia secondari principali erano la remissione in base al punteggio MCS, la remissione clinica sostenuta, la remissione clinica senza corticosteroidi per 6 mesi, la remissione endoscopica e la remissione istologica alla 58^a settimana.

Esiti clinici

Negli studi UC-1 e UC-2, una percentuale significativamente maggiore di pazienti che aveva ricevuto filgotinib 200 mg, ha conseguito la remissione clinica alla 10^a settimana, rispetto al placebo (Tabella 6). Una percentuale significativamente maggiore di pazienti naïve alla terapia biologica (UC-1) che aveva ricevuto filgotinib 200 mg, rispetto al placebo, ha raggiunto la remissione secondo il punteggio MCS, la remissione endoscopica e la remissione istologica alla 10^a settimana (Tabella 6).

Tabella 7: Percentuale di pazienti che ha raggiunto gli endpoint di efficacia alla 58^a settimana nello studio di mantenimento UC-3

| Induzione FIL 200 mg | | | |
|--|-----------------------|-------------------|--|
| Endpoint n (%) | FIL 200 mg N = 199 | Placebo N = 98 | Differenza di trattamento e IC 95% |
| Remissione clinica^{a,b} | 74 (37,2%) | 11 (11,2%) | 26,0% (16,0%, 35,9%) p < 0,0001 |
| Naïve ai medicinali biologici | 52/107 (48,6%) | 9/54 (16,7%) | - |
| Non naïve ai medicinali biologici | 22/92 (23,9%) | 2/44 (4,5%) | - |
| Remissione MCS^c | 69 (34,7%) | 9 (9,2%) | 25,5% (16,0%, 35,0%) p < 0,0001 |
| Remissione clinica sostenuta^{d,b} | 36 (18,1%) | 5 (5,1%) | 13,0% (5,3%, 20,6%) p = 0,0024 |
| Naïve ai medicinali biologici | 25/107 (23,4%) | 4/54 (7,4%) | - |
| Non naïve ai medicinali biologici | 11/92 (12,0%) | 1/44 (2,3%) | - |
| Remissione clinica senza corticosteroidi per 6 mesi^{e,b} | 25/92 (27,2%) | 3/47 (6,4%) | 20,8% (7,7%, 33,9%) p = 0,0055 |
| Naïve ai medicinali biologici | 18/43 (41,9%) | 2/22 (9,1%) | - |
| Non naïve ai medicinali biologici | 7/49 (14,3%) | 1/25 (4,0%) | - |
| Remissione endoscopica^f | 31 (15,6%) | 6 (6,1%) | 9,5% (1,8%, 17,1%) p = 0,0157 |
| Remissione istologica^g | 76 (38,2%) | 13 (13,3%) | 24,9% (14,6%, 35,2%) p < 0,0001 |

IC: Intervallo di confidenza; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score.

- Endpoint primario. La remissione clinica è stata definita come sotto-punteggio endoscopico MCS di 0 o 1 (sotto-punteggio endoscopico di 0 definito come malattia normale o non attiva e sotto-punteggio di 1 definito come presenza di eritema, reticolo vascolare diradato e nessuna friabilità), sotto-punteggio del sanguinamento rettale di 0 (nessun sanguinamento rettale) e una diminuzione di almeno un punto del sotto-punteggio relativo alla frequenza di evacuazione dal basale per raggiungere un punteggio di 0 o 1.
- Analisi di sottogruppo basata su pazienti che hanno partecipato allo studio UC-1 (naïve ai medicinali biologici) o UC-2 (non naïve ai medicinali biologici, agli antagonisti del TNF e/o vedolizumab).
- La remissione MCS è stata definita come MCS ≤ 2 e nessun sotto-punteggio individuale > 1 .
- La remissione clinica sostenuta è stata definita come remissione clinica alle settimane 10 e 58.
- La remissione clinica sostenuta senza corticosteroidi per 6 mesi è stata definita come remissione clinica alla 58^a settimana in pazienti in terapia con corticosteroidi al basale nello studio UC-3 e che non hanno assunto corticosteroidi per almeno 6 mesi prima della 58^a settimana.
- La remissione endoscopica è stata definita come sotto-punteggio endoscopico MCS di 0.
- La remissione istologica è stata valutata in base ai punteggi istologici Geboes e definita come Grado 0 $\leq 0,3$, Grado 1 $\leq 1,1$, Grado 2a $\leq 2A.3$, Grado 2b di 2B.0, Grado 3 di 3.0, Grado 4 di 4.0 e Grado 5 di 5.0.

Negli studi UC-1 e UC-2, l'efficacia nel gruppo filgotinib 100 mg rispetto al placebo non è stata statisticamente significativa alla 10^a settimana.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto la risposta clinica alla settimana 10 negli studi UC-1 e UC-2 è stata, rispettivamente, del 66,5% e 53,1% per i pazienti che hanno ricevuto filgotinib 200 mg, rispetto al 46,7% e 17,6% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo, rispettivamente.

Nello studio di mantenimento (UC-3), una percentuale significativamente maggiore di pazienti che hanno ricevuto filgotinib 200 mg o filgotinib 100 mg, rispetto al placebo, ha raggiunto la remissione clinica alla 58^a settimana. La Tabella 7 mostra la percentuale di pazienti che ha raggiunto la remissione clinica. Alla 58^a settimana, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con filgotinib 200 mg, rispetto al placebo, ha conseguito la remissione MCS, la remissione clinica sostenuta, la remissione clinica senza corticosteroidi per 6 mesi, la remissione endoscopica e la remissione istologica.

Gli endpoint di efficacia secondari principali per il trattamento con filgotinib 100 mg, rispetto al placebo, non erano statisticamente significativi alla 58^a settimana.

Risposta endoscopica

La risposta endoscopica è stata definita come sotto-punteggio endoscopico di 0 o 1. La percentuale di pazienti che ha conseguito una risposta endoscopica alla 10^a settimana negli studi UC-1 e UC-2 è stata, rispettivamente, del 33,9% e del 17,2% per i pazienti che hanno ricevuto filgotinib 200 mg rispetto al 20,4% e 7,7% dei pazienti trattati con placebo, rispettivamente. Nello studio UC-3, il 40,7% dei pazienti che hanno ricevuto filgotinib 200 mg, rispetto al 15,3% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo ha conseguito la risposta endoscopica alla 58^a settimana.

Esiti della qualità di vita correlata alla salute (HRQoL)

I pazienti che avevano ricevuto filgotinib 200 mg hanno mostrato aumenti (miglioramenti) del punteggio totale e di tutti i quattro domini del questionario sulla malattia intestinale infiammatoria ([*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ] sintomi intestinali, funzionalità sistemica, funzionalità emotiva e funzionalità sociale) alla 10^a settimana negli studi UC-1 e UC-2 e alla 58^a settimana nello studio UC-3.

Studio di estensione a lungo termine

Ai pazienti che non hanno raggiunto la risposta clinica o la remissione alla 10^a settimana negli studi UC-1 o UC-2 è stata offerta la possibilità di ricevere filgotinib 200 mg in aperto nello studio SELECTION LTE. Dopo ulteriori 12 settimane di trattamento con filgotinib 200 mg nello studio SELECTION LTE, la percentuale di pazienti che ha raggiunto la remissione MCS parziale negli studi UC-1 e UC-2 è stata, rispettivamente, del 17,1% (12/70) e del 16,7% (15/90), mentre ha conseguito una risposta MCS parziale rispettivamente il 65,7% (46/70) e il 62,2% (56/90). La remissione MCS parziale è stata definita come MCS parziale ≤ 1 e la risposta MCS parziale è stata definita come una diminuzione ≥ 2 del punteggio MCS parziale e una riduzione di almeno il 30% rispetto al punteggio basale, con una diminuzione ≥ 1 del sotto-punteggio del sanguinamento rettale e un sotto-punteggio del sanguinamento rettale assoluto di 0 o 1.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con filgotinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'artrite idiopatica cronica (incluse l'artrite reumatoide, la spondiloartrite anchilosante, l'artrite psoriasica e l'artrite

idiopatica giovanile) e della colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, filgotinib è assorbito rapidamente e il picco della concentrazione plasmatica mediana è stato osservato da 2 a 3 ore dopo la dose in seguito a dosaggi multipli; i picchi della concentrazione plasmatica mediana del suo metabolita primario GS-829845 sono stati osservati 5 ore dopo la dose in seguito a dosaggi multipli. Le esposizioni a filgotinib e GS-829845 (AUC) e la C_{max} erano simili nei soggetti adulti sani e nei pazienti con artrite reumatoide e colite ulcerosa. Le esposizioni a filgotinib e GS-829845 (AUC) e la C_{max} sono proporzionali alla dose nell'intervallo della dose terapeutica. Le concentrazioni allo *steady state* di filgotinib sono raggiunte in 2-3 giorni con un accumulo trascurabile dopo la somministrazione una volta al giorno. Le concentrazioni allo *steady state* di GS-829845 sono raggiunte in 4 giorni con un accumulo all'incirca doppio dopo la somministrazione una volta al giorno di filgotinib.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni quando filgotinib è stato assunto con un pasto ad alto o basso contenuto di grassi, rispetto a uno stato di digiuno. Filgotinib può essere somministrato con o senza cibo.

Le esposizioni allo stato stazionario di filgotinib e GS-829845 sono forniti nella Tabella 8.

Tabella 8: Parametri farmacocinetici delle dosi multiple di filgotinib e GS-829845 dopo la somministrazione orale di filgotinib 200 mg con o senza cibo nelle popolazioni di pazienti

| Parametro Media (%CV) | Artrite reumatoide ^a | | Colite ulcerosa ^b | |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | Filgotinib ^c | GS-829845 ^d | Filgotinib | GS-829845 |
| C_{max} (µg/mL) | 2,15 (48,1) | 4,43 (29,3) | 2,12 (50,3) ^e | 4,02 (30,5) ^e |
| AUC _{0-24h} (µg·h/mL) | 6,77 (43,7) | 83,2 (27,3) | 6,15 (28,1) ^f | 72,1 (33,9) ^g |

CV: coefficiente di variazione.

a Da analisi di PK intensiva degli studi FINCH 1, FINCH 2 e FINCH 3 in pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con filgotinib 200 mg una volta al giorno.

b Da un'analisi farmacocinetica intensiva dello studio SELECTION in pazienti con colite ulcerosa che hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Distribuzione

Il legame di filgotinib e di GS-829845 alle proteine del plasma umano è basso (legame rispettivamente del 55-59% e 39-44%). Il rapporto sangue-plasma di filgotinib oscillava tra 0,85 e 1,1 indicando che non vi è una distribuzione preferenziale di filgotinib e di GS-829845 nelle cellule del sangue.

Filgotinib e GS-829845 sono substrati del trasportatore P-gp.

Biotrasformazione

Filgotinib viene ampiamente metabolizzato e circa il 9,4% e il 4,5% di una dose somministrata per via orale viene recuperato come filgotinib inalterato rispettivamente nelle urine e nelle feci. Filgotinib viene metabolizzato principalmente da CES2 e in misura minore da CES1. Sia CES2 che CES1 formano GS-829845, un metabolita attivo circolante che è circa 10 volte meno potente del composto originario. In uno studio di farmacologia clinica, filgotinib e GS-829845 rappresentavano la maggior parte della radioattività circolante nel plasma (rispettivamente, 2,9% e 92%). Non sono stati identificati altri metaboliti principali.

Poiché sia filgotinib che GS-829845 contribuiscono all'efficacia, le loro esposizioni sono state combinate in un unico parametro, AUC_{eff} . AUC_{eff} è la somma dell' AUC di filgotinib e GS-829845, corretta per i rispettivi pesi molecolari e potenze.

Eliminazione

Circa l'87% della dose somministrata è eliminata nelle urine sotto forma di filgotinib e dei suoi metaboliti, mentre circa il 15% della dose è eliminata nelle feci. GS-829845 rappresentava circa il 54% e l'8,9% della dose recuperata rispettivamente nelle urine e nelle feci. L'emivita terminale media di filgotinib e GS-829845 è, rispettivamente, di circa 7 e 19 ore.

Altre popolazioni speciali

Peso, sesso, razza ed età

Peso corporeo, sesso, razza ed età non hanno avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica (AUC) di filgotinib o GS-829845.

Anziani

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle esposizioni medie a filgotinib e GS-829845 (AUC e C_{max}) nei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto ai pazienti adulti di età < 65 anni.

Compromissione renale

La farmacocinetica di filgotinib e GS-829845 non è stata alterata nei soggetti con compromissione renale lieve ($CrCl$ da 60 a < 90 mL/min). Sono stati osservati aumenti nelle esposizioni (AUC) a filgotinib e GS-829845 e nella AUC_{eff} combinata (≤ 2 volte) in soggetti con compromissione renale moderata ($CrCl$ da 30 a < 60 mL/min). Nei soggetti con compromissione renale severa ($CrCl$ da 15 a < 30 mL/min) l'esposizione a filgotinib (AUC) è aumentata di 2,2 volte, mentre l'esposizione a GS-829845 è aumentata significativamente di 3,5 volte, portando a un aumento della AUC_{eff} di 3 volte. La farmacocinetica di filgotinib non è stata studiata nei soggetti con nefropatia in stadio terminale ($CrCl < 15$ mL/min).

Compromissione epatica

Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti nelle esposizioni (AUC) separate a filgotinib e GS-829845 o nell'esposizione combinata (AUC_{eff}) in soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B). La farmacocinetica di filgotinib non è stata studiata in soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C).

Effetto di filgotinib su altri medicinali

Le potenziali interazioni tra filgotinib e medicinali co-somministrati sono elencati nella Tabella 9 di seguito (un aumento è indicato con "↑", una diminuzione è indicata con "↓" e nessuna variazione è indicata con "↔"; i limiti per la mancanza di effetto sono 70-143%, se non diversamente indicato).

Tabella 9: Studi sulle interazioni con filgotinib¹

| Medicinali per aree terapeutiche/ Possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Variazione media percentuale di AUC , C_{max} | Raccomandazione per la co-somministrazione con filgotinib |
|--|--|---|
| ANTINFETTIVI | | |
| Antimicobatterici | | |
| Rifampicina (600 mg una volta al giorno) ² | Filgotinib: AUC : ↓ 27% C_{max} : ↓ 26% | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |
| (induzione della P-gp) | GS-829845: AUC : ↓ 38% C_{max} : ↓ 19% AUC_{eff} ⁶ : ↓ 33% | |
| Antimicotici | | |
| Itraconazolo (200 mg dose singola) ³ | Filgotinib: AUC : ↑ 45% C_{max} : ↑ 64% | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |
| (inibizione della P-gp) | GS-829845: AUC : ↔ C_{max} : ↔ AUC_{eff} : ↑ 21% | |
| AGENTI DI RIDUZIONE DEGLI ACIDI GASTRICI | | |
| Famotidina (40 mg due volte al giorno) ² | Filgotinib: AUC : ↔ C_{max} : ↔ | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |
| (aumenta il pH gastrico) | GS-829845: AUC : ↔ C_{max} : ↔ | |
| Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ² | Filgotinib: AUC : ↔ C_{max} : ↓ 27% | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |
| (aumenta il pH gastrico) | GS-829845: AUC : ↔ C_{max} : ↔ | |
| INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI | | |
| Atorvastatina (40 mg dose singola) ⁴ | Atorvastatina: AUC : ↔ C_{max} : ↓ 18% | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |
| (inibizione di CYP3A4/OATP/BCRP) | 2-idrossi-atorvastatina: AUC : ↔ C_{max} : ↔ | |
| Pravastatina (40 mg dose singola) ⁴ (inibizione di OATP) | Pravastatina: AUC : ↔ C_{max} : ↑ 25% | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |
| Rosuvastatina (10 mg dose singola) ⁴ (inibizione di OATP e BCRP) | Rosuvastatina: AUC : ↑ 42% C_{max} : ↑ 68% | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |
| ANTIDIABETICI ORALI | | |
| Metformina (850 mg dose singola) ⁴ (inibizione di OCT2, MATE1 e MATE-2K) | Metformina: AUC : ↔ C_{max} : ↔ | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |

CONTRACCETTIVI ORALI

| | | |
|--|--|---|
| Etinilestradiolo (0,03 mg dose singola)/ Levonorgestrel (0,15 mg dose singola) ⁴ | Etinilestradiolo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |
|--|--|---|

SEDATIVI/IPNOTICI

| | | |
|--|---|---|
| Midazolam (2 mg dose singola) ^{4,5} | Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione. |
| (inibizione di CYP3A4) | 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |

GS-829845: metabolita primario di filgotinib.

- 1 Tutti gli studi d'interazione sono stati condotti su volontari sani.
- 2 Studio condotto con filgotinib 200 mg a dose singola.
- 3 Studio condotto con filgotinib 100 mg a dose singola.
- 4 Studio condotto con filgotinib 200 mg una volta al giorno.
- 5 I limiti di bioequivalenza sono 80-125% per midazolam e l'OH-midazolam.
- 6 Poiché sia filgotinib che GS-829845 contribuiscono all'efficacia, le loro esposizioni sono state combinate in un unico parametro, AUC_{eff}. AUC_{eff} è la AUC combinata di filgotinib e GS-829845, aggiustata per i rispettivi pesi molecolari e potenze.

Potenziale effetto di filgotinib su altri medicinali

Dati *in vitro* indicano che filgotinib e GS-829845 non inibiscono l'attività dei seguenti enzimi: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Il potenziale di filgotinib di indurre *in vivo* il metabolismo mediato dal recettore costitutivo dell'androstano (CAR) CYP2B6 non è noto. Non è possibile trarre alcuna conclusione dai dati *in vitro* riguardo al potenziale di inibizione o induzione di CYP1A2 da parte di filgotinib. Dati *in vivo* non hanno mostrato alcuna inibizione o induzione del metabolismo mediato del CYP3A4.

Studi *in vitro* indicano che filgotinib e GS-829845 non sono inibitori di P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 o OAT4 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza.

Il potenziale cancerogeno di filgotinib è stato valutato in uno studio di 6 mesi su topi transgenici rasH2 e in uno studio di 2 anni su ratti. Filgotinib non era cancerogeno nei topi fino a 150 mg/kg/giorno, con esposizioni di circa 25 e 12 volte le esposizioni negli esseri umani alle dosi rispettivamente di 100 mg e 200 mg una volta al giorno. Nello studio di 2 anni sui ratti, il trattamento con filgotinib ha causato un aumento dell'incidenza e una riduzione della latenza del tumore benigno a cellule di Leydig alla dose più elevata di 45 mg/kg/giorno (esposizioni di circa 4,2 volte le esposizioni negli esseri umani alla dose di 200 mg una volta al giorno); la rilevanza clinica di tale risultato è bassa.

Filgotinib non ha mostrato potenziale mutageno o clastogeno nel test di mutazione batterica inversa *in vitro*, nel saggio di aberrazione cromosomica *in vitro* e nel saggio dei micronuclei nel ratto *in vivo*.

Eventi avversi di degenerazione/necrosi degli ameloblasti degli incisivi sono stati osservati nei ratti a esposizioni da 21 a 28 volte superiori alle esposizioni cliniche alla dose di 200 mg di filgotinib, con margini di esposizione a dosi senza effetti avversi osservabili (NOAEL) da 3,5 a 8 volte. La rilevanza per gli esseri umani di questi esiti sui denti è considerata

bassa poiché, a differenza dei pazienti adulti, gli ameloblasti nei ratti persistono nell'età adulta per supportare la crescita continua degli incisivi per tutta la vita.

Una compromissione della spermatogenesi ed effetti istopatologici sugli organi riproduttivi maschili (testicoli ed epididimo) sono stati osservati con filgotinib in ratti e cani. A dosi NOAEL nei cani (la specie più sensibile), il margine di esposizione è di 2,7 volte alla dose di 200 mg al giorno negli esseri umani. La severità degli effetti istologici era dose-dipendente. Gli effetti spermatogenici e istopatologici non erano completamente reversibili a margini di esposizione di circa 7-9 volte l'esposizione alla dose di 200 mg una volta al giorno negli esseri umani.

Studi sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli hanno dimostrato embriofetale e teratogenicità a esposizioni comparabili a 200 mg di filgotinib una volta al giorno negli esseri umani. Malformazioni e/o alterazioni scheletriche e viscerali sono state osservate a tutti i livelli di dose di filgotinib.

Filgotinib è stato somministrato a ratti in gravidanza a dosi di 25, 50 e 100 mg/kg/giorno. Aumenti dose-dipendenti nell'incidenza di idrocefalo interno, uretere dilatato e anomalie vertebrali multiple sono stati osservati a tutti i livelli di dose. A 100 mg/kg/giorno è stato osservato un maggior numero di riassorbimenti precoci e tardivi unitamente a un numero ridotto di feti vitali. Inoltre, il peso corporeo dei feti era diminuito.

Nei conigli, filgotinib ha causato malformazioni viscerali soprattutto nei polmoni e nel sistema cardiovascolare a una dose di 60 mg/kg/giorno. Filgotinib ha causato malformazioni a carico della regione della colonna vertebrale alle dosi di 25 e 60 mg/kg/giorno, soprattutto nelle vertebre, nelle costole e nelle sternebre. Sternebre fuse si sono verificate anche con filgotinib a 10 mg/kg/giorno. Un'ossificazione tardiva dello scheletro è stata osservata con la dose di 60 mg/kg/giorno.

Non sono stati osservati effetti avversi di filgotinib e GS-829845 sullo sviluppo pre/postnatale nei ratti in uno studio sullo sviluppo pre e postnatale. Filgotinib e GS-829845 sono stati rilevati in cuccioli di ratto allattati dopo la somministrazione di filgotinib a ratti di sesso femminile in allattamento dal giorno di gestazione 6 fino a 10 giorni dopo il parto a dosi di 2, 5 e 15 mg/kg/giorno, verosimilmente a causa della presenza di filgotinib nel latte. Alla dose maggiore testata, l'esposizione sistemica materna (AUC) a filgotinib nei ratti era circa 2 volte l'esposizione negli esseri umani alla dose di 200 mg una volta al giorno; le esposizioni nei cuccioli allattati erano meno del 6% dell'esposizione materna al giorno 10 post-parto. A causa della bassa esposizione degli animali, lo studio sullo sviluppo pre/postnatale è stato considerato inconcludente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Silice colloidale
Acido fumarico
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Polivinile alcool
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in polietilene ad alta densità (HDPE), chiusi con un tappo a vite di polipropilene (PP) a prova di bambino e rivestiti con una lamina di alluminio sigillata per induzione. Ogni flacone è dotato di un contenitore o sacchetto contenente l'essiccante gel di silice e una spirale in poliestere.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatola contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e scatola contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/20/1480/001

EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film

EU/1/20/1480/003

EU/1/20/1480/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 settembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film

A.I.C.: 049054036/E

200 mg - uso orale - flacone (HDPE) - 30 compresse;

Prezzo al pubblico* (IVA inclusa): 1179,40 € - Classe H

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film

A.I.C.: 049054012/E

100 mg - uso orale - flacone (HDPE) - 30 compresse;

Prezzo al pubblico* (IVA inclusa): 1179,40** € - Classe H**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: reumatologo, gastroenterologo, internista (RNRL)**.

*Al lordo delle riduzioni di legge.

**Classificazione e prezzo in vigore dal 10/03/2023.

Prescrizione del medicinale soggetta a scheda di prescrizione **dei JAKi nel trattamento dell'artrite reumatoide**, da compilarsi ai fini della rimborsabilità SSN a cura di centri ospedalieri o specialisti reumatologo o internista.

Prescrizione del medicinale soggetta a scheda di prescrizione cartacea (AIFA/ospedaliera) **per i farmaci per la colite ulcerosa**, da compilarsi ai fini della rimborsabilità SSN a cura di medici specialisti in gastroenterologia e medicina interna.



100 mg e 200 mg compresse rivestite con film

Copromoter
ALFASIGMA 

Titolare AIC
Galápagos