



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1 JUIN 2022

filgotinib

JYSELECA 100 et 200 mg, comprimés pelliculés

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement chez les femmes adultes dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab.

Avis défavorable au remboursement chez les hommes dans toute l'indication de l'AMM, et chez les femmes adultes dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNF α , et au védolizumab.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique chez l'adulte.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les objectifs du traitement médicamenteux de la rectocolite hémorragique sont, après avoir induit une rémission, le maintien de cette rémission sans corticoïdes et l'amélioration de la qualité de vie.

Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon. En 2^{ème} ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF α (**infliximab**, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence.

En 2^{ème} ligne du traitement chez les patients en échec ou intolérants au traitement conventionnel, ENTYVIO (védolizumab) représente désormais une nouvelle alternative aux anti-TNF α . Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF α au védolizumab : en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du védolizumab ; en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

En 3^{ème} ligne de traitement, les alternatives sont un anti-JAK1, JAK2 et JAK3, le tofacitinib (XELJANZ) et un inhibiteur IL-12/23, l'ustékinumab (STELARA). Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou anciens fumeurs, les patients ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou d'autres facteurs de risque de cancer, le tofacitinib ne doit être utilisé, que si aucune autre alternative thérapeutique appropriée n'est disponible.

Place du médicament

Dans la RCH active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, compte tenu de l'absence de donnée clinique permettant de situer l'intérêt thérapeutique du filgotinib (JYSELECA) par rapport :

- d'une part aux anti-TNF α (infliximab, adalimumab et golimumab) et au védolizumab (ENTYVIO),
- d'autre part par rapport à l'ustékinumab (STELARA) et au tofacitinib (XELJANZ),

et, tenant compte de la quantité d'effet modeste établie en comparaison au placebo, et du profil de tolérance du filgotinib, la Commission considère que le filgotinib (JYSELECA) est réservé **aux femmes adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab. Le filgotinib est contre-indiqué pendant la grossesse.**

Chez les hommes, JYSELECA (filgotinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge de la RCH (comme de la polyarthrite rhumatoïde) active modérée à sévère en raison d'un risque potentiel et possiblement irréversible sur la spermatogenèse non identifié avec les autres anti-JAK. Cet avis est rendu dans l'attente des résultats définitifs des études cliniques en cours évaluant l'effet du filgotinib sur la spermatogénèse.

Motif de l'examen	Extension d'indication dans la rectocolite hémorragique (RCH) chez l'adulte
Indication concernée	« JYSELECA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. »
SMR	<p>MODERE : uniquement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les femmes adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les femmes dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les femmes adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNFα, et au védolizumab ; - chez les hommes.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la qualité méthodologique de l'étude SELECTION (contrôlée, randomisée, double-aveugle, choix pertinents des critères de jugement, évaluation indépendante des patients selon qu'ils soient naïfs ou non de traitement biologique pour la phase d'induction), mais sachant que le choix du placebo est regrettable en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique, et que l'évaluation de l'efficacité du maintien de la rémission a été faite dans une population hétérogène regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique ; - de la démonstration de supériorité du filgotinib à la posologie de 200 mg/j par rapport au placebo, mais avec une quantité d'effet au mieux modeste, notamment en termes de rémission clinique, tant à la phase d'induction qu'à la phase d'entretien ; - de l'absence de démonstration d'un effet robuste sur la qualité de vie, et sur le recours à la colectomie ; - de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNFα chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs anti-TNFα, et versus le védolizumab (ENTYVIO), alors que ces comparaisons étaient possibles, - du besoin médical déjà partiellement couvert, - du profil de tolérance du filgotinib, <p>la Commission de la transparence considère que JYSELECA (filgotinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la rectocolite hémorragique chez la femme adulte.</p>
ISP	JYSELECA (filgotinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la RCH active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, compte tenu de l'absence de donnée clinique permettant de situer l'intérêt thérapeutique du filgotinib (JYSELECA) par rapport :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une part aux anti-TNFα (infliximab, adalimumab et golimumab) et au védolizumab (ENTYVIO), - d'autre part par rapport à l'ustekinumab (STELARA) et au tofacitinib (XELJANZ), <p>et, tenant compte de la quantité d'effet modeste établie en comparaison au placebo, et du profil de tolérance du filgotinib, la Commission considère que le filgotinib (JYSELECA) est réservé aux femmes adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab. Le filgotinib est contre-indiqué pendant la grossesse.</p> <p>Chez les hommes, JYSELECA (filgotinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge de la RCH (comme de la polyarthrite rhumatoïde) active modérée à sévère en raison d'un risque potentiel et possiblement irréversible sur la spermatogenèse non identifié avec les autres anti-JAK. Cet avis est rendu dans</p>

	l'attente des résultats définitifs des études cliniques en cours évaluant l'effet du filgotinib sur la spermatogénèse.
Population cible	Au total, la population dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des femmes adultes atteintes de RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab (ENTYVIO), soit au maximum 2 500 femmes adultes.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de JYSELECA 100 mg et 200 mg comprimés pelliculés (filgotinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement « de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. »

JYSELECA (filgotinib) a obtenu l'AMM dans cette extension d'indication le 15/11/2021.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de cette indication AMM : « le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels et à au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le védolizumab. » Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM ou l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM.

Pour rappel, JYSELECA (filgotinib) a déjà l'AMM dans le « traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). JYSELECA peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). » Dans un avis du 10/03/2021, la Commission a estimé que le SMR était « IMPORTANT uniquement chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) et que JYSELECA (filgotinib) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, prenant en compte notamment l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} ligne (notamment les autres anti-TNF α , les anti-IL6, l'abatacept et le rituximab) et les incertitudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur le risque infectieux identifié et les risques potentiels cardiovasculaires, thromboemboliques et carcinogènes. **Chez les hommes, le SMR est INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les hommes, dans l'attente des résultats des études cliniques en cours évaluant l'effet du filgotinib sur la spermatogénèse.** » A noter que suite à cet avis, la Commission avait indiqué être dans l'attente des résultats intermédiaires des études MANTA et MANTA RAY évaluant les effets du filgotinib sur la spermatogénèse.

Le filgotinib (JYSELECA) réduit l'activité du système immunitaire en bloquant l'action d'enzymes dites Janus kinases. Ces enzymes jouent un rôle important dans les processus inflammatoires survenant dans la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique. C'est le deuxième anti-JAK, après le tofacitinib (XELJANZ) ayant une AMM dans le traitement de la RCH chez l'adulte.

02 INDICATIONS

« Polyarthrite rhumatoïde

JYSELECA est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). JYSELECA peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).

Rectocolite hémorragique

JYSELECA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. »

Dans la rectocolite hémorragique : « la dose recommandée de filgotinib en traitement d'induction et en traitement d'entretien est de 200 mg une fois par jour. Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique ne montrant pas un bénéfice thérapeutique adéquat au cours des 10 premières semaines de traitement, un traitement d'induction de 12 semaines supplémentaires par filgotinib 200 mg une fois par jour peut soulager davantage les symptômes. Pour les patients n'ayant pas montré de bénéfice thérapeutique après 22 semaines de traitement, le traitement par filgotinib doit être interrompu.

Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement

Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4).

Tableau 1 : Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètre biologique	Action	Recommandation de surveillance
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est $< 1 \times 10^9$ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient
Nombre absolu des lymphocytes (NAL)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est $< 0,5 \times 10^9$ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci.	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci.	
Paramètres lipidiques	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie	12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

Populations particulières

- **Personnes âgées**

Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients atteints de rectocolite hémorragique jusqu'à l'âge de 75 ans. Le filgotinib n'est pas recommandé chez les patients âgés de 75 ans et plus car on ne dispose d'aucune donnée dans cette population.

- **Insuffisance rénale**

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Cl Cr] ≥ 60 mL/min). **Une dose de 100 mg de filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (Cl Cr 15 à < 60 mL/min).** Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (Cl Cr < 15 mL/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients.

- **Insuffisance hépatique**

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (grades A ou B de Child-Pugh). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients.

Mode d'administration. Voie orale. JYSELECA peut être pris avec ou sans nourriture. Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. » (voir rubrique 5.2 du RCP).

04 BESOIN MEDICAL¹

La rectocolite hémorragique (RCH) est caractérisée par une inflammation diffuse et continue de la muqueuse, limitée au côlon qui s'étend sur une distance variable à partir du rectum. Elle se traduit par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

L'objectif actuel du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

La prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

En 2^{ème} ligne du traitement d'une RCH active modérée à sévère (après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels),

- les anti-TNF α représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse à la chirurgie. La chirurgie est nécessaire chez environ 25 à 45% des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie. Trois anti-TNF α sont actuellement remboursables dans cette indication : infliximab (REMICADE et biosimilaires administrés par voie intraveineuse toutes les 8 semaines), adalimumab (HUMIRA et biosimilaires, administrés par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et golimumab (SIMPONI, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines). Les anti-TNF α sont réservés au traitement de la RCH chez les seuls patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement a été mal toléré ou est contre-indiqué.
- il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse, une perte de réponse (**échappement**) ou une intolérance au traitement par anti-TNF α . Chez ces patients, en pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options sont les suivantes :
 - augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF α , voire ajout d'immunosuppresseurs,
 - recours à un autre anti-TNF α (trois anti-TNF α sont disponibles dans le traitement de la RCH : adalimumab, infliximab et golimumab),
 - recours à **ENTYVIO² (védolizumab** par perfusion intraveineuse) : médicament d'exception remboursable à 65% et agréées aux Collectivités dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les adultes ayant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un anti-TNF α (2^{ème} et 3^{ème} lignes de traitement), sachant que deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF α au vedolizumab :

¹ Cf. Avis de réévaluation rendu de la Commission pour ENTYVIO 300 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion (védolizumab) du 18/03/2020.

² Suite à la réévaluation du 18/03/2020 chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF α , la Commission a considéré que le SMR était important et qu'ENTYVIO (védolizumab) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la RCH en 2^{ème} ligne (patients ayant eu une réponse insuffisante, perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF α), sur la base des arguments suivants : « qualité méthodologique de l'étude VARSITY, ayant comparé le vedolizumab à l'un des anti-TNF α utilisés dans la RCH (adalimumab) chez des patients en échec d'un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF α pour 79% d'entre eux ; démonstration dans cette étude de la supériorité du vedolizumab par rapport à l'adalimumab en termes de rémission clinique à 52 semaines (31,3% versus 22,5%) et de cicatrisation muqueuse endoscopique, avec une taille d'effet pertinente mais à des doses non optimisées dans les deux groupes, absence de supériorité du vedolizumab par rapport à l'adalimumab en termes de rémission clinique sans corticoïdes à 52 semaines (12,6% versus 21,7%), critère cliniquement pertinent dans la RCH ; absence de démonstration robuste d'un effet sur la qualité de vie et sur le recours à la colectomie et absence de comparaison aux autres anti-TNF α disponibles notamment à l'infliximab qui a une efficacité démontrée sur la rémission sans corticoïdes. »

- en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du védolizumab ;
- en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

En 3^{ème} ligne, trois traitements systémiques biologiques sont actuellement disponibles :

- le védolizumab (ENTYVIO), un anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$,
- le tofacitinib (XELJANZ), un anti-JAK 1, JAK 2 et JAK 3,
- l'ustékinumab (STELARA), un anti-IL-12 et IL-23.

Le choix du traitement de 3^{ème} ligne, en concertation avec le patient et ses préférences, tient compte notamment des modalités d'administration, du profil de tolérance et des traitements antérieurs reçus.

A noter que :

- bien qu'ayant une AMM en 2^{ème} et 3^{ème} lignes de traitement, la Commission a estimé que la place du tofacitinib (XELJANZ) et de l'ustékinumab (STELARA) était établie uniquement après échec des traitements conventionnels et des anti-TNF α (3^{ème} ligne de traitement) ;
- le RCP du tofacitinib (XELJANZ) a été mis à jour récemment, en accord avec les recommandations du PRAC (EMA) pour préciser que le « tofacitinib ne doit être utilisé que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs actuels ou passés, les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou les patients présentant d'autres facteurs de risque de malignité ». Une augmentation du risque de cancer et d'événements cardiovasculaires majeurs avec ce médicament ayant été observée (résultats préliminaires de l'étude ORAL SURVEILLANCE) ;

Les formes graves de RCH, définies par les critères clinico-biologiques de TRUELOVE ou le score de LICHTIGER, relèvent d'une prise en charge spécifique du fait d'un engagement du pronostic vital. Après échec du traitement de première ligne par des corticoïdes, la ciclosporine peut être prescrite (hors AMM) en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotale ou coloprotectomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables.

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et mieux tolérés notamment chez les patients en échec au traitement conventionnel, aux anti-TNF α et au védolizumab.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de JYSELECA (filgotinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les adultes dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel (2^{ème} intention) soit à un agent biologique (3^{ème} intention).

05.1 Médicaments

5.1.1 Réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance au traitement conventionnel (2^{ème} intention) :

Il s'agit des médicaments suivants :

- classe des anti-TNF α :

- infliximab (REMICADE et ses biosimilaires),
- adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires),
- golimumab (SIMPONI)
- un anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$: védolizumab (ENTYVIO)

Selon l'avis du 18/03/2020), en 2^{ème} ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère chez les patients en échec ou intolérants au traitement conventionnel, ENTYVIO (védolizumab) représente une nouvelle alternative aux anti-TNF α .

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF α au védolizumab:

- en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du védolizumab ;
- en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

5.1.2 Réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à un agent biologique (3^{ème} intention) :

Il s'agit des médicaments suivants :

- un anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$: védolizumab (ENTYVIO)
- un anti-JAK : tofacitinib (XELJANZ)
- un inhibiteur IL-12/23 : ustékinumab (STELARA).

Tableau 2 : Comparateurs cliniquement pertinents de JYSELECA (filgotinib) dans le traitement de la RCH

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indications concernées	Date du dernier avis	SMR <i>Indiquer entre parenthèses lorsqu'il y a eu un ISP</i>	ASMR	Prise en charge Oui/Non
En 2^{ème} intention, en échec au traitement conventionnel : un anti-TNFα						
HUMIRA (adalimumab) <i>AbbVie</i> <i>et biosimilaires</i>	Non	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6- mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	05/10/2012 (EI)	Important	ASMR V dans la prise en charge	Oui
REMICADE (infliximab) <i>MSD France</i> <i>et biosimilaires</i>	Non	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	07/05/2014 (Réévaluation)	Important	ASMR II dans la prise en charge	Oui
SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i>	Non	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6- mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	19/02/2014 (EI)	Important	ASMR V dans la prise en charge	Oui
En 2^{ème} intention, en échec au traitement conventionnel et en alternative aux anti TNFα : védolizumab						
ENTYVIO (védolizumab) <i>Takeda</i>	Non	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	18/03/2020 (Réévaluation du SMR)	Important chez les patients ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNFα	ASMR V dans la prise en charge	Oui
En 3^{ème} intention, en échec au traitement conventionnel, aux anti-TNFα ou au védolizumab						
ENTYVIO (védolizumab) <i>Takeda</i>	Non	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	07/01/2015 (Inscription)	Important uniquement chez les patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNFα	ASMR IV dans la prise en charge	Oui

XELJANZ (tofacitinib) <i>Pfizer Europe</i>	Oui	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.	20/03/2019 (E1)	Important uniquement chez les patients en échec au traitement conventionnel et au traitement par anti-TNF α Insuffisant dans les autres cas	ASMR IV dans la prise en charge (Partage d'ASMR avec ENTYVIO)	Oui
STELARA (ustékinumab) <i>Janssen Cilag</i>	Non	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements	22/07/2020 (E1)	Important uniquement chez les patients adultes en cas d'échec des traitements conventionnels et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le védolizumab Non attribué dans les autres cas	ASMR V dans la prise en charge	Oui

*Classe pharmaco-thérapeutique

En cas d'échec à un anti-TNF α , il est possible de recourir à un autre anti-TNF α . Toutefois, compte tenu que la demande est limitée aux seuls patients en échec des traitements conventionnels et d'un médicament biologique, seuls les médicaments recommandés par la Commission en 3^{ème} ligne de traitement ont été retenus comme comparateurs cliniquement pertinents par le laboratoire. Il s'agit des médicaments à base de védolizumab (ENTYVIO), tofacitinib (XELJANZ) et ustékinumab (STELARA). **A noter que le développement de JYSELECA (filgotinib) dans cette indication s'est fait de façon concomitante à celui de XELJANZ (tofacitinib) et STELARA (ustékinumab).**

ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg, gélule (ozanimod) dispose d'une AMM dans la même situation clinique que JYSELECA (filgotinib) (c'est-à-dire dans le « traitement des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique »). Mais son évaluation est en cours par la Commission. Il n'est donc pas retenu comme un CCP dans l'attente de cette évaluation.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La colectomie totale est un traitement de dernier recours après échec de la prise en charge médicamenteuse. La chirurgie est indiquée dans les formes sévères après échec du traitement médical intensif et de courte durée, dans les formes chroniques invalidantes et dans les complications graves aiguës (hémorragie, perforation, mégacôlon toxique).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de JYSELECA (filgotinib) sont :

- dans l'indication d'AMM (traitement de 2^{ème} ligne après échec du traitement conventionnel de la RCH ou de 3^{ème} intention après échec d'un anti-TNF α ou du védolizumab : les médicaments cités dans le tableau.
- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission : védolizumab (ENTYVIO) ; XELJANZ (tofacitinib) ; STELARA (ustékinumab). A noter qu'à la date de réalisation de l'étude, compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec XELJANZ (tofacitinib) et STELARA (ustékinumab) à la date de la présente évaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux États-Unis

NA

► Prise en charge dans l'Union Européenne

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	Non (absence de demande de prise en charge), sera déposée à l'issue de la décision d'AMM par la Commission Européenne	
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de JYSELECA (filgotinib) dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) repose principalement sur les résultats de **l'étude de phase IIb/III (étude pivot GS-US-418-3898 dite SELECTION)** contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle, réalisée chez plus de 1 300 adultes atteints de RCH active modérée à sévère dont 691 avaient déjà reçu un ou plusieurs traitements biologiques antérieurs, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du filgotinib par rapport au placebo sur la rémission clinique à la semaine 10 (induction de la rémission) et à la semaine 58 (phase d'entretien pour le maintien de cette rémission). Lors de la phase d'induction, les patients ont été répartis en 2 cohortes selon leurs antécédents de traitements (naïfs de médicaments biologiques [cohorte A] ou ayant déjà reçu un ou plusieurs traitements biologiques [cohorte B]).

Le laboratoire a également fourni les données suivantes :

Pour l'évaluation de l'efficacité :

- Les patients ayant terminé la phase d'induction ou la phase d'entretien de l'étude SELECTION, ou ayant arrêté prématurément l'étude pouvaient être inclus dans une phase de suivi (**étude d'extension GS-US-418-3899 dite SELECTION LTE ; 'Long Term Extension'**). Selon le statut des patients à leur sortie de l'étude SELECTION, ceux-ci pouvaient recevoir :
 - en ouvert : filgotinib 200 mg ou filgotinib 100 mg, pour les patients non répondeurs ou ayant eu une aggravation de la RCH,
 - en aveugle : filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg ou placebo, pour les patients ayant complété la 58^{ème} semaine de l'étude comparative et randomisée SELECTION, l'objectif principal étant l'évaluation du profil de tolérance à long terme du filgotinib (jusqu'à 336 semaines).
- **une méta-analyses en réseau (NMA)** dont l'objectif était de comparer l'efficacité du filgotinib 200 mg à celle d'autres traitements du RCH active modérée à sévère chez des patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels et à au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le védolizumab.

Pour l'évaluation des effets indésirables du filgotinib :

- les données des études SELECTION et SELECTION LTE ;
- les données préliminaires des **études de phase II MANTA et MANTA-Ray (en cours)** évaluant l'impact potentiel du filgotinib sur les paramètres spermatiques³.

■ l'étude MANTA (N = 139) tient compte du guide élaboré par la FDA pour la mise en place des études de toxicité sur la spermatogénèse. Les résultats ont été déposés à l'EMA conformément aux engagements du laboratoire dans le cadre de l'AMM de JYSELECA dans la polyarthrite rhumatoïde d'une part et, dans le cadre de la procédure d'extension d'indication de JYSELECA dans la RCH (en réponse aux questions soulevées par les états membres), d'autre part. ■

³ Lors du développement préclinique du filgotinib, une altération de la spermatogénèse et des effets histopathologiques sur les organes reproducteurs mâles (testicules et épидидyme) dose-dépendante avaient été observés avec le filgotinib chez les rats et les chiens à des doses élevées, parfois irréversibles. Compte tenu de ces données et dans l'attente des résultats des études MANTA et MANTA RAY, la Commission de la Transparence a rendu un avis défavorable au remboursement de JYSELECA dans la population masculine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs).



- Suite à une demande de la FDA, le laboratoire doit établir une analyse regroupant à 13 semaines les données des études MANTA et **MANTA-Ray**, autre étude de phase II randomisée, double aveugle, versus placebo, de design et d'objectifs similaires à ceux de l'étude MANTA, jusqu'à la semaine 13, mais faite dans une population de patients atteints d'affections auto-inflammatoires rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non-radiographique). Après la semaine 13, le schéma des études MANTA et MANTA-Ray diverge significativement du fait de différences dans la prise en charge des maladies concernées dans chacune des études. L'analyse groupée doit augmenter la puissance pour renforcer les conclusions sur l'innocuité du filgotinib sur la spermatogénèse. Les résultats de l'analyse groupée ont été versées à l'EMA.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude pivot SELECTION⁴

Référence	Publication : Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397(10292):2372-2384.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02914522.
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du filgotinib en comparaison au placebo en termes de rémission EBS à la semaine 10 (phase d'induction) puis à la semaine 58 chez les répondeurs (phase d'entretien).
Type de l'étude	<p>Etude de phase IIb/III de supériorité, contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle en groupes parallèles, multicentrique, avec deux randomisations successives, l'une, initiale, portant sur l'induction avec distinction de deux cohortes A et B selon leur traitement antérieur (A : corticoïdes ou immunomodulateurs, B : anti-TNFα et/ou védolizumab), la seconde à la semaine 10, portant sur l'entretien chez les seuls répondeurs à l'induction).</p> <p>Les randomisations ont été stratifiées différemment selon les phases d'induction et d'entretien ainsi que selon les cohortes pour la phase d'induction :</p> <ul style="list-style-type: none">- phase d'induction - cohorte A, stratification selon : l'utilisation concomitante de corticoïdes systémiques/oraux au jour 1 (oui/non) et l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs au jour 1 (oui/non).- phase d'induction - cohorte B, stratification selon : les antécédents de traitements biologiques (1 seul ou >1), l'utilisation concomitante de corticoïdes systémiques/oraux au jour 1 (oui/non) et l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs au jour 1 (oui/non).- phase d'entretien, stratification selon : la cohorte de la phase d'induction (A ou B), l'utilisation concomitante de corticoïdes systémiques/oraux au jour 1 (oui/non) et l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs au jour 1 (oui/non).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 14/11/2016-21/02/2019

⁴ Gilead. Combined Phase 2b/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the Induction and Maintenance of Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Final clinical Study Report 10 August 2020.

Date d'extraction de base pour l'analyse principale : 31/03/2020
Etude conduite dans 341 centres et 40 pays (dont la France avec 80 patients inclus dans la phase d'induction [cohorte A n=3 et cohorte B n=77] et 23 dans la phase d'entretien).

Pour la phase d'induction :

- Critères généraux :

- Patients âgés de 18 à 75 ans ;
- Diagnostic documenté de rectocolite hémorragique (RCH) datant d'au moins 6 mois avec une étendue minimum de la maladie de 15 cm à partir de la marge anale, avec preuves diagnostiques endoscopiques et histologiques ;
- RCH modérée à sévère définie par : score endoscopique ≥ 2 , score de saignements rectaux ≥ 1 , score de fréquence des selles ≥ 1 et score d'évaluation par le médecin ≥ 2 selon les critères MCS, évalués lors d'une revue centralisée. Le score total MCS devait être compris entre 6 et 12.

Les patients pouvaient avoir reçu les traitements suivants :

- 5-ASA par voie orale si doses stables depuis au moins 4 semaines avant la randomisation ; les doses devant également rester stables au cours des 10 semaines post-randomisation,
- azathioprine, 6 mercaptopurine ou méthotrexate si doses stables depuis au moins 4 semaines avant la randomisation ; la dose devait rester stable au cours des 10 semaines post-randomisation
- corticoïdes oraux (prednisone à dose stable ≤ 30 mg/j ou budésonide à dose stable ≤ 9 mg/j) si doses stables depuis au moins 2 semaines avant la randomisation ; les doses devaient également rester stables au cours des 14 semaines post-randomisation

Critères d'inclusion spécifiques de la cohorte A : patients ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, **à au moins un des médicaments suivants :**

Corticoïdes : maladie active malgré un antécédent d'au moins 1 traitement par corticoïdes à une dose de 30 mg/j d'équivalent prednisone orale pendant 2 semaines ou d'équivalent prednisone intraveineuse pendant 1 semaine OU deux échecs de réduction de la corticothérapie à une dose < 10 mg/j d'équivalent prednisone, OU antécédent d'intolérance aux corticoïdes ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Immunomodulateurs : maladie active malgré un antécédent d'au moins 12 semaines de traitement par azathioprine orale (≥ 2 mg/kg/j) ou par 6-mercaptopurine (≥ 1 mg/kg/j) ou méthotrexate (25 mg/semaine par voie sous-cutanée ou intramusculaire [IM] en induction et ≥ 15 mg/semaine par voir IM en entretien) OU antécédent d'intolérance à au moins 1 immunomodulateur ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Critères d'inclusion spécifiques de la cohorte B : patients ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, **à au moins un des médicaments suivants :**

Anti-TNF α :

- Maladie active malgré un antécédent d'au moins 1 traitement d'induction par anti-TNF α : infliximab (minimum de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6), adalimumab (160 mg au jour 1 puis 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg aux semaines 4, 6 et 8), golimumab (200 mg au jour 1 puis 100 mg à la semaine 2 puis toutes les 4 semaines pendant une durée minimale de 6 semaines) OU Récidive des symptômes de la RCH pendant la phase d'entretien du

Principaux critères d'inclusion

	<p>traitement par les anti-TNFα cités ci-dessus OU antécédent d'intolérance aux anti-TNFα ayant conduit à l'arrêt du traitement.</p> <p>Védolizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie active malgré un antécédent de traitement d'induction d'au moins 14 semaines (10 semaines en Europe) par védolizumab à la dose de 300 mg administré aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. - Antécédent d'intolérance au védolizumab ayant conduit à l'arrêt du traitement. <p>Pour la phase d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> • patients ayant complété la phase d'induction (cohortes A ou B) avec une réponse MCS ou une rémission EBS à la semaine 10 • les patients pouvaient recevoir des corticoïdes (prednisone à dose stable ≤ 30 mg/j ou le budésonide à dose stable ≤ 9 mg/j) ; les doses devaient également avoir été stables jusqu'à la semaine 14.
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<p><u>Critères de non inclusion pour la phase d'induction :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCH aigüe sévère se caractérisant par ≥ 6 selles sanglantes par jour ET au moins 1 des critères suivants : température corporelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$; fréquence cardiaque >90 battements par minute. • Maladie de Crohn, colite indéterminée, colite ischémique, colite fulminante, proctite ulcéreuse isolée ou mégacolon toxique, antécédent ou signe d'une dysplasie de la muqueuse du côlon non complètement réséguée, • Antécédent d'intervention chirurgicale pour la RCH ou nécessité d'une chirurgie probable pendant la durée de l'étude, • Tumeur dans les 5 ans (à l'exception des cancers de la peau non-mélanomes et des carcinomes du col de l'utérus <i>in situ</i>, traités de façon adéquate) ; antécédent de maladie lymphoproliférative, • Antécédent de zona ou d'herpès simplex symptomatique au cours des 12 semaines précédant l'inclusion ou tout antécédent d'herpès disséminée, de zona disséminé, de zona ophtalmique ou de zona du système nerveux central. <p><u>Critères de non-inclusion spécifiques de la cohorte A :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent de traitement par anti-TNFα (incluant mais non limité à infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab ou leurs biosimilaires) ou par védolizumab. <p><u>Critères de non-inclusion spécifiques de la cohorte B :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administration d'un anti-TNFα ou du védolizumab ≤ 8 semaines avant l'inclusion ou de tout autre agent biologique ≤ 8 semaines avant l'inclusion (ou < 5 demi-vies du médicament biologique concerné).
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Cette étude se divise en deux périodes : phase d'induction de 11 semaines (évaluation à la semaine 10 suivi par 1 semaine de re-randomisation pour les patients ayant eu une réponse au traitement), puis phase d'entretien (maintien de la rémission) de 47 semaines. Les patients ont été randomisés pour recevoir filgotinib 200 mg ou filgotinib 100 mg ou un placebo dans l'une des deux cohortes de la phase d'induction (durée de 10 semaines) : cohortes A ou B selon qu'ils étaient naïfs de traitement biologique ou qu'ils avaient déjà reçu un ou plusieurs traitements biologiques.</p> <p>A la semaine 10, les patients ayant obtenu au moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une réponse MCS définie par une réduction du score MCS ≥ 3 points et d'au moins 30% par rapport à l'initiation, ET une réduction du score de saignements rectaux (RB) ≥ 1 point par rapport à l'initiation ou une valeur de 0 ou 1 ; OU • une rémission EBS définie par un score endoscopique de 0-1 ET un score RB = 0 ET une diminution du score de fréquence des selles (SF) de ≥ 1 point avec une valeur de 0-1,

entraient dans la phase d'entretien (durée de 47 semaines supplémentaires précédée par 1 semaine de re-randomisation).

Au cours de la phase d'entretien les patients issus des cohortes A et B ont été regroupés en une seule cohorte. Les patients ayant reçu :

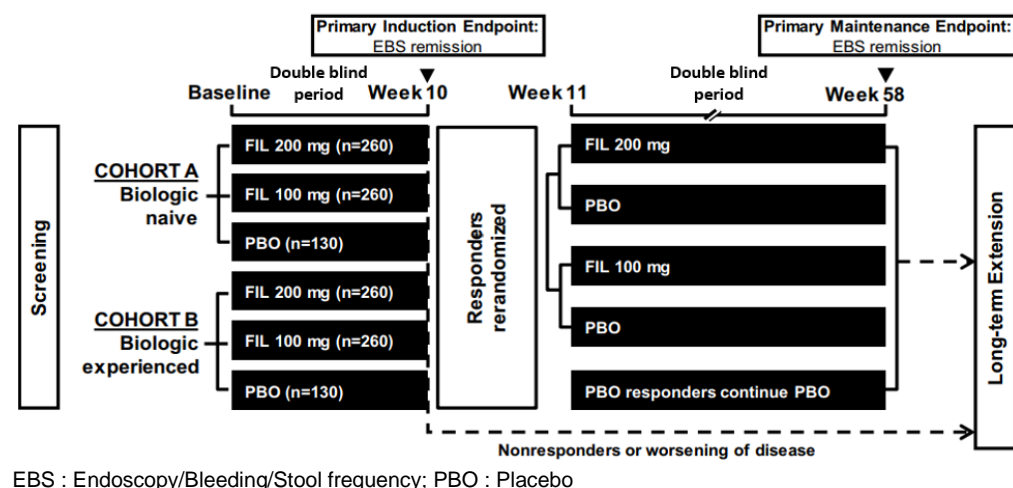
- filgotinib 200 mg en induction étaient randomisés selon un ratio 2 :1 pour continuer à recevoir filgotinib 200 mg ou un placebo,
- filgotinib 100 mg en induction étaient randomisés selon un ratio 2 :1 pour continuer à recevoir filgotinib 100 mg ou placebo,
- un placebo en induction continuaient à recevoir le placebo.

Les analyses statistiques pour la phase d'entretien étaient indépendantes de celles réalisées au cours de la phase d'induction.

Les patients ayant terminé la phase d'entretien pouvaient être inclus dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION LTE).

Les patients ne répondant pas à la définition pour être inclus dans la phase d'entretien pouvaient être inclus dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION LTE).

Deux doses de filgotinib (100 et 200 mg) ont donc été évaluées dans l'étude SELECTION. Toutefois, **la posologie recommandée dans le RCP de JYSELECA est la posologie de 200 mg/j tant pour la phase d'induction que d'entretien**, la dose de 100 mg/j étant réservée aux seuls patients insuffisants rénaux modérés à sévères.



Traitements étudiés

Phase d'induction : dans chaque cohorte (A et B), les patients ont été randomisés selon un ratio 2:2:1 pour recevoir :

- filgotinib 200 mg + un placebo de filgotinib 100 mg, une fois par jour,
- filgotinib 100 mg + un placebo de filgotinib 200 mg, une fois par jour,
- ou le placebo une fois par jour.

Les hommes inclus dans des centres aux Etats-Unis ou en Corée du Sud et qui n'étaient pas en échec à au moins 2 traitements biologiques (un anti-TNF α et le védolizumab) ne pouvaient pas recevoir filgotinib 200 mg/j ; ils ont été randomisés selon un ratio 2:1 entre les groupes filgotinib 100 mg et placebo.

Phase d'entretien de la rémission : les patients inclus (quelle que soit leur cohorte d'origine) ont à nouveau randomisés selon un ratio 2:1 de la façon suivante :

- patients ayant reçu filgotinib 200 mg/j en induction : filgotinib 200 mg une fois par jour ou placebo.
- patients ayant reçu filgotinib 100 mg/j en induction : filgotinib 100 mg une fois par jour ou placebo.

Les patients ayant reçu le placebo au cours de la phase d'induction n'ont pas été pas rerandomisés, et ont continué de recevoir le placebo.

Les modifications de la dose des traitements n'étaient pas autorisées pendant l'étude. En revanche, le traitement pouvait être interrompu temporairement en cas de survenue d'un événement indésirable.

Motifs d'arrêt du traitement (non exhaustif) :

Le traitement à l'étude devait être arrêté immédiatement dans les cas suivants :

- **non observance du patient,**
- toxicité inacceptable,
- infection opportuniste OU toute infection grave nécessitant un traitement antibiotique ou une hospitalisation, OU toute infection considérée comme un EI grave (EIG),
- neutropénie fébrile ($>38,3^{\circ}\text{C}$ lors d'une mesure ou $>38^{\circ}\text{C}$ pendant plus d'une heure) avec un nombre de neutrophiles $<1\ 000/\text{mm}^3$,
- anémie symptomatique avec une concentration d'hémoglobine $<7,5\ \text{g/dl}$, OU si une transfusion est indiquée quel que soit la concentration en hémoglobine,
- zona compliqué (impliquant plusieurs dermatomes ou disséminé ou oculaire ou impliquant le système nerveux central),
- signe d'une infection active par le VHB ou le VHC,
- résultats biologiques suivants (2 mesures espacées d'au moins 3 jours) :
 - nombre de neutrophiles $<750/\text{mm}^3$ OU
 - nombre de plaquettes $<75\ 000/\text{mm}^3$ OU
 - rapport d'ASAT/ALAT >3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) associé à une concentration en bilirubine >2 fois LSN OU à un INR $>1,5$ OU à des symptômes démontrant une lésion hépatique,
 - rapport d'ASAT/ALAT >5 fois LSN
 - clairance de la créatinine $<35\ \text{ml/min}$ selon la formule de Cockcroft Gault.

Et ; uniquement au cours la phase d'entretien : **dégradation de la maladie, avec :**

- **une augmentation du score MCS partiel (i.e. ensemble des critères du score MCS sauf le score endoscopique) ≥ 3 points par rapport à la valeur à la semaine 10 ET un score MCS partiel ≥ 5 points, lors de 2 visites consécutives ; OU un score MCS partiel ≥ 9 points lors de 2 visites consécutives si sa valeur à la semaine 10 était > 6 points,**
- **la nécessité clinique de recourir aux médicaments interdits par le protocole de l'étude pour prendre en charge la dégradation de la RCH.**

Traitements concomitants :

Les patients recevant des corticoïdes de façon concomitante devaient débuter une diminution de la posologie à partir de la semaine 14, par paliers de 2,5 à 5 mg/semaine d'équivalent prednisone jusqu'à atteindre l'arrêt des corticoïdes. La corticothérapie pouvait être réinitiée ou ré-augmentée en cas de réapparition des symptômes. Dans ce cas, et pour des doses à un niveau supérieur à celui de l'initiation de l'étude ou $> 30\ \text{mg/j}$, les patients étaient considérés comme en échec de traitement.

Traitements concomitants interdits (non exhaustifs) :

- **inducteurs puissants de P-gp,**
- traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : **corticoïdes à dose $>30\ \text{mg/j}$ d'équivalent prednisone**, anti-TNF α (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab), antagonistes de l'intégrine (védolizumab et natalizumab), antagonistes des interleukines (ustékinumab), médicaments par voie rectale (5-ASA ou corticoïdes), médicaments anti-diarrhéiques, autres médicaments non-biologiques (ciclosporine, thalidomide, tacrolimus, leflunomide, anti-JAK), médicaments lymphodépresseurs (alemtuzumab, cyclophosphamide, rituximab),
- AINS au long cours.

<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Phase d'induction (cohortes A et B) : proportion de patients atteignant une rémission EBS à la semaine 10 dans la population FAS. Phase d'entretien : même critère à la semaine 58 dans la Population FAS.</p> <p>La rémission EBS a été définie par l'atteinte des critères MCS suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score endoscopique de 0 ou 1, - score de saignements rectaux (RB) de 0, - score de fréquence des selles (SF) de 0 ou 1 avec une réduction de ce score par rapport à l'inclusion de ≥ 1 point. <p>La lecture centralisée des données endoscopiques a été faite par un comité de revue indépendant, en aveugle.</p>
<p>Critères de jugement secondaires (avec et sans gestion du risque alpha)</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires (hiérarchisés) – population FAS</u></p> <p>Phase d'induction (cohortes A et B) : proportion de patients à la semaine 10, ayant une :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rémission standard MCS (définie sur les critères MCS : aucun score >1 (endoscopique, RB, SF et évaluation par le médecin [PGA]), et un score total MCS ≤ 2 ; 2) rémission endoscopique (score endoscopique de 0 selon les critères MCS) ; 3) rémission histologique selon les critères de Geboes⁵ adaptés ; 4) rémission MCS, selon une définition alternative, définie sur les critères MCS par un score endoscopique de 0 ou 1, des scores RB, SF et PGA de 0 et un score total MCS ≤ 1. <p>Phase d'entretien (maintien de la rémission à la semaine 58) : proportion de patients ayant une :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rémission EBS à la semaine 58 ET sans traitement par corticoïdes depuis au moins 6 mois ; 2) rémission EBS aux semaines 10 <u>et</u> 58 ; 3) rémission MCS à la semaine 58 (définition standard) ; 4) rémission endoscopique à la semaine 58 ; 5) rémission histologique (critères de Geboes adaptés) à la semaine 58 ; 6) rémission MCS à la semaine 58, selon une définition alternative. <p>NB : La lecture centralisée des données endoscopiques était réalisée par un comité de revue indépendant en aveugle.</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires</u> (car sans gestion du risque alpha global, donc des faux positifs) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qualité de vie : évolution mesurée sur les questionnaires IBDQ, EQ-5D, SF-36 et WPAI (cf. annexe) au cours des phases d'induction et d'entretien. - Tolérance du traitement évaluée par la fréquence des EI, des EI graves (EIG), des arrêts de traitement suite à un EI, des interruptions temporaires de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques. - proportion de patients atteignant une réponse MCS à la semaine 10 et à la semaine 58, - proportion de patients atteignant un score endoscopique de 0 ou 1 à la semaine 10 et à la semaine 58.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Phase d'induction</p> <p>Le nombre de sujets nécessaire a été calculé pour chaque cohorte afin d'assurer qu'une différence sur le critère de jugement principal de 15% entre les groupes (25% dans chacun des groupes filgotinib versus 10% dans le groupe placebo) puisse être détectée à la semaine 10. Un échantillon de 130 patients dans le groupe placebo et de 260 patients dans chacun des groupes filgotinib (N=650 patients par cohorte)</p>

⁵ Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut 2000;47:404-9.

fournissait une puissance de 90% avec un niveau de significativité bilatéral de 0,025 pour chacune des doses de filgotinib (200 mg et 100 mg).

A noter qu'une analyse intermédiaire de futilité était réalisée après qu'environ 175 patients aient complété la semaine 10. Un alpha de 0,00001 a été dépensé pour cette analyse. Afin de simplifier la lecture, les alphas réels de 0,02499 utilisés pour les analyses principales de la phase d'induction sont arrondis dans le texte à 0,025.

Phase d'entretien

En supposant un **pourcentage de réponse** (réponse définie par la rémission EBS ou la réponse MSC à la semaine 10) de 55% parmi les patients recevant filgotinib 200 mg et 100 mg pendant la phase d'induction, il était estimé qu'environ 285 patients pour chaque dose de filgotinib (**cohortes A et B combinées**) seraient éligibles pour entrer dans la phase d'entretien. Le nombre de sujets nécessaire a été calculé afin d'assurer qu'une différence sur le critère de jugement principal entre les groupes filgotinib et placebo de 20% (40% dans les groupes filgotinib vs 20% dans le groupe placebo) puisse être détectée à la semaine 58. Un échantillon de 95 patients dans chacun des groupes placebo et de 190 patients dans chacun des groupes filgotinib (N=570 patients) fournissait une puissance >85% avec un niveau de significativité bilatéral de 0,025 pour chacune des doses de filgotinib (200 mg et 100 mg).

Analyse des critères de jugement d'efficacité :

Les méthodes d'analyse ont été les mêmes pour les phases d'induction et d'entretien, cette dernière ignorant la première randomisation.

Trois analyses hiérarchisées indépendantes ont été réalisées : une pour chacune des cohortes de la phase d'induction et une pour la phase d'entretien.

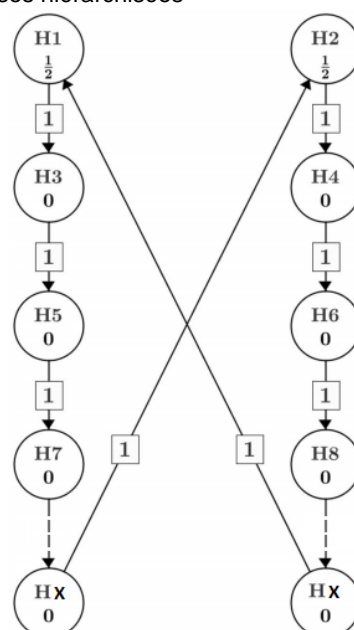
Lors de chacune de ces analyses, le critère de jugement principal a été testé. Si le test était significatif au seuil préétabli, alors l'analyse continuait sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé. Si celui-ci était également significatif, l'analyse se poursuivait en progressant de critère en critère selon la hiérarchie définie dans le protocole. Si l'un des critères hiérarchisés était négatif alors l'analyse prenait fin pour la hiérarchie concernée et les critères suivants n'étaient plus interprétables statistiquement.

A noter cependant que le risque alpha total attribué à chaque analyse hiérarchisée a été divisé entre les doses de filgotinib 200 mg et 100 mg ($\alpha=0,025$ pour chaque dose).

En cas d'échec d'un des critères de jugement pour une des doses avec un alpha de 0,025, ce même critère pouvait être à nouveau testé avec un alpha de 0,05 à condition que l'analyse hiérarchisée ait été complétée pour l'autre dose.

Le schéma des analyses hiérarchisées de la phase d'induction et de la phase d'entretien est présenté ci-dessous :

Figure 1 : Schéma des analyses hiérarchisées



Méthode d'analyse des résultats

Méthodes d'analyse statistique du critère de jugement principal

Les données manquantes étaient gérées selon une méthode d'imputation des non répondants (NRI). Toute donnée manquante a été considérée comme une absence de réponse.

Test de supériorité de l'effet : la comparaison entre les groupes filgotinib et placebo a été faite à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié (selon les facteurs de stratification de la randomisation). La différence des risques non-stratifiée et son intervalle de confiance à 95% étaient estimés à l'aide d'une approximation normale avec correction de la continuité.

Des analyses de sensibilité étaient prévues au protocole, notamment selon d'autres populations d'analyse (*Per protocole*), d'autres méthodes d'imputation des données manquantes (notamment imputation multiple), ou encore selon une lecture locale des données endoscopiques.

Des analyses en sous-groupes ont été faites notamment, selon l'âge, l'ethnie, la région géographique, les valeurs de la CRP-us et de la calprotectine fécale à l'inclusion, la durée de la RCH, l'activité de la maladie à l'inclusion, les antécédents d'exposition aux anti-TNF α ou au védolizumab, les antécédents d'échec aux anti-TNF α ou au védolizumab, le statut de réfractaire aux biologiques (à la fois anti-TNF α ET védolizumab), ainsi que selon les facteurs de stratification des randomisations.

Autres critères

Les critères d'évaluation de la qualité de vie ont été analysés à l'aide d'un modèle ANCOVA

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité ont été réalisées chez les patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose de traitement au cours des phases d'induction et d'entretien dans la population FAS, selon le groupe de randomisation. A noter que les patients ayant reçu le placebo lors de la phase d'induction n'ont pas été inclus dans la population FAS de la phase d'entretien.

Les analyses de tolérance ont été réalisées chez les patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement au cours des phases d'induction ou d'entretien dans la population de tolérance. Les patients étaient analysés selon le traitement effectivement reçu.

Principaux amendements au protocole

Les principales modifications sont décrites ci-dessous :

- Amendement 1 du 07/09/2016 : ajout du critère de jugement secondaire hiérarchisé de rémission histologique selon les critères Geboes adaptés,
- Amendement 2 du 27/10/2016 : ajout d'une définition alternative de la rémission MCS en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé ;
- Amendement 3 du 15/06/2017 : ajout d'une précision concernant les patients de sexe masculin inclus dans des centres de Corée du Sud qui ne pouvaient pas recevoir le traitement par filgotinib 200 mg sauf s'ils étaient en échec d'au moins 2 traitements biologiques.

Résultats :

Les résultats sont ceux à la date d'extraction des données du 31/03/2020 correspondant à l'analyse finale des critères de jugement principaux des phases d'induction et d'entretien.

Compte tenu du périmètre visé pour la demande de remboursement, seules les données de la cohorte B de la phase d'induction et de la phase d'entretien sont détaillées. Les données de la cohorte A de la phase d'induction sont présentées, à titre informatif. La posologie de l'AMM est de 200 mg/j, la dose de 100 mg/j étant réservée aux patients insuffisants rénaux modérés à sévères.

Résultats de la phase d'induction de la rémission à la semaine 10

Effectifs

Au total, 691 patients ont été randomisés (262 dans le groupe filgotinib 200 mg, 286 dans le groupe filgotinib 100 mg et 143 dans le groupe placebo). Parmi eux, 689 ont reçu au moins 1 dose de traitement. A la date de l'extraction, la majorité des patients avait complété la phase d'induction (92,2%) et 7,8% étaient sortis prématurément de l'étude. La fréquence des arrêts de traitement a été similaire entre les trois groupes de traitement (7,6%, 7,0% et 9,9% respectivement dans les groupes filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg et placebo), le motif d'arrêt le plus souvent rapporté étant la survenue d'un événement indésirable (EI : 5,7%, 4,9% et 7,0% respectivement).

Au cours de la phase d'induction, plus d'un tiers des patients (231 patients ;33,4%) ont eu des déviations au protocole, avec une fréquence similaire entre les groupes (34,0%, 32,9% et 33,6% respectivement).

Tableau 3 : motifs des déviations au protocole au cours de la phase d'induction dans l'étude SELECTION

	filgotinib 200 mg	filgotinib 100 mg	placebo	Total
Critères d'éligibilité	56 (21,4)	58 (20,3)	35 (24,5)	149 (21,6)
Consentement éclairé	24 (9,2)	29 (10,1)	9 (6,3)	62 (9,0)
Médicaments concomitants interdits	13 (5,0)	12 (4,2)	8 (5,6)	33 (4,8)
Données manquantes	12 (4,6)	10 (3,5)	4 (2,8)	26 (3,8)
Mauvais traitement ou dose incorrecte	3 (1,1)	3 (1,0)	2 (1,4)	8 (1,2)
Autre	4 (1,5)	3 (1,0)	0	7 (1,0)
Procédure hors délai	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (1,4)	5 (0,7)

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires entre les groupes de traitement. Les patients ont été majoritairement des hommes (61,0%), d'âge médian de 43 ans (Min-Max : 18-74 ans). Les caractéristiques de la maladie ont été similaires entre les groupes. La RCH avait été diagnostiquée depuis 9,8 ans en moyenne. Les patients avaient un score MCS moyen de 9,3 points (73,7% des patients un score ≥ 9). Le score endoscopique était de 3 (plus mauvais score possible) chez 77,8% des patients.

Les patients de la cohorte B devaient avoir reçu au moins un traitement biologique auparavant. Il a été observé qu'environ un tiers des patients avait reçu respectivement 1, 2 ou ≥ 3 traitements biologiques. La plupart des patients (92,6%) avaient reçu au moins 1 anti-TNF α , 57,2% le védolizumab (ENTYVIO) et 50,9% un anti-TNF α et le védolizumab. Chez les patients de la cohorte B, 85,5% avaient eu au moins 1 échec à un anti-TNF α , 51,7% un échec au védolizumab et 43,1% étaient en échec à ces deux traitements.

Enfin, 45,7% des patients étaient traités par des corticoïdes systémiques (dose moyenne de 16,7 mg/j) et 22,6% des patients recevaient un immunomodulateur.

La majorité des patients inclus avaient donc une RCH sévère (calprotectine fécale moyenne de 2 517 $\mu\text{g/g}$; CRP-us moyenne de 12,4 mg/l).

Critère de jugement principal

La proportion de patients atteignant une rémission EBS à la semaine 10 (population FAS) a été significativement plus élevée dans le groupe filgotinib 200 mg (11,5%) que dans le groupe placebo (4,2%), soit une différence de 7,2%, IC₉₅ [1,6 ; 12,8] ; p=0,0103.

Tableau 4 : Résultats sur le critère principal : rémission EBS à la semaine 10 de la phase d'induction de l'étude SELECTION (Population FAS)

	filgotinib 200 mg N=262	filgotinib 100 mg N=285	placebo N=142
Taux de rémission EBS, n (%) [IC ₉₅]	30 (11,5) [7,4 ; 15,5]	27 (9,5) [5,9 ; 13,0]	6 (4,2) [0,6 ; 7,9]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+ 7,2 [1,6 ; 12,8]	+ 5,2 [- 0,0 ; 10,5]	-
p	0,0103	0,0645	

Les résultats des analyses de sensibilité et dans les sous-groupes sont cohérents avec ceux de la population globale.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses par hiérarchisation des tests effectués

1^{er} critère testé : proportion de patients atteignant une rémission MCS à la semaine 10, selon la définition standard (Population FAS)

A la semaine 10, la proportion de patients ayant une rémission MCS (définition standard) n'a pas différé statistiquement entre les groupes filgotinib 200 mg et placebo (9,5% vs 4,2%, soit une différence de 5,3%, IC₉₅[- 0,1 ; + 10,7] ; p=0,0393).

Ce résultat met fin à l'analyse hiérarchisée. Les résultats des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés de façon descriptive car exploratoires

AUTRES RESULTATS (A TITRE D'INFORMATION)

► Critères de jugement secondaires exploratoires

L'objectif principal de démonstration de supériorité n'ayant pas été établi, les résultats sur les autres critères secondaires de jugement sont donnés à titre d'information mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs :

- **proportion de patients atteignant une rémission endoscopique (score endoscopique de 0) à la semaine 10 (Population FAS) :** cette proportion a été faible : de 3,4% dans le groupe filgotinib 200 mg et de 2,1% dans le groupe placebo (différence de 1,3%, IC₉₅[- 2,5 ; 5,1]).

Tableau A : résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de rémission endoscopique (score endoscopique de 0) à la semaine 10 ; Phase d'induction (Population FAS) - Étude SELECTION

	filgotinib 200 mg N=262	filgotinib 100 mg N=285	placebo N=142
pourcentage de rémission endoscopique, n (%) [IC ₉₅]	9 (3,4) [1,0 ; 5,8]	6 (2,1) [0,3 ; 3,9]	3 (2,1) [0,0 ; 4,8]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+ 1,3 [- 2,5 ; + 5,1]	- 0,0 [- 3,4 ; + 3,4]	-

- **proportion de patients atteignant une rémission histologique selon les critères Geboes adaptés à la semaine 10 (Population FAS) :** cette proportion a été de 19,8% dans le groupe filgotinib 200 mg et de 8,5% dans le groupe placebo (différence entre les groupes de 11,4%, IC₉₅[4,2 ; 18,6]).

Tableau B : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de rémission histologique selon les critères Geboes adaptés à la semaine 10 ; Phase d'induction (Population FAS) - Étude SELECTION

	Filgotinib 200 mg N=262	Filgotinib 100 mg N=285	Placebo N=142
Pourcentage de rémission histologique, n (%) [IC ₉₅]	52 (19,8) [14,8 ; 24,9]	39 (13,7) [9,5 ; 17,8]	12 (8,5) [3,5 ; 13,4]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+11,4 [4,2 ; 18,6]	+5,2 [- 1,4 ; 11,8]	-

- **Proportion de patients atteignant une rémission MCS à la semaine 10, selon une définition alternative (Population FAS) :** cette proportion est faible : de 3,8% dans le groupe filgotinib 200 mg et de 2,1% dans le groupe placebo (différence de 1,7%, IC₉₅[- 2,2 ; + 5,6]).

Tableau C : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de rémission MCS (définition alternative) à la semaine 10 ; Phase d'induction (Population FAS) - Étude SELECTION

	filgotinib 200 mg N=262	filgotinib 100 mg N=285	placebo N=142
Pourcentage de rémission MCS, n (%) [IC ₉₅]	10 (3,8) [1,3 ; 6,3]	6 (2,1) [0,3 ; 3,9]	3 (2,1) [0,0 ; 4,8]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+1,7 [-2,2 ; 5,6]	-0,0 [-3,4 ; 3,4]	-

- **Proportion de patients atteignant un score endoscopique de 0 ou 1 à la semaine 10 (Population FAS)** : cette proportion a été de 17,2% dans le groupe filgotinib 200 mg et de 7,7% dans le groupe placebo (différence de 9,4%, IC₉₅ [2,5 ; 16,3]).

Tableau D : Résultats sur le critère exploratoire d'atteinte d'un score endoscopique de 0 ou 1 à la semaine 10 ; Phase d'induction (Population FAS) - Étude SELECTION

	filgotinib 200 mg N=262	filgotinib 100 mg N=285	placebo N=142
Taux d'atteinte d'un score endoscopique de 0 ou 1, n (%)	45 (17,2)	37 (13,0)	11 (7,7)
[IC ₉₅]	[12,4 ; 21,9]	[8,9 ; 17,1]	[3,0 ; 12,5]
Différence vs placebo, %	+ 9,4	+ 5,2	-
[IC ₉₅]	[2,5 ; 16,3]	[-1,2 ; 11,6]	

■ Résultats chez les patients naïfs de traitement biologique à la phase d'induction (cohorte A) (pas de prise en charge revendiquée chez ces patients par le laboratoire)

Au total, 660 patients ont été randomisés dans la cohorte A (245 dans le groupe filgotinib 200 mg, 278 dans le groupe filgotinib 100 mg et 137 dans le groupe placebo). Parmi eux, 659 ont reçu au moins 1 dose de traitement. A la date de l'extraction, la majorité de ces patients avaient complété la phase d'induction (93,8%) et 6,2% étaient sortis prématurément de l'étude. Les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires à celles observées dans la cohorte B avec une majorité d'hommes (55,7%), et un âge médian de 41 ans (Min-Max : 18-73 ans). En revanche, les caractéristiques de la maladie montraient une maladie moins sévère chez les patients de la cohorte A par rapport à ceux de la cohorte B, ce qui était attendu du fait des critères d'inclusion de chacune de ces cohortes. Dans la cohorte A, les patients avaient un score MCS moyen de 8,6 points avec 52,4% avec un score ≥ 9 (vs 73,7% dans la cohorte B). Le score endoscopique était de 3 chez 54,3% des patients (vs 77,8% dans la cohorte B). Enfin la concentration de calprotectine fécale à l'inclusion était élevée (2 070 $\mu\text{g/g}$) mais moins que dans la cohorte B (2 517 $\mu\text{g/g}$). Enfin, 30,7% des patients étaient traités par des corticoïdes systémiques à l'inclusion (dose moyenne de 18,2 mg/j) et 29,7% des patients recevaient un immunomodulateur.

Les résultats d'efficacité de la cohorte A ont montré une supériorité significative de filgotinib 200 mg vs placebo sur tous les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés, avec l'atteinte d'une rémission clinique, endoscopique et histologique à la semaine 10 respectivement chez 26,1%, 12,2% et 35,1% des patients.

Tableau E : Résultats sur les critères hiérarchisés à la semaine 10 ; Phase d'induction (Population FAS) - Étude SELECTION

	Filgotinib 200 mg N=245	Filgotinib 100 mg N=277	Placebo N=137
rémission EBS à la semaine 10			
pourcentage de rémission EBS, n (%)	64 (26,1)	53 (19,1)	21 (15,3)
[IC ₉₅]	[20,4 ; 31,8]	[14,3 ; 23,9]	[8,9 ; 21,7]
Différence vs placebo, %	10,8	3,8	-
[IC ₉₅]	[2,1 ; 19,5]	[- 4,3 ; 12,0]	
p	0,0157	0,3379	
rémission MCS selon la définition standard à la semaine 10			
pourcentage de rémission MCS n (%)	60 (24,5)	47 (17,0)	17 (12,4)
[IC ₉₅]	[18,9 ; 30,1]	[12,4 ; 21,6]	[6,5 ; 18,3]
Différence vs placebo, %	12,1	4,6	-
[IC ₉₅]	[3,8 ; 20,4]	[- 3,1 ; 12,2]	
p	0,0053	0,2295	
rémission endoscopique (score endoscopique de 0) à la semaine 10			
pourcentage de rémission endoscopique, n (%)	30 (12,2)	16 (5,8)	5 (3,6)
[IC ₉₅]	[7,9 ; 16,6]	[2,8 ; 8,7]	[0,1 ; 7,2]
Différence vs placebo, %	8,6	2,1	-
[IC ₉₅]	[2,9 ; 14,3]	[- 2,6 ; 6,8]	
p	0,0047	0,3495	
rémission histologique à la semaine 10			
pourcentage de rémission histologique, n (%)	86 (35,1)	66 (23,8)	22 (16,1)
[IC ₉₅]	[28,9 ; 41,3]	[18,6 ; 29,0]	[9,5 ; 22,6]
Différence vs placebo, %	19,0	7,8	-
[IC ₉₅]	[9,9 ; 28,2]	[-0,7 ; 16,2]	
p	<0,0001	0,0672	
rémission MCS selon la définition alternative à la semaine 10			
pourcentage de rémission MCS, n (%)	30 (12,2)	24 (8,7)	6 (4,4)
[IC ₉₅]	[7,9 ; 16,6]	[5,2 ; 12,2]	[0,6 ; 8,2]
Différence vs placebo, %	7,9	4,3	-
[IC ₉₅]	[1,9 ; 13,8]	[- 1,0 ; 9,6]	
p	0,0105	0,1062	

Résultats de la phase d'entretien à la semaine 58

Effectifs

Au total, 571 patients ont été randomisés (202 dans le groupe filgotinib 200 mg, 179 dans le groupe filgotinib 100 mg, 190 ont reçu un placebo dans l'un des 2 groupes placebo). Les 93 patients inclus dans la phase d'entretien et ayant reçu un placebo lors de la phase d'induction ont poursuivi le placebo sans être randomisés à nouveau.

A la date de l'extraction, les patients avaient complété la phase d'entretien (60,4%) ou étaient sortis prématurément de l'étude (39,6%). Les arrêts de traitement prématurés ont été moins fréquents dans le groupe filgotinib 200 mg que dans le groupe placebo (25,7% vs 58,6%), et ont peu différé entre les groupes filgotinib 100 mg et placebo (41,9% vs 53,8%). Le motif d'arrêt le plus fréquent a été l'aggravation de la maladie dans tous les groupes de traitements.

Au cours de la phase d'entretien, 65 patients (9,8%) avaient eu des déviations au protocole. Le détail de ces déviations est présenté ci-dessous (un patient pouvant en avoir plusieurs).

Tableau 5 : Déviations au protocole lors de la phase d'entretien – Étude SELECTION

Traitement reçu pendant la phase d'induction	Filgotinib 200 mg		Filgotinib 100 mg		Placebo	
Traitement reçu pendant la phase d'entretien	Filgotinib 200 mg	Placebo	Filgotinib 100 mg	Placebo	Placebo	Total
Données manquantes	10 (5,0)	0	6 (3,4)	2 (2,2)	6 (6,5)	24 (3,6)
Mauvais traitement ou dose incorrecte	4 (2,0)	6 (6,1)	4 (2,2)	3 (3,3)	2 (2,2)	19 (2,9)
Médicaments concomitants interdits	2 (1,0)	3 (3,0)	1 (0,6)	2 (2,2)	2 (2,2)	10 (1,5)
Critères d'éligibilité	2 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,1)	0	0	5 (0,8)
Autre	1 (0,5)	0	1 (0,6)	1 (1,1)	2 (2,2)	5 (0,8)
Poursuite du traitement malgré l'atteinte d'un critère d'arrêt de traitement	1 (0,5)	1 (1,0)	1 (0,6)	1 (1,1)	0	4 (0,6)

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients inclus dans la phase d'entretien, 58,0% provenaient de la cohorte A et 42% de la cohorte B. Les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires entre les groupes de traitement. Les caractéristiques de la RCH ont été également similaires entre les groupes. La RCH avait été diagnostiquée depuis une moyenne de 8,3 ans. La RCH était moins sévère qu'à l'inclusion dans la phase d'induction (calprotectine fécale moyenne de 758 µg/g) versus 2 517 µg/g à l'inclusion dans la phase d'induction). **La majorité (59,5%) n'avaient pas reçu de traitement biologique, 37,3% avaient reçu au moins un anti-TNFα, 20,5% le védolizumab et 17,3% un anti-TNFα et le védolizumab.** De plus, 40,4% des patients étaient traités par corticoïdes systémiques (dose moyenne de 18,2 mg/j) et 26,9% recevaient un immunomodulateur.

Les résultats de la phase d'entretien dans la population globale (patients issus des cohortes A et B) sont les suivants :

Critères de jugement principal

Parmi les patients ayant reçu filgotinib 200 mg pendant la phase d'induction, **la proportion de ceux atteignant une rémission EBS à la semaine 58 (Population FAS)** a été significativement plus élevée chez ceux ayant poursuivi ce traitement (37,2%) que chez ceux ayant reçu un placebo après la semaine 10 (11,2%), soit une différence entre les groupes de 26,0%, IC₉₅[16,0 ; 35,9] ; p<0,0001.

Tableau 6 : Résultats sur le critère principal de rémission EBS à la semaine 58 ; Phase d'entretien (Population FAS) - Étude SELECTION

Traitement reçu pendant la phase d'induction	filgotinib 200 mg		filgotinib 100 mg	
Traitement reçu pendant la phase d'entretien	filgotinib 200 mg N=199	placebo N=98	filgotinib 100 mg N=172	placebo N=89
Taux de rémission EBS, n (%) [IC ₉₅]	74 (37,2) [30,2 ; 44,2]	11 (11,2) [4,5 ; 18,0]	41 (23,8) [17,2 ; 30,5]	12 (13,5) [5,8 ; 21,1]

Différence vs placebo, % [IC ₉₅] p	+26,0 [16,0 ; 35,9] < 0,0001	-	+10,4 [- 0,0 ; 20,7] 0,0420	-
--	------------------------------------	---	-----------------------------------	---

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses par hiérarchisation des tests effectués

1^{er} critère testé : proportion de patients atteignant une rémission EBS à la semaine 58 et sans corticoïde depuis au moins 6 mois (Population FAS, patients traités par corticoïdes à l'entrée de la phase d'entretien) : parmi les patients ayant reçu filgotinib 200 mg pendant la phase d'induction, cette proportion a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement (27,2%) que chez ceux ayant reçu un placebo (6,4%), soit une différence entre les groupes de 20,8%, IC₉₅ [7,7 ; 33,9] ; p=0,0055.

Tableau 7 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de rémission EBS à la semaine 58 sans corticoïde depuis au moins 6 mois ; Phase d'entretien (Population FAS, patients traités par corticoïdes à l'entrée de la phase d'entretien) - Étude SELECTION

Traitement reçu pendant la phase d'induction	filgotinib 200 mg		filgotinib 100 mg	
Traitement reçu pendant la phase d'entretien	filgotinib 200 mg N=92	placebo N=47	filgotinib 100 mg N=81	placebo N=37
Taux de rémission EBS sans corticoïde, n (%) [IC ₉₅]	25 (27,2) [17,5 ; 36,8]	3 (6,4) [0,0 ; 14,4]	11 (13,6) [5,5 ; 21,7]	2 (5,4) [0,0 ; 14,0]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅] p	+ 20,8 [7,7 ; 33,9] 0,0055	-	+ 8,2 [- 4,2 ; 20,6] 0,1265	-

Poursuite des tests de la séquence hiérarchisée :

2^{ème} critère testé : proportion de patients atteignant une rémission EBS à la fois aux semaines 10 et 58 (Population FAS) : chez les patients ayant reçu filgotinib 200 mg pendant la phase d'induction, cette proportion a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement (18,1%) que chez ceux ayant reçu un placebo (5,1%), soit une différence entre les groupes de 13,0%, IC₉₅[5,3 ; 20,6] ; p=0,0024.

Tableau 8 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé d'atteinte de la rémission EBS à la fois aux semaines 10 et 58⁶ ; Phase d'entretien (Population FAS) - Étude SELECTION

Traitement reçu pendant la phase d'induction	filgotinib 200 mg		filgotinib 100 mg	
Traitement reçu pendant la phase d'entretien	filgotinib 200 mg N=199	placebo N=98	filgotinib 100 mg N=172	placebo N=89
Taux de rémission EBS à la fois aux semaines 10 et 58, n (%) [IC ₉₅]	36 (18,1) [12,5 ; 23,7]	5 (5,1) [0,2 ; 10,0]	15 (8,7) [4,2 ; 13,2]	7 (7,9) [1,7 ; 14,0]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅] p	+ 13,0 [5,3 ; 20,6] 0,0024	-	+ 0,9 [-7,0 ; 8,7]	-

3^{ème} critère testé : proportion de patients atteignant une rémission MCS à la semaine 58, selon la définition standard (Population FAS) : parmi les patients ayant reçu filgotinib 200 mg pendant la phase d'induction, cette proportion a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement (34,7%) que chez ceux ayant reçu un placebo (9,2%), soit une différence entre les groupes de 25,5%, IC₉₅ [16,0 ; 35,0] ; p<0,0001.

⁶ Dans le cadre de l'évaluation par l'EMA, une analyse complémentaire post-hoc a été présentée pour évaluer la proportion de patients toujours en rémission EBS à la semaine 58 parmi les patients qui étaient en rémission EBS à la semaine 10. Cette proportion a été de 62,1% dans le groupe filgotinib 200 mg et de 13,9% dans le groupe placebo.

Tableau 9 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de rémission MCS (définition standard) à la semaine 58 ; Phase d'entretien (Population FAS) - Étude SELECTION

Traitement reçu pendant la phase d'induction	filgotinib 200 mg		filgotinib 100 mg	
Traitement reçu pendant la phase d'entretien	filgotinib 200 mg N=199	placebo N=98	filgotinib 100 mg N=172	placebo N=89
Taux de rémission MCS, n (%) [IC ₉₅]	69 (34,7) [27,8 ; 41,5]	9 (9,2) [3,0 ; 15,4]	39 (22,7) [16,1 ; 29,2]	12 (13,5) [5,8 ; 21,1]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅] p	+ 25,5 [16,0 ; 35,0] <0,0001	-	+ 9,2 [-1,1 ; 19,5]	-

- **4^{ème} critère testé : proportion de patients atteignant une rémission endoscopique (score endoscopique de 0) à la semaine 58 (Population FAS) :** parmi les patients ayant reçu filgotinib 200 mg pendant la phase d'induction, cette proportion a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement (15,6%) que chez ceux ayant reçu un placebo (6,1%), soit une différence entre les groupes de **9,5%**, IC₉₅ [**1,8** ; 17,1] ; p=0,0157.

Tableau 10 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de rémission endoscopique (score endoscopique de 0) à la semaine 58 ; Phase d'entretien (Population FAS) - Étude SELECTION

Traitement reçu pendant la phase d'induction	Filgotinib 200 mg		Filgotinib 100 mg	
Traitement reçu pendant la phase d'entretien	Filgotinib 200 mg N=199	Placebo N=98	Filgotinib 100 mg N=172	Placebo N=89
Taux de rémission endoscopique, n (%) [IC ₉₅]	31 (15,6) [10,3 ; 20,9]	6 (6,1) [0,9 ; 11,4]	23 (13,4) [8,0 ; 18,7]	7 (7,9) [1,7 ; 14,0]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅] p*	+ 9,5 [1,8 ; 17,1] 0,0157	-	+ 5,5 [-2,9 ; 13,9]	-

- **5^{ème} critère testé : proportion de patients atteignant une rémission histologique selon les critères Geboes adaptés à la semaine 58 (Population FAS) :** parmi les patients ayant reçu filgotinib 200 mg pendant la phase d'induction, cette proportion a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement (38,2%) que chez ceux ayant reçu un placebo (13,3%), soit une différence entre les groupes de **24,9%**, IC₉₅ [**14,6** ; 35,2] ; p<0,0001.

Tableau 11 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de rémission histologique selon les critères Geboes adaptés à la semaine 58 ; Phase d'entretien (Population FAS) - Étude SELECTION

Traitement reçu pendant la phase d'induction	filgotinib 200 mg		filgotinib 100 mg	
Traitement reçu pendant la phase d'entretien	filgotinib 200 mg N=199	placebo N=98	filgotinib 100 mg N=172	placebo N=89
Taux de rémission histologique, n (%) [IC ₉₅]	76 (38,2) [31,2 ; 45,2]	13 (13,3) [6,0 ; 20,5]	48 (27,9) [20,9 ; 34,9]	16 (18,0) [9,4 ; 26,5]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅] p	+24,9 [14,6 ; 35,2] <0,0001	-	+9,9 [-1,3 ; 21,2]	-

- **6^{ème} critère testé : proportion de patients atteignant une rémission MCS à la semaine 58, selon une définition alternative (Population FAS) :** parmi les patients ayant reçu filgotinib 200 mg pendant la phase d'induction, cette proportion a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement (22,1%) que chez ceux ayant reçu un placebo (6,1%), soit une différence entre les groupes de **16,0%**, IC₉₅ [**7,8** ; 24,2] ; p=0,0005.

Tableau 12 : Résultats sur le critère secondaire hiérarchisé de rémission MCS (définition alternative) à la semaine 58 ; Phase d'entretien (Population FAS) - Étude SELECTION

Traitement reçu pendant la phase d'induction	Filgotinib 200 mg		Filgotinib 100 mg	
Traitement reçu pendant la phase d'entretien	Filgotinib 200 mg N=199	Placebo N=98	Filgotinib 100 mg N=172	Placebo N=89
Taux de rémission MCS, n (%) [IC ₉₅]	44 (22,1) [16,1 ; 28,1]	6 (6,1) [0,9 ; 11,4]	21 (12,2) [7,0 ; 17,4]	7 (7,9) [1,7 ; 14,0]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+16,0 [7,8 ; 24,2]	-	4,3 [-3,9 ; 12,6]	-
p	0,0005			

Les résultats de l'analyse exploratoire dans le sous-groupe des patients issus de la cohorte B (non naïfs de traitement biologique anti-TNFα et/ou védolizumab) sont présentés, compte tenu du périmètre de remboursement concerné par la demande du laboratoire :

Tableau 13 : Résultats exploratoires des critères d'efficacité dans le sous-groupe des patients issus de la cohorte B au cours de la phase d'entretien (Population FAS) dans l'étude SELECTION

Traitement reçu pendant la phase d'induction	Filgotinib 200 mg		Filgotinib 100 mg	
Traitement reçu pendant la phase d'entretien	Filgotinib 200 mg N=92	Placebo N=44	Filgotinib 100 mg N=67	Placebo N=35
Pourcentage de rémission EBS à S58				
Pourcentage de rémission EBS, n/N (%) [IC ₉₅]	22/92 (23,9) [14,7 ; 33,2]	2/44 (4,5) [0,0 ; 11,8]	13/67 (19,4) [9,2 ; 29,6]	3/35 (8,6) [0,0 ; 19,3]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+19,4 [7,0 ; 31,7]	-	+10,8 [-4,6 ; 26,3]	-
Pourcentage de rémission EBS à la semaine 58 et sans corticoïde depuis au moins 6 mois				
Pourcentage de rémission EBS sans corticoïde, n/N (%) [IC ₉₅]	7/49 (14,3) [3,5 ; 25,1]	1/25 (4,0) [0,0 ; 13,7]	3/40 (7,5) [0,0 ; 16,9]	1/19 (5,3) [0,0 ; 17,9]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+10,3 [-5,2 ; 25,8]	-	+2,2 [-14,6 ; 19,1]	-
Pourcentage de rémission EBS aux semaines 10 et 58				
Pourcentage de rémission EBS, n (%) [IC ₉₅]	11/92 (12,0) [4,8 ; 19,1]	1/44 (2,3) [0,0 ; 7,8]	5/67 (7,5) [0,4 ; 14,5]	1/35 (2,9) [0,0 ; 9,8]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+9,7 [0,0 ; 19,3]	-	+4,6 [-5,9 ; 15,2]	-
pourcentage de rémission MCS à la semaine 58, selon la définition standard				
Pourcentage de rémission MCS, n (%) [IC ₉₅]	20/92 (21,7) [12,8 ; 30,7]	2/44 (4,5) [0,0 ; 11,8]	13/67 (19,4) [9,2 ; 29,6]	3/35 (8,6) [0,0 ; 19,3]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+17,2 [5,1 ; 29,3]	-	+10,8 [-4,6 ; 26,3]	-
Taux de rémission endoscopique (score endoscopique de 0) à la semaine 58				
Pourcentage de rémission endoscopique, n (%) [IC ₉₅]	5/92 (5,4) [0,3 ; 10,6]	1/44 (2,3) [0,0 ; 7,8]	9/67 (13,4) [4,5 ; 22,3]	1/35 (2,9) [0,0 ; 9,8]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+3,2 [-4,9 ; 11,2]	-	+10,6 [-1,5 ; 22,6]	-
Pourcentage de rémission histologique selon les critères Geboes adaptés à la semaine 58				
Pourcentage de rémission histologique, n (%) [IC ₉₅]	27/92 (29,3) [19,5 ; 39,2]	3/44 (6,8) [0,0 ; 15,4]	14/67 (20,9) [10,4 ; 31,4]	6/35 (17,1) [3,2 ; 31,1]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+22,5 [8,9 ; 36,1]	-	+3,8 [-14,3 ; 21,8]	-

Pourcentage de rémission MCS à la semaine 58, selon une définition alternative				
Pourcentage de rémission MCS, n (%) [IC ₉₅]	12/92 (13,0) [5,6 ; 20,5]	1/44 (2,3) [0,0 ; 7,8]	6/67 (9,0) [1,4 ; 16,5]	1/35 (2,9) [0,0 ; 9,8]
Différence vs placebo, % [IC ₉₅]	+10,8 [0,9 ; 20,6]	-	+6,1 [-4,9 ; 17,1]	-

7.1.2 Etude supportive d'extension SELECTION LTE (étude en cours)

La méthodologie de cette étude et les caractéristiques de la population incluse seront décrites au chapitre 8.3 Tolérance dans la mesure où l'objectif principal est d'évaluer la tolérance à long terme du filgotinib chez des patients adultes atteints de RCH modérée à sévère.

Au total, 1 164 patients ont été inclus et 1 161 ont reçu au moins 1 dose de traitement (Population de tolérance) : 871 pour filgotinib 200 mg, 157 pour filgotinib 100 mg et 133 pour le placebo. Parmi les patients du groupe filgotinib 200 mg, 513 (58,9%) n'avaient pas obtenu de réponse MCS à la semaine 10 de l'étude SELECTION et ont été intégrés dans l'étude SELECTION LTE en ouvert. La plupart avaient reçu filgotinib 100 mg ou un placebo au cours de la phase d'induction de l'étude SELECTION. A la date de l'extraction, 814 patients (70,1%) continuaient de recevoir le traitement.

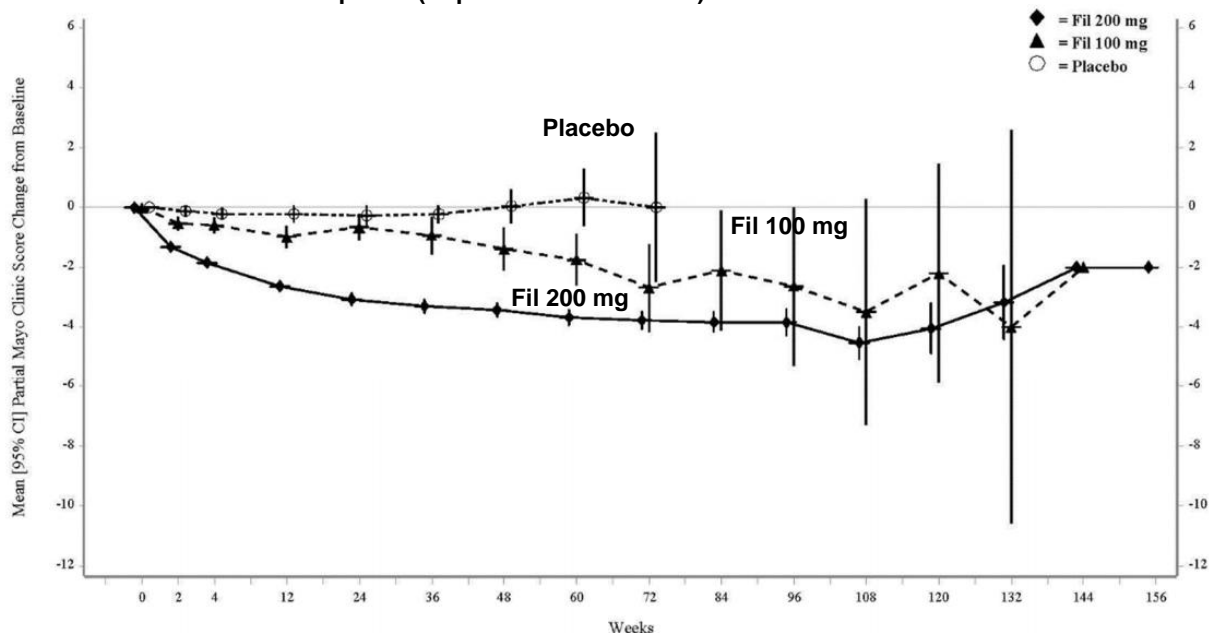
A noter que les patients recevant filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg en ouvert ou en aveugle ont été regroupées pour la plupart des analyses.

Résultats d'efficacité :

► Variation du score MCS partiel par rapport à l'inclusion (Population de tolérance)

Il s'agit d'un critère de jugement secondaire d'efficacité. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ce critère ne sont pas commentés car non interprétables et purement exploratoires.

Figure 1 : Evolution du score MCS partiel (Population de tolérance) - Étude SELECTION LTE



Fil 200 mg (n=):	848	801	801	761	662	584	478	369	283	207	117	62	24	6	1	1
Fil 100 mg (n=):	150	143	133	118	102	69	48	39	22	10	8	6	5	3	1	
Placebo (n=):	127	119	116	98	87	58	42	15	3							

7.1.3 Comparaison indirecte par méta-analyse en réseau

Objectif

Une méta-analyse en réseau (NMA) d'efficacité a été réalisée avec pour objectif de comparer l'efficacité du filgotinib 200 mg à celle d'autres médicaments du traitement de la RCH active modérée à sévère.

Méthodologie générale

Une revue systématique de la littérature scientifique a été faite pour identifier les études contrôlées randomisées en double aveugle permettant d'évaluer l'efficacité des différents traitements disponibles dans la prise en charge de la RCH chez les patients ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels et à au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le védolizumab. Concernant le filgotinib, les données sont issues de l'étude SELECTION. Seules les posologies recommandées dans le RCP des médicaments sont prises en compte dans l'analyse. La liste complète des études sélectionnées dans le cadre de la NMA est disponible dans le rapport de la NMA. Les réseaux de la NMA sont centrés sur le placebo, comparateur utilisé dans la plupart des études. Seule l'étude VARSITY a comparé directement védolizumab et adalimumab. Selon les études, la définition de l'échec au traitement biologique a varié. La plupart des études utilise le verbatim « en échec de biologique » alors que les études VARSITY et ULTRA 2 (évaluant l'adalimumab) mentionnent « précédemment exposé à un biologique ». Toutefois, les études ont été incluses quelle que soit la définition utilisée.

Critères de jugement évalués :

- proportion de patients ayant eu une rémission MCS et/ou une réponse MCS.

La rémission était définie par un score MCS ≤ 2 points et aucun sous-score individuel > 1 point.

La réponse par une diminution par rapport à l'inclusion du score MCS $\geq 30\%$ et ≥ 3 points, avec un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1 ou une diminution par rapport à l'inclusion du sous-score de saignement rectal ≥ 1 .

- proportion de patients ayant un score endoscopique de 0 ou 1 (critère secondaire)
- tolérance (critère secondaire)

Méthodes d'analyse

La NMA a été faite selon les recommandations du NICE DSU^{7,8}. Une approche Bayésienne a été utilisée, par laquelle les distributions postérieures des effets des traitements ont été estimées à l'aide d'une structure de modèle linéaire généralisé.

Pour l'analyse d'efficacité des critères de réponse/rémission MCS, un seul critère a été défini distinguant trois catégories : patients non répondeurs MCS, répondeurs MCS sans rémission, ou répondeurs MCS avec rémission. Une vraisemblance multinomiale avec un lien probit a alors été utilisée pour analyser cette variable catégorielle ordinaire. Une analyse séparée de chaque critère, réponse et rémission, a de plus été réalisée, avec vraisemblance binomiale et un lien logit ; ce même modèle a été retenu pour analyser les autres critères binaires (score endoscopique de 0 ou 1, critères de tolérance).

Au cours de la mise en place de la NMA, une étude détaillée des facteurs modificateurs de l'effet des traitements a été faite. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer l'impact potentiel de ces facteurs sur les résultats.

Cinq facteurs ont été retenus comme facteurs d'hétérogénéité potentielle entre études :

- le schéma d'étude pour le passage de la phase d'induction à la phase d'entretien : continuité de traitement versus re-randomisation des patients,
- la définition des antécédents de traitement biologique : « en échec » vs « précédemment exposé »,

⁷ Dias S, Sutton AJ, Ades AE, et al. Evidence Synthesis for Decision Making 2: A Generalized Linear Modeling Framework for Pairwise and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Medical Decision Making 2013;33(5):607-17.

⁸ Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, et al. Evidence Synthesis for Decision Making 3: Heterogeneity - Subgroups, Meta-Regression, Bias, and Bias-Adjustment. Medical Decision Making 2013;33(5):618-40.

- la date de mesure des critères de jugement,
- la définition de la réponse MCS et de la rémission MCS,
- la variation de la réponse au traitement dans les groupes placebo des études.

Les analyses ont utilisé des modèles à effet aléatoire et à effet fixe (modèle à effet aléatoire justifié en cas d'hétérogénéité entre les études). **Mais le modèle à effet fixe a été retenu finalement pour les analyses principales.**

Résultats :

Le tableau ci-dessous indique les résultats d'intérêt utilisés dans la NMA pour chaque étude et intervention.

Tableau 14. Études prises en compte pour la comparaison indirecte

Trials	Comparator	Induction			Maintenance					
		Time	Clinical remission	Clinical response	Endoscopic mucosal healing	Time	Time	Clinical remission	Clinical response	Endoscopic mucosal healing
ULTRA 2 ^{28,33}	ADA vs placebo	8	✓	✓	✓	44	52	✓	✓	✓
SELECTION	FIL vs placebo	10	✓	✓	✓	48	58	✓	✓	✓
OCTAVE 1 ²⁸	TOFA vs placebo	8	✓	x	x	NA	NA	x	x	x
OCTAVE 2 ²⁸		8	✓	x	x	NA	NA	x	x	x
OCTAVE SUSTAIN ³⁵		NA	x	x	x	52	60	✓	✓	x
UNIFI ²⁵	UST vs placebo	8	✓	✓	✓	44	52	✓	✓	✓
GEMINI 1 ³¹	VDZ vs placebo	6	✓	✓	✓	46	52	✓	✓	✓
VISIBLE ³²		6	x	x	x	46	52	✓	x	x
VARSITY ^{1*}	VDZ vs ADA	14	✓	✓	x	52	52	✓	x	✓

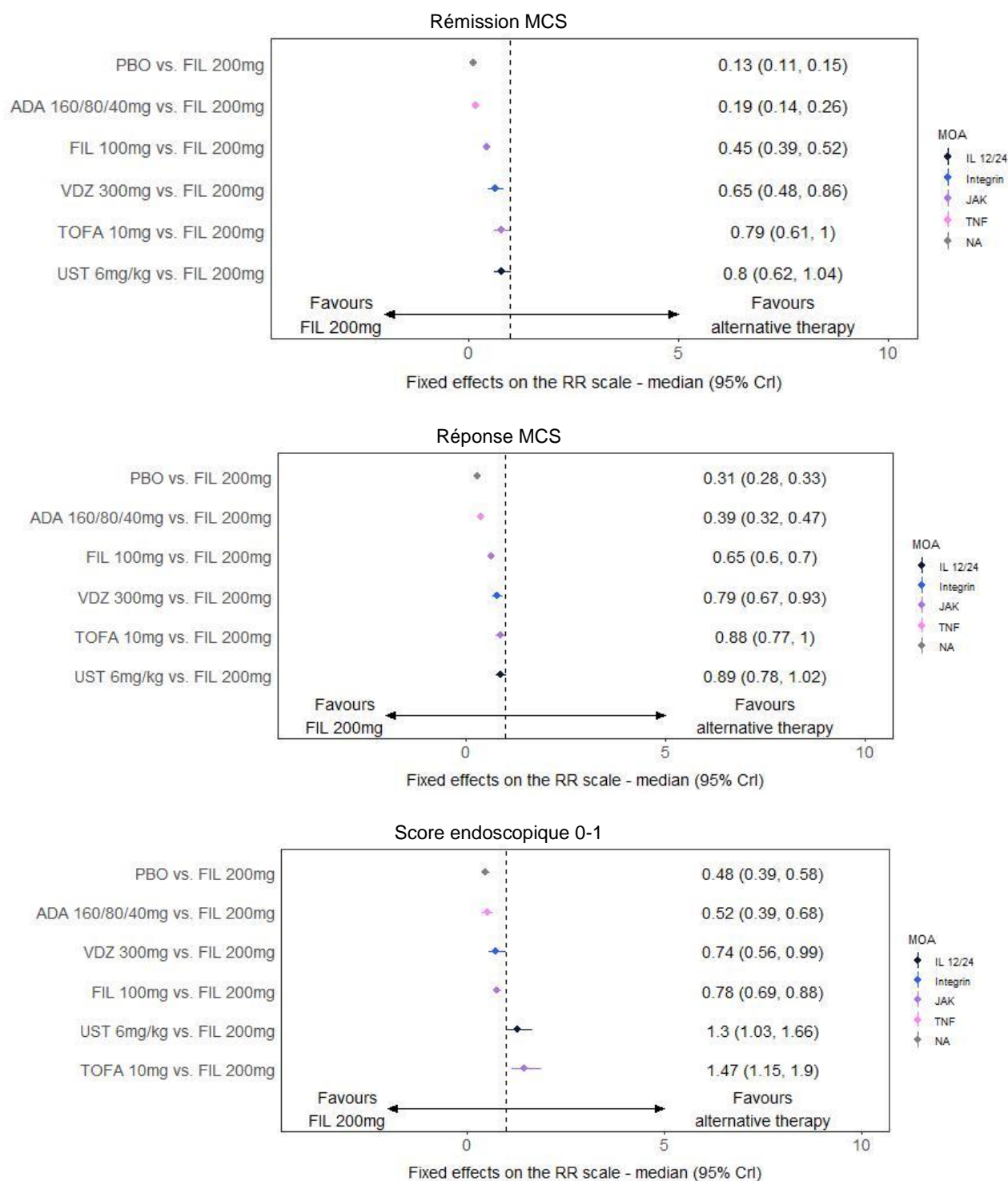
ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; TOFA: tofacitinib; UST: ustekinumab; VDZ: vedolizumab
 *VARSITY was excluded from the maintenance phase remission/response analysis

Résultats pour l'induction d'une rémission

Les résultats de la méta-analyse en réseau (NMA) :

- **rémission et réponse MCS** : différence significative en faveur du filgotinib 200 mg en comparaison à l'adalimumab 160/80/40 mg et au vedolizumab 300 mg, mais pas versus tofacitinib 10 mg et ustékinumab 6 mg/kg;
- **score endoscopique de 0 ou 1** : différence significative en faveur du filgotinib 200 mg en comparaison à l'adalimumab 160/80/40 mg et au vedolizumab 300 mg, mais pas versus tofacitinib 10 mg et ustékinumab 6 mg/kg.

Figure 2 : Forest plot des résultats sur les critères d'efficacité de la NMA pour la phase d'induction

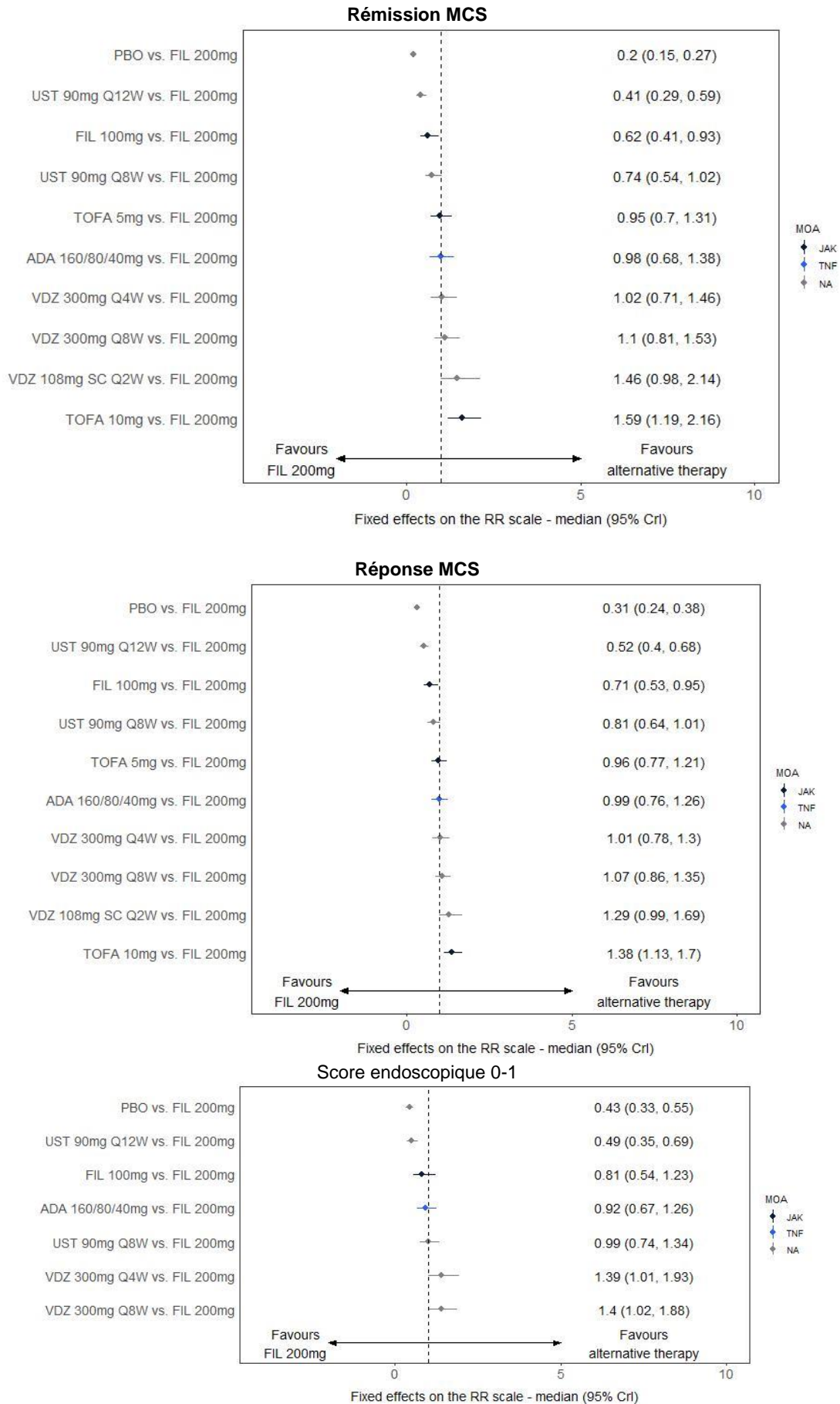


► Résultats pour la phase d'entretien de maintien de la rémission

Les résultats suggèrent :

- **réponses et rémission MCS** : différence significative en faveur du filgotinib 200 mg uniquement versus ustékinumab 90 mg Q12W et en défaveur versus tofacitinib 10 mg et védolizumab quel que soit le dosage).
- **score endoscopique de 0 ou 1** : différence significative en faveur du filgotinib 200 mg uniquement versus ustékinumab 90 mg Q12W, mais pas aux autres médicaments, notamment au védolizumab 300 mg Q4W et Q8W.

Figure 3 : Forest plot des résultats sur les critères de jugement d'efficacité de la NMA pour la phase d'entretien



Interprétation des résultats

La méta-analyse en réseau n'a pas été soumise à l'EMA lors de la procédure d'AMM. Les résultats n'ont pas été publiés. Les résultats sont difficilement interprétables notamment compte tenu de réserves méthodologiques importantes :

- la méthode pour effectuer la revue systématique n'est pas détaillée ;
- le réseau est composé d'un faible nombre d'essais (un par comparaison sauf pour une comparaison)
- une hétérogénéité entre les études a été observée sur des prédicteurs potentiels de l'effet du traitement ; compte-tenu des différences entre populations, l'hypothèse de transitivité n'est pas certaine ;
- le choix d'un modèle à effet fixe a été justifié pour minimiser les largeurs d'intervalle de crédibilité et non sur la géométrie du réseau ou des hypothèses quant à l'absence d'hétérogénéité ;
- le critère de rémission et/ou de réponse MCS était défini de façon différente entre les études, de même que leur date d'évaluation ; l'expression en variable ordinale a utilisé un modèle multinomial probit pour lequel l'interprétation des coefficients n'est pas directe ;
- un modèle Bayésien a été utilisé. Aucune information sur l'information *a priori* utilisée n'a été donnée ; or le choix de l'*a priori* peut influencer les résultats ; il devrait être précisé et justifié ;
- les comparaisons ne tiennent pas compte d'une exposition préalable (ou non) à un agent biologique.

Pour la phase d'entretien, le filgotinib ne semble pas être aussi efficace que le védolizumab ou le tofacitinib 10 mg notamment, traitements de 3^{ème} ligne. Or, aucune conclusion de non-infériorité (ou d'équivalence) entre ces traitements ne peut être déduite des résultats (pas de définition de la borne de non-infériorité notamment). Par ailleurs, la définition de la rémission et/ou de la réponse MCS a varié entre les études. Par exemple, la rémission MCS dans l'étude UNIFI I était définie par un score MCS ≤ 2 , aucun sous-score > 1 et pas d'échec au traitement, alors que dans les études OCTAVE 1 et 2 (évaluant le tofacitinib), un sous-score de saignement rectal de 0 était également nécessaire. Les auteurs de la NMA ont noté que ces variations pouvaient conduire à des différences en termes de proportions de patients atteignant ces critères. Toutefois, il a été jugé que leur impact sur les pourcentages de rémission versus placebo était plus limité que sur les pourcentages de rémission absolu, et que les critères de mesures de la rémission MCS et de la réponse MCS avaient suffisamment de similarité entre les études pour permettre de faire la comparaison. Le moment d'évaluation des critères de jugement d'efficacité a aussi varié selon les études : entre les semaines 6 et 14 pour l'induction, et entre les semaines 44 et 54 pour la phase d'entretien. Les auteurs ont choisi de ne pas imposer de restriction sur les dates de mesures des événements mais de séparer les analyses pour les phases d'induction et d'entretien. **Au total, cette méta-analyse en réseau ne permet pas de conclure sur l'efficacité relative du filgotinib 200 mg sur la rémission et la réponse clinique par rapport à celle des comparateurs cliniquement pertinents, notamment de 3^{ème} ligne de traitement.**

7.1.4 autre comparaison indirecte⁹ identifiée au cours de l'expertise.

Bien que de meilleure qualité méthodologique, cette méta-analyse en réseau présente les limites suivantes :

- forte hétérogénéité, soulevant un doute quant au respect de l'hypothèse de transitivité
- absence rapportée d'évaluation de l'hypothèse de cohérence quand elle est possible
- suivi différent pour évaluer la réponse à l'induction (6-14 semaines) ou l'entretien (26-66 semaines).

Au total, le filgotinib 100 mg/j apparaît comme le seul traitement non supérieur au placebo sur la rémission clinique et l'amélioration endoscopique ; le filgotinib (100mg et 200mg/j) semble moins efficace que l'infliximab en termes de rémission clinique. Des résultats contradictoires sur la tolérance du filgotinib 200 mg/j sont également rapportés (avec un bon score sur l'ensemble des EI, mais un mauvais score sur les EIG).

⁹ Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2021; 7(2): 161-170.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études SELECTION et SELECTION LTE dans des analyses exploratoires. Dans l'étude SELECTION, pour la phase d'induction (à la semaine 10), plusieurs scores d'échelles de qualité de vie ont été utilisées : score IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) et scores EuroQol (EQ-5D), score SF-36 et score WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Le questionnaire IBDQ est un outil spécifique de l'évolution de l'activité et des symptômes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, on ne peut pas tirer de conclusion dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole. L'objectif principal de l'étude SELECTION LTE était l'évaluation du profil de tolérance du filgotinib, la qualité de vie étant un critère purement exploratoire. **Compte tenu de ces réserves méthodologiques, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.**

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude pivot SELECTION

Les données sont présentées pour les phases d'induction (i.e. jusqu'à la semaine 10) puis d'entretien (i.e. jusqu'à la semaine 58). Les résultats sont détaillés si nécessaire pour les cohortes A et B de la phase d'induction. A noter que les patients ayant terminé cette étude pouvaient être inclus dans l'étude d'extension (SELECTION LTE) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du filgotinib.

Phase d'induction

► Exposition au traitement

La durée médiane de traitement a été de 11,0 semaines dans tous les groupes de chaque cohorte. Entre 88,7% et 97,6% des patients avaient complété les 10 semaines de traitement.

► Événements indésirables les plus fréquents

Dans les deux cohortes, les EI les plus fréquents ont été les céphalées, les anémies, les poussées de RCH, les rhinopharyngites et les nausées.

Dans la cohorte A, aucun EI n'a été rapporté chez plus de 5% des patients dans un des groupes de traitement. Les Système Organe Classe (SOC) les plus fréquemment concernés ont été les affections gastro-intestinales (15,1% et 12,6% vs 17,5% respectivement dans les groupes filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg et placebo) et les **infections et infestations (11,0% et 9,7% vs 5,8%)**. Dans la cohorte B, les Système Organe Classe (SOC) les plus fréquemment concernés ont été les affections gastro-intestinales (25,6% et 20,0% vs 20,4%) et les infections et infestations (24,8% et 19,3% vs 21,8%).

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes filgotinib et placebo pour les EI de grade 3-4.

► Événements indésirables jugés reliés au traitement les plus fréquents

Dans la cohorte A, aucun EI n'a été rapporté chez plus de 2% des patients ; dans la cohorte B, aucun EI n'a été rapporté chez plus de 3% des patients. Les plus fréquents dans la cohorte B ont été :

- dans le groupe filgotinib 200 mg les poussées de RCH (2,3%) et les céphalées (2,7%)
- dans le groupe filgotinib 100 mg les lymphopénies (2,1%) et les nausées (2,1%)

Ceux de grade 3-4 ont été peu fréquents dans tous les groupes, que ce soit pour la cohorte A (0% à 2,2%) ou la cohorte B (1,8% à 3,4%).

► Événements indésirables graves

La fréquence des EIG a été globalement faible et similaire entre les groupes filgotinib et placebo de chaque cohorte.

Ceux jugés reliés au traitement ont été pour les groupes filgotinib 200 mg et 100 mg :

- cohorte A : un cas (0,4%) de pancytopénie dans le groupe filgotinib 100 mg,
- cohorte B : un cas (0,4%) respectivement de poussée de RCH, un cas d'hémorragie du gros intestin, un cas de gastro-entérite virale et un cas d'embolie pulmonaire¹⁰ dans le groupe filgotinib 200 mg, et un cas (0,4%) respectivement de sepsis et d'infection à staphylocoque dans le groupe filgotinib 100 mg.

► Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été globalement faible et similaire entre les groupes filgotinib et placebo de chaque cohorte.

Ceux ayant conduit à l'arrêt du traitement rapportés chez ≥ 2 patients d'un groupe ont été :

- cohorte A : les poussées de RCH dans les groupes filgotinib 100 mg (0,7%) et placebo (1,5%),
- cohorte B : les poussées de RCH dans tous les groupes (3,4%, 2,5% et 3,5% respectivement dans les groupes filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg et placebo) et les sepsis dans le groupe filgotinib 100 mg (0,7%).

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Ceux qui ont été plus fréquents avec le filgotinib par rapport au placebo ont été les infections dans la cohorte A (11,0%, 9,7% et 5,8% respectivement dans les groupes filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg et placebo), les infections les plus fréquentes étant des rhinopharyngites et des infections des voies respiratoires supérieures.

Les infections graves ont été rapportées au cours de la phase d'induction chez moins de 1% dans tous les groupes de la cohorte A et chez moins de 2% dans tous ceux de la cohorte B. A noter un sepsis rapporté dans le groupe filgotinib 100 mg de la cohorte B (0,7%).

Tous les autres EI d'intérêt ont été rares. A noter :

- 4 cas (0,4%) de zona dans les groupes filgotinib, tous de grade 1-2, avec 1 seul cas jugé relié au traitement (dans le groupe filgotinib 200 mg), aucun n'ayant conduit à l'arrêt du traitement,
- 2 cas (0,2%) de tumeurs hors cancer de la peau non mélanome dans les groupes filgotinib : 1 cas de cancer du sein de grade 2 et 1 cas de cancer du côlon de grade 2. Aucun n'a été jugé relié au traitement ; le cas de cancer du sein a conduit à l'arrêt du traitement,
- 1 cas (<0,1%) d'embolie pulmonaire de grade 3 considéré comme un EIG et jugé relié au traitement (décrit plus haut),

Aucun événement cardiovasculaire majeur (MACE) n'a été rapporté dans les groupes.

► Événements indésirables ayant entraîné le décès

Aucun patient n'est décédé au cours de la phase d'induction de 10 semaines.

Phase d'entretien

► Exposition au traitement

Au cours de la phase d'entretien, la durée médiane de traitement a été de plus de 46 semaines dans les deux groupes filgotinib et dans le groupe de patients ayant reçu le placebo au cours de la phase d'induction. L'exposition était plus faible dans les deux autres groupes placebo du fait du switch à la semaine 10 (médiane de 32,1 semaines et 41,0 semaines). Dans le groupe filgotinib 200 mg, 77,2% des patients avaient maintenu le traitement pendant au moins 39 semaines.

¹⁰ Le cas d'embolie pulmonaire est survenu chez un patient âgé de 25 ans ayant des antécédents d'abcès pulmonaire potentiellement en lien avec un traitement antérieur par védolizumab, de pneumothorax et de pneumonie interstitielle chronique probablement induite par les médicaments. L'EIG était de grade 3, est survenu au jour 19, a conduit à l'arrêt du traitement et n'était pas résolu à la fin de l'étude.

► Profil de tolérance générale

Les résultats de tolérance de la phase d'entretien ne mettent pas en évidence de différence notable entre les groupes filgotinib et placebo sur tous les paramètres évalués. Seuls les EI jugés reliés au traitement sont légèrement plus fréquents dans le groupe filgotinib 200 mg (16,8%) par rapport au placebo (9,1%). Les EIG ont été peu fréquents et rarement jugés reliés au traitement. De plus, seuls 2,0% à 5,6% des patients ont arrêté le traitement suite à un EI, selon les groupes.

► Événements indésirables les plus fréquents

Les EI les plus fréquents, rapportés chez $\geq 5\%$ des patients d'un groupe pendant la phase d'entretien, ont été les poussées de RCH, les rhinopharyngites, les arthralgies, les céphalées, les douleurs abdominales et les infections des voies respiratoires supérieures.

Il n'a pas été observé de différence notable entre les groupes de traitement sur les différents types d'EI, à l'exception des poussées de RCH plus fréquentes dans les groupes placebo (filgotinib 200 mg : 10,4%, filgotinib 100 mg : 10,6%, placebo : 17,6%-20,2%) chez les patients ayant reçu le filgotinib pendant la phase d'induction.

Par ailleurs, les Système Organe Classe (SOC) les plus fréquemment concernés ont été les affections gastro-intestinales (28,7% avec filgotinib 200 mg, 27,4% avec filgotinib 100 mg et 33,3-34,1% dans les groupes placebo) et les infections et infestations (respectivement 35,1%, 25,7% et 25,3-29,7%). Il n'a été observé aucune différence concernant les fréquences des EI de grade 3-4 entre les groupes filgotinib et placebo.

► Événements indésirables jugés reliés au traitement les plus fréquents

Les seuls EI jugés reliés au traitement rapportés chez $\geq 2\%$ des patients d'un groupe filgotinib ont été les poussées de RCH et les neutropénies.

Les EI jugés reliés au traitement de grade 3-4 ont été peu fréquents dans tous les groupes. Aucun n'a été rapporté chez plus d'1 patient d'un groupe.

► Événements indésirables graves

La fréquence des EIG a été globalement faible et similaire entre les groupes filgotinib et placebo. De plus aucun type d'EIG en particulier n'a été rapporté chez plus d'1 patient d'un groupe.

Peu d'EIG ont été jugés reliés au traitement, dont notamment aucun dans le groupe filgotinib 200 mg.

► Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été globalement faible et similaire entre les groupes filgotinib et placebo.

Ceux rapportés chez ≥ 2 patients d'un groupe ont été les poussées de RCH (1,0% avec filgotinib 200 mg, 2,2% avec filgotinib 100 mg et 0-1,1% dans les groupes placebo).

► Événements indésirables ayant entraîné le décès

Deux patients sont décédés au cours de la phase d'entretien, tous les deux dans le groupe filgotinib 200 mg. Il s'agissait d'un cas d'insuffisance cardiaque gauche et d'un cas d'exacerbation d'asthme. Aucun de ces décès n'a été jugé relié au traitement à l'étude.

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Chez les patients ayant reçu filgotinib 200 mg pendant la phase d'entretien, les infections tendaient à être plus fréquentes chez ceux ayant poursuivi leur traitement par rapport à ceux ayant reçu un placebo à partir de la semaine 10 (35,1% vs 25,3%). Cette différence n'était pas retrouvée chez les patients ayant reçu filgotinib 100 mg ou un placebo pendant l'induction.

Ces infections ont été globalement de faible sévérité, les plus fréquentes restant les rhinopharyngites et les infections des voies respiratoires supérieures. Très peu d'infections graves ont été rapportées pendant la phase d'entretien avec seulement 8 cas (1,2%) dans l'ensemble des groupes. La seule infection grave rapportée chez plus d'un patient d'un groupe était l'appendicite dans le groupe filgotinib 100 mg (1,1%).

Tous les autres EI d'intérêt étaient rares. A noter particulièrement dans les groupes filgotinib :

- 1 cas (0,3%) de zona de grade 2 (groupe filgotinib 200 mg) jugé relié au traitement et n'ayant pas conduit à l'arrêt du traitement,
- 1 cas (0,3%) d'accident ischémique transitoire de grade 2 (décompté à la fois comme thrombose artérielle et comme événement cérébrovasculaire) (groupe filgotinib 100 mg). Cet EI n'a pas été jugé relié au traitement et n'a pas conduit à son arrêt,
- 2 cas (0,5%) de tumeurs hors cancer de la peau non mélanome dans les groupes filgotinib : 1 cas de mélanome de grade 3 et 1 cas de cancer du côlon de grade 3 (précédemment rapporté en grade 2 dans la cohorte A de la phase d'induction). Ces deux cas ont conduit à l'arrêt du traitement mais aucun n'a été jugé relié au traitement,
- 1 cas (0,3%) de cancer de la peau non mélanome de grade 2 (carcinome basocellulaire) (groupe filgotinib 100 mg) non jugé relié au traitement,
- 3 patients (0,8%) ont eu un événement cardiovasculaire majeur dans les groupes filgotinib. Dans le groupe filgotinib 200 mg il s'agissait des 2 décès mentionnés plus haut (décès cardiovasculaire, asthme et insuffisance ventriculaire gauche), et dans le groupe filgotinib 100 mg du cas d'accident ischémique transitoire également cité plus haut, ces 3 cas n'ayant pas été jugés reliés au traitement.

7.3.1.2 Etude supportive SELECTION LTE (étude en cours)

Référence	Gilead. A Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety of Filgotinib in Subjects with Ulcerative Colitis. Interim clinical Study Report 28 February 2020.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02914535
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance à long terme du filgotinib chez les patients adultes atteints de RCH modérée à sévère.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, <u>non randomisée</u> , <u>ouverte</u> ou <u>en aveugle</u> , en groupes parallèles, évaluant le profil de tolérance du filgotinib à long terme.
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 23/02/2017 Date d'extraction de base pour l'analyse intermédiaire : 28/02/2020 Etude conduite dans 324 centres et 39 pays (dont la France avec 69 patients).
Principaux critères d'inclusion	Patients inclus dans l'étude SELECTION et ayant complété l'étude ou l'ayant arrêté pour cause de non efficacité : aggravation de la maladie, absence de réponse ou de rémission.
Schéma de l'étude	<p>Figure : schéma de l'étude SELECTION LTE</p> <p>Le schéma de l'étude SELECTION LTE est divisé en deux parties principales : Open-label et Blinded. Les deux parties commencent à Day 1 et se terminent à Week 336.</p> <ul style="list-style-type: none"> Open-label : <ul style="list-style-type: none"> FIL 200 mg open label (disease worsening (DW) or nonresponse in Study GS-US-418-3898) FIL 100 mg open label (US and Korea male DW or nonresponders) Blinded : <ul style="list-style-type: none"> FIL 200 mg blinded (200 mg completers at Week 58 from Study GS-US-418-3898) FIL 100 mg blinded (100 mg completers at Week 58 from Study GS-US-418-3898) PBO blinded (placebo completers at Week 58 from Study GS-US-418-3898) <p>GS-US-418-3898 = Etude SELECTION</p>
Traitements étudiés	Les patients ont été répartis dans les groupes selon leur statut à leur sortie de l'étude SELECTION. Ainsi, les patients ont reçu :

	<ul style="list-style-type: none"> • en ouvert : filgotinib 200 mg, chez ceux non répondeurs ou ayant eu une aggravation de la RCH au cours de l'étude SELECTION. Les hommes issus de centres aux Etats-Unis et en Corée du Sud et qui n'étaient pas réfractaires à au moins 2 biothérapies de mécanisme d'action différent (i.e. en échec d'un traitement anti-TNFα et du védolizumab), recevaient filgotinib 100 mg, • en aveugle : filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg ou placebo, chez ceux ayant complété la 58^{ème} semaine de l'étude SELECTION, en accord avec le traitement qu'ils recevaient à la fin de cette étude. <p>Le traitement était poursuivi ainsi jusqu'à un maximum de 336 semaines.</p> <p>L'aveugle était maintenu dans l'étude SELECTION LTE jusqu'à la levée de l'aveugle de l'étude parente (SELECTION). Après la levée d'aveugle, tous les patients concernés continuaient de bénéficier du filgotinib à la même dose, en dehors des patients sous placebo dont la participation à l'étude était alors interrompue.</p>
Critères de jugement principal	Profil de tolérance du filgotinib (JYSELECA) évalué par la fréquence des EI, des EI graves (EIG), des arrêts de traitement ou des interruptions temporaires de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques. (Population de tolérance).
Critères de jugement secondaires	Autres critères (secondaires et également exploratoires) : <ul style="list-style-type: none"> - variation du score MCS partiel par rapport à l'inclusion. Ce score inclut les scores de saignements rectaux (RB), de fréquence des selles (SF) et d'évaluation globale du médecin (PGA). - évolution de la qualité de vie mesurée sur les questionnaires IBDQ, EQ-5D, SF-36 et WPAI.
Taille de l'échantillon	Aucune hypothèse n'a été faite pour cette étude.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Méthode d'analyse statistique</u> : <ul style="list-style-type: none"> - pour le critère de jugement principal : les données de tolérance sont présentées de façon descriptive. Aucune analyse statistique n'était prévue. - Autres critères secondaires : idem. <p>NB. La variation du score MCS partiel par rapport à l'inclusion et son intervalle de confiance ont été calculés à l'aide d'une approximation normale. Aucune comparaison n'a été faite entre les groupes de traitement.</p> <p><u>Population d'analyse</u> :</p> <p>Les analyses de tolérance et d'efficacité ont été faites chez les patients inclus ayant reçu au moins 1 dose de traitement au cours de l'étude SELECTION LTE (population de tolérance).</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> : sept amendements ont été fait parmi lesquels les modifications suivantes du protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amendement 1 du 07/09/2016 : autorisation à continuer en aveugle le traitement reçu dans l'étude SELECTION pour les patients ayant complété les 58 semaines de cette étude ; augmentation du nombre de centres ; - Amendement 3 du 15/06/2017 : les hommes inclus dans des centres de Corée du Sud devaient recevoir le filgotinib en ouvert à la dose de 100 mg sauf s'ils étaient en échec d'au moins 2 traitements biologiques ; - Amendement 5 du 09/11/2018 : ajout de la possibilité de réaliser des analyses intermédiaires pour des objectifs réglementaires ; clarifications sur le fait que les patients recevant un placebo dans l'étude SELECTION LTE devaient arrêter le traitement après la levée de l'aveugle de l'étude SELECTION ; - Amendement 6 du 05/09/2019 : augmentation de la durée de traitement maximale de 144 à 336 semaines (ou jusqu'à ce que le filgotinib soit disponible commercialement) ; - Amendement 7 du 23/03/2020 : ajout d'un motif d'arrêt de traitement (événement thromboembolique).

Résultats :

► Exposition au traitement

La durée médiane de traitement a été de 55,3 semaines (Min-Max : 0,4-155,1) dans le groupe filgotinib 200 mg, 36,4 semaines (Min-Max : 0,3-152,3) dans le groupe filgotinib 100 mg et 32,1 semaines (Min-Max : 0,4-83,3) dans le groupe placebo. Les données de tolérance présentées ci-dessous sont issues de l'analyse à l'extraction de base du 28/02/2020.

A la date d'extraction, 59,0% des patients du groupe filgotinib avaient reçu le traitement pendant au moins 48 semaines et 15,2% pendant au moins 96 semaines.

(Ces résultats concernent l'exposition dans le cadre de l'étude SELECTION LTE et ne tiennent pas compte de l'exposition antérieure au cours de l'étude SELECTION qui pouvait aller jusqu'à 58 semaines).

► Profil de tolérance générale

Du fait de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients entre les groupes de traitement et de la différence de durée de traitement, il n'est pas possible de comparer les groupes entre eux. Aussi, les résultats des groupes filgotinib sont présentés de façon descriptive.

Les fréquences des EI jugés reliés au traitement de grade ≥ 3 et des EIG jugés reliés au traitement ont été faibles dans les groupes filgotinib 200 mg (respectivement 2,6% et 2,0%) et filgotinib 100 mg (respectivement 2,5% et 0%). La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 14,6% dans le groupe filgotinib 200 mg et 21,7% dans le groupe filgotinib 100 mg.

Tableau 15 : Résumé des résultats de tolérance générale (Population de tolérance) - Étude SELECTION LTE

	Filgotinib 200 mg N=871	Filgotinib 100 mg N=157	Placebo N=133
Proportions de patients ayant présenté au moins 1 EI, n (%)			
EI	617 (70,8)	97 (61,8)	68 (51,1)
EI de grade ≥ 3	101 (11,6)	18 (11,5)	8 (6,0)
EI jugé relié au traitement	171 (19,6)	21 (13,4)	8 (6,0)
EI jugé relié au traitement de grade ≥ 3	23 (2,6)	4 (2,5)	0
EIG	85 (9,8)	11 (7,0)	7 (5,3)
EIG jugé relié au traitement	17 (2,0)	0	0
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	127 (14,6)	34 (21,7)	14 (10,5)
Décès	1 (0,1)	0	0
EIG ayant conduit au décès	1 (0,1)	0	0

► Événements indésirables les plus fréquents

Les EI les plus fréquents dans les groupes filgotinib ont été les poussées de RCH, les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées et les arthralgies. Il s'agissait des seuls EI rapportés chez plus de 5% des patients d'un groupe durant l'étude SELECTION LTE.

Tableau 16 : Evénements indésirables les plus fréquents (Population de tolérance) - Étude SELECTION LTE

	Filgotinib 200 mg N=871	Filgotinib 100 mg N=157	Placebo N=133
EI rapportés chez au moins 5% des patients d'un groupe, n (%)			
TOTAL	617 (70,8)	97 (61,8)	68 (51,1)
Poussée de RCH	131 (15,0)	36 (22,9)	16 (12,0)
Rhinopharyngite	99 (11,4)	8 (5,1)	5 (3,8)

	Filgotinib 200 mg N=871	Filgotinib 100 mg N=157	Placebo N=133
Infections des voies respiratoires supérieures	48 (5,5)	7 (4,5)	2 (1,5)
Céphalée	43 (4,9)	9 (5,7)	3 (2,3)
Arthralgie	49 (5,6)	3 (1,9)	1 (0,8)

► Événements indésirables jugés reliés au traitement les plus fréquents

Aucun EI jugé relié au traitement n'a été rapporté par $\geq 2\%$ des patients d'un groupe. Les plus fréquents dans le groupe filgotinib 200 mg ont été les poussées de RCH, les zona, les rhinopharyngites, les hypophosphatémies et les nausées (Tableau 50).

Les EI jugés reliés au traitement de grade 3-4 ont été peu fréquents dans les groupes filgotinib 200 mg (2,6%) et filgotinib 100 mg (2,5%). Ceux rapportés chez plus de 1 patient ont été les poussées de RCH (3 patients [0,3%] dans le groupe filgotinib 200 mg), les pneumonies (3 patients [0,3%] dans le groupe filgotinib 200 mg) et les hypophosphatémies (4 patients [0,5%] dans le groupe filgotinib 200 mg).

► Événements indésirables graves

Au total, 17 patients ont eu un EIG jugé relié au traitement, tous dans le groupe filgotinib 200 mg : 3 cas (0,3%) de poussées de RCH, 3 cas (0,3%) de pneumonie et 1 cas (0,1%) respectivement d'abcès anal, de fistule anale, de bursite infectieuse, de cellulite, de cancer du côlon, de diverticule, de neutropénie fébrile, de zona, de pleurésie infectieuse, d'abcès du poumon, d'abcès péri-amygdalien, de pyélonéphrite aiguë, de fièvre, d'abcès rénal et d'embolie pulmonaire septique.

► Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Au total, 14,6% et 21,7% des patients ont arrêté le traitement suite à un EI respectivement dans les groupes filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les poussées de RCH (6,1% et 11,5%), les tests positifs à *Mycobacterium tuberculosis* (2,0% et 3,8%). Pour rappel ces derniers EI figuraient au protocole de l'étude SELECTION LTE comme motif d'arrêt de traitement immédiat.

Tous les autres EI ont été rapportés chez moins de 2% des patients d'un groupe.

► Événements indésirables ayant entraîné le décès

Un patient du groupe filgotinib 200 mg est décédé au cours de l'étude SELECTION LTE en raison d'un infarctus du myocarde et d'un AVC. Le décès n'a pas été jugé relié au traitement par l'investigateur.

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Les plus fréquents dans tous les groupes ont été les infections (39,3% et 22,3% respectivement dans les groupes filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg). Celles-ci étaient le plus souvent de faible sévérité (rhinopharyngites et infections des voies respiratoires supérieures). Au total, 19 patients (1,8%) ont eu au moins une infection grave dont dans le groupe filgotinib 200 mg les pneumonies (4 patients [0,5%]) et les cellulites (2 patients [0,2%]). Tous les autres EI d'intérêt ont été rares.

A noter particulièrement :

- 18 cas de zona (2,1%), tous dans le groupe filgotinib 200 mg, dont 12 ont été jugés reliés au traitement (1,4%). Tous les cas étaient de grade 1-2 à l'exception d'un zona de grade 3. Aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement,
- 3 cas (0,3%) d'infection opportuniste (2 dans le groupe filgotinib 200 mg et 1 dans le groupe filgotinib 100 mg), tous liés à une infection à cytomégalovirus, de grade 1-2 et aucun n'ayant conduit à l'arrêt du traitement,
- Cancer :
 - 11 cas (1,1%) de tumeur hors cancer de la peau non mélanome dans les groupes filgotinib dont notamment 2 adénocarcinomes du côlon. Tous ces événements ont été considérés comme des EIG (le plus souvent de grade 3 ou 4) et ont conduit à l'arrêt du traitement. Seul un cas de cancer du côlon survenu chez un patient âgé de 58 ans a été jugé relié au traitement,
 - 8 cas (0,8%) de cancer de la peau non mélanome ont été rapportés dans les groupes filgotinib. Sept patients du groupe filgotinib 200 mg ont eu un carcinome

basocellulaire, et 1 patient du groupe filgotinib 100 mg a eu à la fois un carcinome basocellulaire et un carcinome épidermoïde de la peau. Deux cas de carcinome basocellulaire ont été jugés reliés au traitement ;

- 4 patients (0,4%) ont eu un événement thromboembolique dans les groupes :
 - filgotinib 200 mg : infarctus du myocarde et AVC ayant entraîné le décès du patient (grade 5), EIG d'infarctus du myocarde de grade 3, artériosclérose brachiocéphalique de grade 2 et une sténose de l'artère carotidienne de grade 3 ;
 - filgotinib 100 mg : un infarctus de la moelle épinière de grade 4.

Aucun de ces événements n'a été jugé relié au traitement. Les 2 cas d'infarctus du myocarde et l'infarctus de la moelle épinière ont conduit à l'arrêt du traitement,

- 4 patients (0,4%) ont eu un événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, AVC et infarctus de la moelle épinière décrits ci-dessus) et un cas d'hémorragie cérébrale (du putamen) dans le groupe filgotinib 100 mg. Ce dernier cas n'a pas été jugé relié au traitement et n'a pas conduit à son arrêt.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la précédente évaluation, le PGR de JYSELECA (filgotinib), mis à jour (version 2.0 du 15 avril 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Infections graves et opportunistes. - Zona.
Risques importants potentiels	- Embryo-létalité et tératogénicité - Altération de la spermatogénèse, conduisant à une possible réduction de la fertilité masculine - Tumeurs - Thromboembolisme veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) - Perforation gastro-intestinale - Cancer de la peau non mélanome - Evénement cardiovasculaire majeur (MACE) - Hyperlipidémie - Varicelle.
Informations manquantes	- Administration chez le patient atteint d'infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C, non traitée - Effet sur l'efficacité vaccinale - Administration chez le patient très âgé (>75 ans).

NB. Pour minimiser les risques, des précautions d'emploi et de surveillance avant et pendant la mise sous traitement sont préconisées dans le RCP. En particulier, des modalités de surveillance/détection de certains événements indésirables et leur prise en charge y sont précisées. De plus, deux documents sont mis à disposition, l'un pour les professionnels de santé, l'autre pour les patients :

- une brochure informant les professionnels de santé notamment de l'importance d'éviter le filgotinib pendant la grossesse, de l'impact potentiel sur la fertilité masculine, et de la prise en charge des risques et informations manquantes mentionnées dans le PGR,
- une carte alerte pour les patients les informant notamment sur les points suivants : éviter la prise de filgotinib pendant la grossesse, repérer les signes et symptômes liés aux infections, au événement thromboembolique veineux, savoir quand il est nécessaire de contacter son médecin, et comprendre le contrôle de la cholestérolémie débuté au début du traitement, l'impact potentiel sur la vaccination et la fertilité masculine.

7.3.3 Données issues des PSUR

Donnée d'exposition : JYSELECA (filgotinib) a l'AMM en Europe depuis le 24/09/2020 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le premier PBREER disponible couvre la période du 24/09/2020 au 23/03/2021. Le laboratoire précise que 7 661 patients ont reçu le filgotinib dans le cadre du développement clinique, dont 1 345 avec une RCH. Au niveau international, l'exposition cumulée post-commercialisation, jusqu'au 31/03/2021, serait de 648 patients-années en se basant sur les données de ventes et en prenant comme posologie 1 comprimé/j.

Faits rapportés : jusqu'au 31/03/2021, 50 événements indésirables ont été notifiés, dont 15 graves. Les plus fréquents (N ≥ 10) ont été des nausées. Il n'y a pas de nouveau signal de pharmacovigilance.

7.3.4 Données issues du RCP

« Dans la polyarthrite rhumatoïde, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %).

... De manière générale, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH) traités par filgotinib a été cohérent avec le profil de tolérance observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. »

Le RCP précise pour les données dans la RCH concernant le risque d'infections graves :

- dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le pourcentage d'incidence des infections graves a été supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées.
- **les types d'infections graves rapportés dans les études cliniques sur la rectocolite hémorragique ont été généralement similaires à ceux rapportés dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde dans les groupes ayant reçu le filgotinib en monothérapie. Dans les deux études d'induction contrôlées contre placebo, la fréquence des infections graves a été de 0,6 % dans le groupe filgotinib 200 mg, 1,1 % dans le groupe filgotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée contre placebo, la fréquence des infections graves dans le groupe filgotinib 200 mg a été de 1 %, contre 0 % dans le groupe placebo correspondant. Dans le groupe filgotinib 100 mg de l'étude d'entretien, la fréquence des infections graves a été de 1,7 %, contre 2,2 % dans le groupe placebo correspondant.**

Dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION LTE) chez des patients ayant participé à l'étude SELECTION, les patients ont reçu filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ou un placebo (N = 133) pendant des durées médianes respectives de 55, 36 et 32 semaines. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION.

La rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » fait notamment état des éléments suivants :

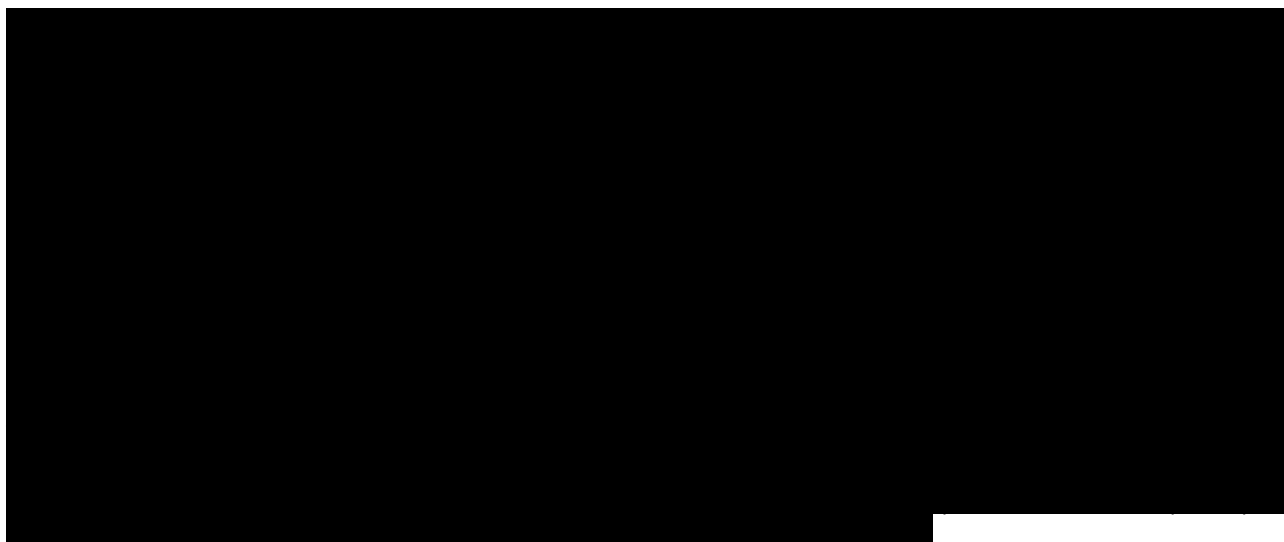
- **risque infectieux** : les risques et les bénéfices du traitement doivent être pris en compte avant d'initier le traitement par le filgotinib chez les patients atteints d'une infection chronique ou récurrente, ayant été exposés à la tuberculose, ayant des antécédents d'infection grave ou opportuniste, ayant résidé ou voyagé dans des régions où la TB ou des mycoses sont endémiques ou atteints d'affections sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections. Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections graves chez les personnes âgées de 75 ans et plus, des précautions doivent être prises lors du traitement de cette population. Des réactivations virales, dont des cas de réactivation de virus herpétiques (par exemple, zona), ont été rapportées dans les études cliniques du filgotinib. ... Le dépistage d'une hépatite virale et la surveillance d'une réactivation doivent être effectués conformément aux recommandations cliniques avant d'initier le traitement par le filgotinib et pendant le traitement. Les patients testés positifs à la fois aux anticorps anti-hépatite C et à l'ARN du virus de l'hépatite C et ceux testés positifs à l'antigène de surface de l'hépatite B ou à l'ADN du virus de l'hépatite B ont été exclus des études cliniques.
- **tumeurs malignes** : le risque de tumeurs malignes est augmenté chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de rectocolite hémorragique. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des tumeurs malignes après une exposition au filgotinib. Des évaluations de sécurité à long terme sont en cours. Des tumeurs malignes ont été observées dans des études cliniques sur le filgotinib. Des cancers de la peau non-mélanomateux ont été rapportés chez des patients traités par le filgotinib.

- **vaccinations** : l'utilisation de vaccins vivants pendant ou immédiatement avant un traitement par le filgotinib n'est pas recommandée.
- **risque cardiovasculaire** : les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de rectocolite hémorragique ont un risque accru de troubles cardiovasculaires. Il convient d'utiliser le filgotinib avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire.
- des cas de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK, y compris le filgotinib. Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque de TVP/EP, tels que l'âge élevé, l'obésité, des antécédents médicaux de TVP/EP ou les patients subissant une intervention chirurgicale et une immobilisation prolongée. »

7.3.5 Autres données de tolérance

Données des études MANTA (et MANTA-Ray)

Lors du développement préclinique du filgotinib, une altération de la spermatogenèse et des effets histopathologiques sur les organes reproducteurs mâles (testicules et épидидyme) dose-dépendant ont été observés avec le filgotinib chez les rats et les chiens à des doses élevées ; tous les cas n'ont pas été réversibles. Compte tenu de ces données et dans l'attente des résultats des études MANTA et MANTA RAY, la Commission de la Transparence a rendu un avis défavorable au remboursement de JYSELECA (filgotinib) en population masculine lors de son évaluation dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs).



[Redacted]

[Redacted]

Traitement initial	Filgotinib		Placebo	
Traitement reçu entre les semaines 13 et 26	Filgotinib Double aveugle N=40	Filgotinib En ouvert N=22	Placebo Double aveugle N=38	Filgotinib en ouvert N=17
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Les résultats complets des études MANTA et MANTA-RAY doivent être déposés à l'EMA Q2 2022 (variation de type 2) en vue d'une éventuelle mise à jour des précautions d'emploi pour JYSELECA.

07.4 Résumé & discussion

JYSELECA (filgotinib) a obtenu une extension d'indication le 15/11/2021 dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. La dose recommandée est de 200 mg en une prise par jour. Pour les patients ne montrant pas de bénéfice au cours des 10 premières semaines de traitement, un traitement d'induction de 12 semaines supplémentaires peut soulager davantage les symptômes. Au-delà de 22 semaines de traitement, sans bénéfice thérapeutique observé, le filgotinib doit être interrompu selon le RCP.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint, le traitement de la RCH active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels et à au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le védolizumab.

L'efficacité et la sécurité du filgotinib (JYSELECA) ont été évaluées dans une étude de phase IIb/III combinée (GS-US-418 3898, dite SELECTION), contrôlée contre placebo, randomisée, double aveugle chez des patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ≥ 2 ; sous-score de rectorragie ≥ 1 ; sous-score de fréquence des selles ≥ 1 ; et sous-score d'évaluation globale du médecin ≥ 2). L'objectif était de démontrer la supériorité du filgotinib par rapport au placebo pour induire une rémission à la semaine 10, et chez les patients répondeurs, le maintien de la rémission jusqu'à 58 semaines. Les patients étaient autorisés à utiliser des doses stables de traitements concomitants pour la RCH, notamment

des aminosalicylates oraux, des corticoïdes oraux (dose équivalente à la prednisone jusqu'à 30 mg/jour) et des immunomodulateurs (azathioprine, 6-MP ou méthotrexate).

L'étude a comporté deux études séparées d'induction d'une durée de 11 semaines chacune (faites dans deux cohortes différentes selon les antécédents de traitement : UC-1 ou cohorte A et UC-2 ou cohorte B). Puis la phase d'entretien (après re-randomisation) a été faite chez les patients répondeurs dans ces deux cohortes à 10 semaines (UC-3) :

- **cohorte A (UC-1 ou patients naïfs de traitement biologique)** : la phase d'induction a concerné 659 patients qui avaient eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux corticoïdes ou aux immunomodulateurs. Les patients ont été randomisés dans l'un des groupes suivants : filgotinib 200 mg/j (N = 245), filgotinib 100 mg/j (N = 277) ou un placebo (N = 137). À l'inclusion, 56 % des patients avaient un sous-score endoscopique de 3 ; 24 % recevaient des corticoïdes oraux uniquement, 23 % des immunomodulateurs uniquement, 7 % des corticoïdes et des immunomodulateurs, et 47 % ne recevaient ni corticoïdes ni immunomodulateurs.
- **cohorte B (UC-2)** : la phase d'induction a concerné 689 patients préalablement traités par un agent biologique et **qui avaient eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou au védolizumab**. Les patients ont été randomisés dans l'un des groupes suivants : filgotinib 200 mg/j (N = 262), filgotinib 100 mg/j (N = 286) ou un placebo (N = 143). **À l'inclusion, 78 % des patients avaient un sous-score endoscopique de 3 ; 85 % n'avaient pas répondu à au moins un inhibiteur du TNF, 52 % n'avaient pas répondu au védolizumab et 43 % n'avaient pas répondu à au moins un inhibiteur du TNF et au védolizumab** ; 36 % recevaient des corticoïdes oraux uniquement, 13 % des immunomodulateurs uniquement, 10 % des corticoïdes et des immunomodulateurs et 41 % ne recevaient ni corticoïdes ni immunomodulateurs.

Le critère d'évaluation principal des deux phases d'induction a été la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 10. La rémission clinique était définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 ou 1 (un sous-score endoscopique de 0 étant défini comme normal ou une maladie inactive et un sous-score de 1 étant défini comme la présence d'un érythème, une diminution de la trame vasculaire et l'absence de fragilité), un sous-score de rectorragie de 0 (absent) et une diminution d'au moins un point du sous-score de fréquence des selles par rapport au score à l'inclusion pour atteindre 0 ou 1. Les principaux critères secondaires d'efficacité comprenaient la rémission du score Mayo, la rémission endoscopique et la rémission histologique à la semaine 10.

La phase d'entretien, d'une durée de 47 semaines, a concerné 558 patients (sur les 1 241 inclus dans les études d'induction) qui ont obtenu une réponse clinique ou une rémission à la semaine 10 avec le filgotinib dans la cohorte A (N = 320) ou B (N = 238). La réponse clinique a été définie comme une diminution du score Mayo de ≥ 3 points et une diminution ≥ 30 % par rapport au score à l'inclusion, accompagnée d'une diminution du sous-score de rectorragie de ≥ 1 point ou d'un sous-score de rectorragie absolu de 0 ou 1. Les patients ont été de nouveau randomisés à la semaine 11 pour recevoir leur dose d'induction de filgotinib ou un placebo jusqu'à la semaine 58. Les patients étaient autorisés à utiliser des doses orales stables d'aminosalicylates ou d'immunomodulateurs ; cependant, une diminution progressive des corticoïdes était requise trois semaines après l'entrée dans cette étude. Le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 58. Les principaux critères secondaires d'efficacité ont été la rémission du score Mayo, le maintien de la rémission clinique, la rémission clinique de 6 mois sans corticoïdes, la rémission endoscopique et la rémission histologique à la semaine 58.

► **Efficacité (dont qualité de vie)**

Résultats à la semaine 10 des études d'induction dans les cohortes A (UC-1) et B (UC-2) :

- la supériorité d'efficacité du filgotinib 100 mg par rapport au placebo n'a pas été établie dans les deux cohortes de patients évalués.
- une proportion plus importante de patients des deux cohortes dans les groupes filgotinib 200 mg ont obtenu une rémission clinique EBS par rapport au placebo. Dans la cohorte B (patients

faisant l'objet de la demande de prise en charge), cette proportion a été de 11,5% dans le groupe filgotinib 200 mg et de 4,2% dans le groupe placebo, soit une différence de **7,2%**, IC₉₅ [1,6 ; 12,8] ; p=0,0103. **Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour les autres critères de jugement de la séquence hiérarchique (proportion de patients atteignant une rémission endoscopique, une rémission histologique, un score endoscopique de 0 ou 1 notamment).**

- une proportion plus importante de patients naïfs de traitement biologique ayant reçu le filgotinib 200 mg a obtenu une rémission du score Mayo, une rémission endoscopique et une rémission histologique par rapport au placebo (cohorte A).

Résultats d'efficacité pour la phase d'entretien (maintien de la rémission, UC-3) :

- une proportion plus importante de patients des groupes filgotinib 200 mg ou filgotinib 100 mg a obtenu une rémission clinique EBS à la semaine 58 par rapport aux patients du groupe placebo.
- **dans le sous-groupe des patients non naïfs de traitement biologique** (patients faisant l'objet de la demande de prise en charge), parmi ceux ayant reçu filgotinib 200 mg pendant la phase d'induction, la proportion de ceux obtenant une rémission EBS à la semaine 58 a été significativement plus élevée chez ceux ayant poursuivi ce traitement (37,2%) que chez ceux ayant reçu un placebo après la semaine 10 (11,2%), soit une différence entre les groupes de **26,0%**, IC₉₅[16,0 ; 35,9] ; p<0,0001.

Les résultats des critères de jugement secondaires évalués par la séquence hiérarchisée (pour contrôler le risque global alpha du fait de la multiplicité des tests) sont en faveur du filgotinib 200 mg en comparaison au placebo à la semaine 58 dans la population FAS. Notamment :

- la proportion de patients atteignant **une rémission EBS et sans corticoïde depuis au moins 6 mois** (patients traités par corticoïdes à l'entrée de la phase d'entretien) a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement (27,2%) que chez ceux ayant reçu un placebo (6,4%), soit une différence entre les groupes de **20,8%**, IC₉₅ [7,7 ; 33,9] ; p=0,0055.
- la proportion de patients atteignant **une rémission EBS à la fois aux semaines 10 et 58** a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement, 18,1% que chez ceux ayant reçu un placebo (5,1%), soit une différence entre les groupes de **13,0%**, IC₉₅ [5,3 ; 20,6] ; p=0,0024.
- la proportion de patients atteignant une **rémission MCS à la semaine 58, selon la définition standard**, a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement 34,7% que chez ceux ayant reçu un placebo 9,2%, soit une différence entre les groupes de **25,5%**, IC₉₅ [16,0 ; 35,0] ; p<0,0001.
- la proportion de patients atteignant **une rémission endoscopique** a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement (15,6%) que chez ceux ayant reçu un placebo (6,1%), soit une différence entre les groupes de **9,5%**, IC₉₅ [1,8 ; 17,1] ; p=0,0157.
- la proportion de patients atteignant **une rémission histologique selon les critères Geboes adaptés** a été significativement plus élevée chez les patients ayant poursuivi ce traitement (38,2%) que chez ceux ayant reçu un placebo (13,3%), soit une différence entre les groupes de **24,9%**, IC₉₅ [14,6 ; 35,2] ; p<0,0001.

Résultats concernant la qualité de vie liée à la santé (QVLS)

Les patients randomisés dans le groupe filgotinib 200 mg ont eu une augmentation du score total et des scores des quatre domaines du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin ([IBDQ] symptômes intestinaux, fonction systémique, fonction émotionnelle et fonction sociale) à la semaine 10 dans UC-1 et UC-2, et à la semaine 58 dans UC-3. Néanmoins, il s'agit de critères secondaires exploratoires. **Aucune conclusion solide ne peut être tirée de ces résultats, donc sur la qualité de vie.**

Autres données d'efficacité issues d'une étude d'extension à long terme

Les patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique ou de rémission à la semaine 10 dans UC-1 ou UC-2 avaient la possibilité de recevoir du filgotinib 200 mg en ouvert dans l'étude SELECTION LTE. Après 12 semaines de traitement supplémentaire par filgotinib 200 mg dans l'étude SELECTION

LTE, la proportion de patients des études UC-1 et UC-2 ayant obtenu une rémission du score Mayo partiel était respectivement de 17,1 % (12/70) et 16,7 % (15/90), et une réponse du score Mayo partiel était obtenue respectivement par 65,7 % (46/70) et 62,2 % (56/90). La rémission du score Mayo partiel était définie comme un score Mayo partiel ≤ 1 et la réponse au score Mayo partiel était définie comme une réduction de ≥ 2 du score Mayo partiel et une réduction d'au moins 30 % par rapport au score à l'inclusion dans l'étude d'induction, avec une diminution concomitante de ≥ 1 du sous-score de rectorragie ou un sous-score de rectorragie absolu de 0 ou 1.

► Tolérance

JYSELECA (filgotinib) a l'AMM en Europe depuis le 24/09/2020 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Pour la période du 24/09/2020 au 23/03/2021, le laboratoire précise que sur 7 661 patients ont reçu le filgotinib dans le cadre du développement clinique, dont 1 345 avec une RCH. Au niveau international, l'exposition cumulée post-commercialisation, jusqu'au 31/03/2021, serait de 648 patients-années en se basant sur les données de ventes et en prenant comme posologie 1 comprimé/j. Jusqu'au 31/03/2021, 50 événements indésirables ont été notifiés, dont 15 graves. Les plus fréquents ($n \geq 10$) ont été des nausées. Il n'y a pas de nouveau signal de pharmacovigilance. Selon le RCP, dans la polyarthrite rhumatoïde, les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). Le profil de tolérance chez les patients atteints de RCH traités par filgotinib est cohérent avec celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Concernant le risque d'infections graves, dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le pourcentage d'incidence des infections graves a été supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Les types d'infections graves rapportés dans les études cliniques de la RCH ont été généralement similaires à ceux rapportés dans les études cliniques de la polyarthrite rhumatoïde dans les groupes ayant reçu le filgotinib en monothérapie. Dans les deux études d'induction contrôlées contre placebo, la fréquence des infections graves a été de 0,6 % dans le groupe filgotinib 200 mg, 1,1 % dans le groupe filgotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée contre placebo, la fréquence des infections graves dans le groupe filgotinib 200 mg a été de 1 %, contre 0 % dans le groupe placebo correspondant. Dans le groupe filgotinib 100 mg de l'étude d'entretien, la fréquence des infections graves a été de 1,7 %, contre 2,2 % dans le groupe placebo correspondant.

Dans l'étude d'extension à long terme (SELECTION LTE) chez des patients ayant participé à l'étude SELECTION, les patients ont reçu filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) ou un placebo (N = 133) pendant des durées médianes respectives de 55, 36 et 32 semaines. Le profil de sécurité du filgotinib a été similaire à celui observé dans les études d'induction et d'entretien SELECTION.

Le filgotinib fait l'objet d'un plan de gestion des risques. Les risques identifiés importants sont des infections graves et opportunistes et le zona. Les risques potentiels importants sont les suivants : embryo-létalité et tératogénicité ; tumeurs ; thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) ; perforation gastro-intestinale ; cancer de la peau non mélanome ; événement cardiovasculaire majeur (MACE) ; hyperlipidémie ; varicelle. L'administration chez le patient atteint d'infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C non traitée, l'effet du filgotinib sur l'efficacité vaccinale et l'administration chez le patient très âgé (>75 ans) sont des informations manquantes importantes.

Sur la base des résultats obtenus chez l'animal, le filgotinib peut avoir un effet nocif sur le fœtus, par conséquent, il est contre-indiqué pendant la grossesse.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une baisse de la fertilité, une altération de la spermatogenèse et des effets histopathologiques sur les organes reproducteurs mâles. L'effet potentiel du filgotinib sur la production de spermatozoïdes et la fertilité masculine chez l'homme a fait l'objet d'une évaluation spécifique dont les résultats, qui semblent rassurants, sont en cours d'évaluation par l'EMA. Le laboratoire fait savoir que les résultats sur le critère principal et les résultats intermédiaires à 26 semaines sur les critères secondaires ont été déposés à l'EMA en juin 2021 conformément aux engagements du laboratoire après l'octroi de l'AMM de JYSELECA dans la polyarthrite rhumatoïde et la procédure d'extension d'indication dans la RCH (en réponse aux questions soulevées par les états membres. **Les données finales et complètes des études**

MANTA seront soumises à l'EMA au cours du deuxième semestre 2022, avec une éventuelle mise à jour du RCP attendue au plus tôt en Janvier 2023.

Discussion

On note que les résultats de la phase d'induction sont méthodologiquement robustes dans la mesure où les analyses statistiques ont été faites de façon indépendante, selon que les patients étaient naïfs ou non de traitement biologique, avec une méthodologie appropriée. Les patients ayant déjà reçu un traitement biologique (cohorte B) ont été inclus à un stade de RCH plus difficile à traiter que ceux naïfs de traitement biologique (cohorte A) : 43,1% d'entre eux étaient en échec à un anti-TNF α et au vedolizumab, et près d'un tiers (30,9%) d'entre eux étaient en échec à au moins trois agents biologiques. La définition des critères de jugement est cliniquement pertinente : la rémission EBS est un critère composite évaluant de manière objective l'efficacité sur les symptômes cliniques et l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie. Pour la phase d'entretien, le maintien d'une rémission endoscopique, histologique et d'une rémission sans traitement corticoïde étaient aussi des critères cliniquement pertinents. La qualité de vie était un critère secondaire exploratoire, par contre.

Cependant, l'interprétation des résultats doit prendre en compte les points suivants :

- concernant les résultats d'efficacité et en comparaison au placebo, il ressort des données de l'étude pivot SELECTION que :
 - o l'efficacité du filgotinib 200 x1/j est démontrée contre placebo, mais avec **une taille d'effet faible à modeste et de pertinence clinique discutable** (cf. EPAR). Les résultats chez les patients non naïfs de traitement biologique sont, pour la phase d'entretien, exploratoires (analyse en sous-groupe) mais cohérent avec ceux de la population globale (regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique).
 - o les données de qualité de vie ne permettent pas de tirer de conclusion solide.
- l'EMA a assorti l'octroi de l'AMM d'une demande d'étude évaluant l'intérêt de la posologie d'entretien à 200 mg/j de filgotinib par rapport à celle de 100 mg/j.
- **les données disponibles ne permettent pas de situer le filgotinib par rapport aux autres médicaments disponibles, que ce soit par rapport au védolizumab (ENTYVIO), ou à un anti-TNF α en 2^{ème} ligne de traitement, ou par rapport au védolizumab (ENTYVIO), au tofacitinib (XELJANZ) et à l'ustékinumab (STELARA) en 3^{ème} ligne de traitement. La comparaison directe avec l'ustékinumab (STELARA) et tofacitinib (XELJANZ) n'était cependant pas faisable compte tenu de leurs développements cliniques concomitants. Le choix du placebo comme contrôle dans l'étude SELECTION est regrettable. Pour la phase d'entretien, la majorité (59,5%) n'avaient pas reçu de traitement biologique, 37,3% seulement avaient reçu au moins un anti-TNF α , 20,5% le védolizumab et 17,3% un anti-TNF α et le védolizumab. L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontrée contre placebo.**
- le profil de tolérance du filgotinib ne semble pas différent dans la rectocolite hémorragique de celui rapporté dans la polyarthrite rhumatoïde. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). Le risque d'infections graves pourrait être plus élevé chez les patients de plus de 75 ans.
- le filgotinib est un inhibiteur de la famille des janus kinases (JAK) comme le tofacitinib (XELXANZ), inhibiteur JAK de 1^{ère} génération. Pour rappel, dans un essai clinique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans ou plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde a été observée en comparaison aux anti-TNF α -. L'essai a également montré une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes, à l'exclusion du cancer cutané non-mélanome (CCNM), en particulier le cancer du poumon et le lymphome avec le tofacitinib en comparaison aux anti-TNF α -. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou anciens fumeurs, les patients ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et ceux ayant d'autres facteurs de risque de cancer, le tofacitinib ne doit être utilisé, que si aucune autre alternative thérapeutique appropriée n'est disponible. Les prescripteurs doivent discuter avec leurs patients des risques associés à l'utilisation de XELJANZ, notamment l'infarctus du

myocarde, le cancer du poumon et le lymphome¹¹. L'EMA n'a pas restreint l'utilisation du filgotinib (JYSELECA) chez ces patients. Une réévaluation des inhibiteurs de JAK est en cours au PRAC (EMA).

- **Chez l'homme, les effets du filgotinib sur la spermatogénèse sont rassurants à 24 semaines ; ceux à 52 semaines ne sont pas encore disponibles. A ce stade, l'EMA n'a pas modifié le RCP et le PGR du filgotinib pour les informations relatives à la spermatogénèse. Mais l'indication AMM octroyée au filgotinib dans la RCH concerne les femmes et les hommes, comme dans la polyarthrite rhumatoïde.**

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de JYSELECA (filgotinib) sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie. **En conséquence, JYSELECA (filgotinib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.**

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande (RCH)

▸ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Rectocolite hémorragique		
SELECTION LTE	Etude de phase III <u>ouverte</u> , internationale, multicentrique, d'extension et de suivi à long terme des patients de l'étude SELECTION, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib dans le traitement de la RCH active modérée à sévère.	Rapport final Q2/Q3 2024
Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin		
MANTA	Etude de phase 2 de tolérance, contrôlée versus placebo , randomisée, double aveugle, visant à évaluer l'effet du filgotinib sur les paramètres du sperme chez les hommes adultes atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin modérées à sévères.	Rapport final Q2 2025

▸ Etudes « en vie réelle »

Registre de patients en France atteints de RCH : ICARE 2 (GETAID) prévu en 2022

ICARE 2 est une étude observationnelle dont l'objectif serait d'évaluer le profil de tolérance des médicaments indiqués dans la RCH, dont les inhibiteurs de JAK, sur une cohorte de patients français notamment. Cette étude serait organisée par le GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif), association regroupant des centres hospitalo-universitaires spécialisés dans le domaine des MICI.

Selon le laboratoire, plusieurs registres de patients atteints de RCH sont en cours de discussion avec différents pays en Europe : l'objectif sera d'évaluer le profil de tolérance du filgotinib (JYSELECA) dans une large cohorte de patients : en Europe UR-CARE ; aux Pays-Bas : ICC/IBDream ; en Espagne : ENEIDA ; au Royaume-Uni : IBDR et en Suisse : SWIBREG.

¹¹ XELJANZ (tofacitinib) : Augmentation du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes avec l'utilisation de Tofacitinib en comparaison aux anti TNF-alpha. RISQUES MEDICAMENTEUX - ANSM - PUBLIÉ LE 13/07/2021.

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladie de Crohn		
DIVERSITY 1	Etude de phase III, randomisée, double aveugle vs placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du filgotinib dans le traitement d'induction et d'entretien de la rémission chez des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère.	Rapport final Q4 2022
DIVERSITY LTE	Etude internationale de phase III, multicentrique, ouverte, d'extension et suivi à long terme, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère.	Rapport final Q4/2025 – Q1/2026
Polyarthrite rhumatoïde		
FINCH 4	Etude internationale de phase III, multicentrique, ouverte, d'extension et suivi à long terme, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère.	Rapport final Q2 2026
DARWIN 3	Étude internationale de phase II, multicentrique, en ouvert, d'extension et suivi à long terme, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib dans le traitement de la PR active modérée à sévère.	Rapport final Q3 2025
GS-EU-417-9046, 9047 et 9048	Trois études post-AMM prospectives, observationnelles, conduites respectivement à partir des registres européens BSRBR, ARTIS et RABBIT. Elles incluraient tous les patients atteints de PR inscrits dans ces registres et ayant débuté un traitement par filgotinib.	Rapport final Q3 2030
GS-EU-417-9050, 9051 et 9052	Méthodologie similaire à celle des études 9046, 9047 et 9048. L'objectif sera d'évaluer l'impact des mesures supplémentaires de minimisation du risque mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques du filgotinib.	Rapport final Q1 2026
GS-EU-417-9049	Enquête post-AMM observationnelle transversale, non interventionnelle, auprès de médecins prescripteurs du filgotinib dans l'objectif d'évaluer leurs connaissances vis-à-vis des risques associés au filgotinib dans le traitement de la PR.	Rapport final Q2 2024
Polyarthrite rhumatoïde ; Rhumatisme psoriasique ; Spondylarthrite ankylosante ; Spondylarthrite axiale non radiographique		
MANTA Ray	Étude de phase 2 contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, visant à évaluer l'effet du filgotinib sur les paramètres du sperme chez les hommes adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active, de rhumatisme psoriasique, de spondylarthrite ankylosante ou de spondylarthrite axiale non radiographique.	Rapport final Q2 2025

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les objectifs du traitement médicamenteux sont, après avoir induit une rémission, le maintien de cette rémission sans corticoïde et l'amélioration de la qualité de vie.

Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon. En 2^{ème} ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF α (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence. En 2^{ème} ligne du traitement chez les patients en échec ou intolérants au traitement conventionnel, ENTYVIO (védolizumab) représente désormais une nouvelle alternative aux anti-TNF α . Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF α au védolizumab : en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du védolizumab ; en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

En 3^{ème} ligne de traitement, les alternatives sont une augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF α , le changement de l'anti-TNF α , voire ajout d'immunosuppresseurs, le vedolizumab (ENTYVIO), un anti-JAK1, -JAK2 et -JAK3 le tofacitinib (XELJANZ) et un inhibiteur

IL-12/23, l'ustékinumab (STELARA). Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou anciens fumeurs, les patients ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou d'autres facteurs de risque de cancer, le tofacitinib ne doit être utilisé, que si aucune autre alternative thérapeutique appropriée n'est disponible¹².

Place de JYSELECA (filgotinib) dans la stratégie thérapeutique de la RCH :

Dans la RCH active modérée à sévère chez des adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, compte tenu de l'absence de donnée clinique permettant de situer l'intérêt thérapeutique du filgotinib (JYSELECA) par rapport :

- d'une part aux anti-TNF α (infliximab, adalimumab et golimumab) et au védolizumab (ENTYVIO),
- d'autre part par rapport à l'ustékinumab (STELARA) et au tofacitinib (XELJANZ),

et, tenant compte de la quantité d'effet modeste établie en comparaison au placebo, et du profil de tolérance du filgotinib,

la Commission considère que le filgotinib (JYSELECA) **est réservé aux femmes adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab.**

Chez les hommes, JYSELECA (filgotinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge de la RCH (comme de la polyarthrite rhumatoïde) active modérée à sévère en raison d'un risque potentiel et possiblement irréversible sur la spermatogenèse non identifié avec les autres anti-JAK. Cet avis est rendu dans l'attente MA des résultats définitifs des études cliniques en cours évaluant l'effet du filgotinib sur la spermatogénèse, soumis à l'EMA.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP. **Notamment le filgotinib est contre-indiqué pendant la grossesse.** (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La RCH est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

► La spécialité JYSELECA (filgotinib) est un médicament à visée symptomatique de la RCH et à visée préventive des récurrences.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du filgotinib (200 mg/j) dans le traitement de la RCH active modérée à sévère est modéré chez la femme compte tenu d'une efficacité en comparaison au placebo modeste et du profil de tolérance.

► Il existe des alternatives en 2^{ème} et en 3^{ème} lignes de traitement (cf. paragraphe 05.)

¹² Selon l'ASNM : « Dans l'essai clinique terminé (A3921133) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) âgés de 50 ans ou plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde a été observée en comparaison aux anti-TNF α . L'essai a également montré une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes, à l'exclusion du cancer cutané non-mélanome (CCNM), en particulier le cancer du poumon et le lymphome avec le tofacitinib en comparaison aux anti-TNF α . Les prescripteurs doivent discuter avec leurs patients des risques associés à l'utilisation de XELJANZ, notamment l'infarctus du myocarde, le cancer du poumon et le lymphome. » (Cf. Lettre aux professionnels de santé, 07/07/2021). Le RCP, actualisé fin 2021, précise que dans la rectocolite hémorragique (RCH), « au cours de l'essai d'extension en cours portant sur la RCH, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sous-jacents. »

► Ce médicament est recommandé chez les femmes adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et la prévalence de la RCH, maladie chronique grave et invalidante dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie;
- du besoin médical déjà partiellement couvert y compris en 3^{ème} ligne du traitement de la RCH,
- de l'absence de réponse au besoin identifié, avec :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité en comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents ;
 - l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact attendu sur le parcours de soins et de vie des patients en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, la colectomie et l'absence de bénéfice supplémentaire en termes de rémission sans corticoïdes,

JYSELECA (filgotinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JYSELECA (filgotinib) est modéré : uniquement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les femmes adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans cette sous-population de l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 35 %

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités :

- chez les femmes dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les femmes adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNF α , et au védolizumab ;
- et, dans l'attente des conclusions de l'EMA sur la toxicité sur la spermatogenèse, chez les hommes.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité méthodologique de l'étude SELECTION (contrôlée, randomisée, double-aveugle, choix pertinents des critères de jugement, évaluation indépendante des patients selon qu'ils soient naïfs ou non de traitement biologique pour la phase d'induction), mais sachant que le choix du placebo est regrettable en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique, et que l'évaluation de l'efficacité du maintien de la rémission a été faite dans une population hétérogène regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique ;

- de la démonstration de supériorité du filgotinib à la posologie de 200 mg/j par rapport au placebo, mais avec une quantité d'effet au mieux modeste, notamment en termes de rémission clinique, tant à la phase d'induction qu'à la phase d'entretien ;
- de l'absence de démonstration d'un effet robuste sur la qualité de vie, et sur le recours à la colectomie ;
- de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNF α chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs d'anti-TNF α , et versus le védolizumab (ENTYVIO), alors que ces comparaisons étaient possibles,
- du besoin médical déjà partiellement couvert,
- du profil de tolérance du filgotinib,

la Commission de la transparence considère que JYSELECA (filgotinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la rectocolite hémorragique chez la femme adulte.

09.3 Population cible

La population cible de JYSELECA (filgotinib) correspond selon l'indication AMM aux adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique. La population cible de JYSELECA (filgotinib) dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des femmes adultes atteintes de RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab (ENTYVIO).

Estimation

- Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence de la RCH n'a été retrouvée. Aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF α .
- Selon l'avis CT d'ENTYVIO (védolizumab) du 07/01/2015, la population cible de STELARA (ustekinumab) dans la RCH active modérée à sévère chez les patients en échec au traitement conventionnel et au traitement biologique (anti-TNF α et védolizumab) serait inférieure à 10 000 patients. Celle des patients en échec des immunosuppresseurs, corticoïdes, des anti-TNF α et du védolizumab est moindre et serait de l'ordre de 5 000 patients.
- En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans la RCH est stable, le nombre de patients concerné en 3^{ème} ligne de traitement peut être approché par les données de population rejointe des bases de données de l'Assurance Maladie comme le nombre de patients en Affection Longue Durée, ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » laquelle recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017 et dont l'incidence est de 17 270 patients par an. Par ailleurs, la croissance moyenne de la prévalence entre 2013 et 2017 a été de 4% et celle de l'incidence de 7,3%. En France, la RCH représente environ 40% des MICI ; aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF α ¹³¹⁴.

Conclusion : la population cible de JYSELECA (filgotinib) dans la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes en échec au traitement conventionnel et/ou au traitement biologique (anti-TNF α et védolizumab) serait inférieure à 10 000 patients. Celle des patients en échec des immunosuppresseurs, corticoïdes, et des médicaments biologiques (anti-TNF α ou védolizumab) serait moindre, de l'ordre de 5 000 patients.

Par ailleurs, une proportion de patients en échec à un anti-TNF α bénéficiera de diverses stratégies, actuellement mises en place en pratique clinique courante, d'optimisation de leurs traitements anti-

¹³ Avis de la Commission de la Transparence de STELARA du 22/07/2020.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de XELJANZ du 20/03/2019

TNF α : augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNF α) et certains patients seront orientés vers la chirurgie. D'autres patients recevront en alternative le védolizumab (ENTYVIO). Les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser ces proportions. Enfin la maladie concerne les deux sexes en proportion similaire.

Au total, la population dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des femmes adultes atteintes de RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab (ENTYVIO), soit au maximum 2 500 femmes adultes.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 17/11/2021 Date d'examen : 06/04/2021 Date d'adoption : 20/04/2022 Date d'audition : 01/06/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : Association François Aupetit (afa Crohn RCH France)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	JYSELECA 100 mg, comprimés pelliculés B/1 flacon de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 302 152 1 0) B/3 flacons de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 550 765 3 7) JYSELECA 200 mg, comprimés pelliculés B/1 flacon de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 302 152 2 7) B/3 flacons de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 550 765 4 4)
Demandeur	GALAPAGOS SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 24/09/2020 (procédure centralisée) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Extension d'indication du 15/11/2021 dans le traitement de la rectocolite hémorragique. Engagement pris par le laboratoire. L'AMM est associée à un plan de gestion des risques (PGR) comprenant notamment : - les études d'extension à long terme dans la polyarthrite rhumatoïde DARWIN 3 et FINCH 4 ; - les résultats des études MANTA et MANTA RAY évaluant les effets du filgotinib sur la fonction testiculaire et la spermatogénèse.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : RHUMATOLOGIE, HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE, MEDECINE INTERNE Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : RHUMATOLOGIE, HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE, MEDECINE INTERNE Médicament d'exception (traitement de la polyarthrite rhumatoïde)
Code ATC	L04AA45 (immunosuppresseur, inhibiteur de la famille des JAK)

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ANNEXE – définitions des critères d'évaluation de l'efficacité et de qualité de vie

➤ Rémission et réponse clinique

Les critères de rémission et de réponse clinique utilisés dans l'étude SELECTION utilisent tous le score Mayo dont la définition et le système de point est rappelé ci-dessous.

Score Mayo - index de sévérité de la RCH

Critères	Points
Observation endoscopique	- observation normale ou maladie inactive : 0 - colite légère (érythème, liseré vasculaire diminué) : 1 - colite modérée (érythème visible, érosion, liseré vasculaire absent) : 2 - colite sévère (ulcérations, saignements spontanés) : 3
Saignement rectal	- absence de sang dans les selles : 0 - traces de sang dans les selles dans moins de 50% des cas : 1 - sang dans les selles évident la plupart du temps : 2 - saignement en dehors des selles : 3
Fréquence des selles par jour	- Normal : 0 - 1 à 2 selles de plus que la normale : 1 - 3-4 selles de plus que la normale : 2 - > 5 selles de plus que la normale : 3
Évaluation globale du médecin	- normal : 0 - maladie légère : 1 - maladie modérée : 2 - maladie sévère : 3

Sur la base de ce score, plusieurs définitions de la rémission/réponse clinique sont utilisés dans l'étude SELECTION et sont résumés dans le tableau ci-dessous selon les conditions nécessaires pour que le patient soit considéré en rémission.

Conditions nécessaires pour l'atteinte des différentes définitions de la rémission/réponse clinique dans l'étude SELECTION

Critères	Rémission EBS	Rémission MCS (définition standard)	Rémission MCS (définition alternative)	Réponse MCS
Score endoscopique	0 ou 1	≤1	0 ou 1	Non évalué
Score de saignement rectal	0	≤1	0	Diminution ≥1 point ET valeur de 0 ou 1
Score de fréquence des selles par jour	Diminution ≥1 point ET valeur de 0 ou 1	≤1	0	Non évalué
Score d'évaluation globale du médecin	Non évalué	≤1	0	Non évalué
Score MCS total	Non évalué	≤2	≤1	Diminution ≥3 points ET d'au moins 30%

➤ Rémission et réponse endoscopique

Les définitions de la rémission et de la réponse endoscopique dépendaient également du score Mayo et étaient :

- Rémission endoscopique : Score endoscopique = 0
- Réponse endoscopique (aussi appelé amélioration endoscopique) : Score endoscopique = 0 ou 1.

➤ Rémission histologique

La rémission histologique s'appuyait sur les critères d'évaluation de Geboes. Ceux-ci, ainsi que les conditions nécessaires pour être considéré en rémission histologique, sont présentés dans le tableau ci-dessous. A noter que toutes les conditions sur chacun des critères devaient être remplies pour atteindre la rémission.

Critères de Geboes pour l'évaluation histologique de la RCH et conditions nécessaires pour l'atteinte de la rémission histologique dans l'étude SELECTION

Critères	Définitions	Définition de la rémission selon les critères Geboes adaptés
Grade 0 : Modifications architecturales	0.0 Aucune anomalie 0.1 Anomalies légères 0.2 Anomalies légères/modérées diffuses ou multifocales 0.3 Anomalies sévères diffuses ou multifocales	0.0 à 0.3
Grade 1 : Infiltrats inflammatoires chroniques	1.0 Pas d'augmentation 1.1 Augmentation légère mais sans équivoque 1.2 Augmentation modérée 1.3 Augmentation marquée	≤ 1.1

Grade 2A : Présence d'éosinophiles dans la <i>lamina propria</i>	2A.0 Aucune augmentation 2A.1 Augmentation légère mais sans équivoque 2A.2 Augmentation modérée 2A.3 Augmentation marquée	2A.0 à 2A.3
Grade 2B : Présence de neutrophiles dans la <i>lamina propria</i>	2B.0 Aucun 2B.1 Augmentation légère mais sans équivoque 2B.2 Augmentation modérée 2B.3 Augmentation marquée	2B.0
Grade 3 : Présence de neutrophiles dans l'épithélium	3.0 Aucun 3.1 <5% des cryptes impliquées 3.2 <50% des cryptes impliquées 3.3 >50% des cryptes impliquées	3.0
Grade 4 : Destruction des cryptes	4.0 Aucune 4.1 Probable – excès local de neutrophiles dans une partie de la crypte 4.2 Probable – Atténuation marquée 4.3 Destruction de crypte sans équivoque	4.0
Grade 5 : Erosions et ulcérations	5.0 Pas d'érosion, ni d'ulcération, ni de granulation des tissus 5.1 Récupération de l'épithélium + inflammation adjacente 5.2 Erosion probable – lésé focal 5.3 Erosion sans équivoque 5.4 Ulcère ou granulation des tissus	5.0

➤ **Questionnaire IBDQ^{i,ii,iii}**

L'*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) est un questionnaire spécifique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Il est composé de 32 questions réparties dans 4 domaines :

- les symptômes intestinaux (10 questions),
- les symptômes systémiques, incluant les troubles du sommeil et la fatigue (5 questions),
- le fonctionnement émotionnel, évaluant notamment la dépression, l'agressivité ou l'irritabilité (12 questions),
- le fonctionnement social, évaluant la capacité à participer à des activités sociales et à travailler (5 questions).

Chaque question est évaluée à l'aide d'une échelle de Likert à 7 niveaux (1 indiquant les symptômes les plus forts/fréquents et 7 les plus faibles/rares) visant à mesurer la sévérité et la fréquence de chaque symptôme au cours des 2 dernières semaines. Une augmentation du score total IBDQ ou du score de l'un des domaines objective donc une amélioration de la qualité de vie. Il a été considéré dans la littérature qu'une augmentation de ≥ 16 points du score total IBDQ correspondait à une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie.

➤ **Questionnaire EQ-5D^{iv,v,vi,vii}**

L'EQ-5D (EuroQoL Group) est un questionnaire de qualité de vie général comprenant 5 questions évaluant les dimensions suivantes : la mobilité, la capacité à se laver et s'habiller, les activités quotidiennes, la gêne et la douleur ainsi que l'anxiété. Il peut être rempli par le patient en quelques minutes. Chaque dimension a trois niveaux de réponse : aucune difficulté (codé 1), quelques difficultés (codé 2) et difficultés majeures (codé 3), ce qui définit 243 états de santé possibles, auxquels on peut ajouter les états inconscient et mort, pour un total de 245 états. Ainsi, les états de santé vont de « 11111 » (aucune difficulté sur l'ensemble des dimensions) à « 33333 » : difficultés majeures sur l'ensemble des dimensions.

Il est considéré que la variation minimale cliniquement pertinente sur le score total en prenant en compte les 5 dimensions (score compris entre 0 et 1) est de 0,05 point.

L'EQ-5D est complété par une échelle visuelle analogique (EVA) permettant au patient d'évaluer sa qualité de vie générale sur une échelle de 1 à 100. Les variations de ± 7 points (DMI) sur l'EVA constituent le seuil de pertinence clinique.

➤ **Questionnaire SF-36^{viii,ix}**

Il s'agit d'un questionnaire générique sur la qualité de vie de 36 questions évaluant la santé physique et mentale d'un individu sur 8 dimensions (activités physiques, activités sociales, résistance morale, physique et émotionnelle pour accomplir les tâches quotidiennes, douleur physique, santé mentale générale, vitalité, perception de l'état de santé en général).

Les 8 dimensions du SF-36 peuvent être regroupées en 2 scores synthétiques : un score physique (*Physical Component Score*, PCS) regroupant les 8 dimensions selon une pondération qui favorise la composante physique, et le score mental (*Mental Component Score*, MCS) résumant la part mentale des scores sur les 8 dimensions.

Le système de cotation recommandé pour la SF-36 est un système pondéré de Likert pour chaque item. Les items dans les sous-échelles sont totalisés afin d'obtenir un score sommaire pour chaque sous-échelle ou dimension. Chacun des 8 scores sommaires est linéairement transformé sur une échelle de 0 (mauvaise qualité de vie) à 100 (bonne qualité de vie) pour obtenir un score pour chaque sous-échelle.

Il est considéré que la variation minimale cliniquement pertinente est de 2,5 points pour le score total incluant le PCS et le MCS ou une variation de 5 points pour chaque domaine pris individuellement.

➤ **Questionnaire WPAI***

Questionnaire évaluant les conséquences de la maladie sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités. Cet instrument est basé sur six questions. Les réponses permettent d'évaluer en nombre d'heures sur la semaine écoulée : l'absentéisme, le présentéisme, la baisse totale de la productivité, et la baisse des activités quotidiennes secondairement à la maladie. Les résultats sont multipliés par 100, exprimés en pourcentage de temps perdu.

-
- i Chen XL, Zhong LH, Wen Y, et al. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15(1):177.
- ii Achleitner U, Coenen M, Colombel JF, et al. Identification of areas of functioning and disability addressed in inflammatory bowel disease-specific patient reported outcome measures. *J Crohns Colitis* 2012;6:507–17
- iii Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:261–9.
- iv Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ* 2013;14(1):57-66.
- v Linde L, Sørensen J, Ostergaard M, et al. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, 15D, EQ-5D. *J Rheumatol* 2008;35(8):1528-1537.
- vi Strand V, Boers M, Idzerda L, et al. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10. *J Rheumatol* 2011;38(8):1720-1727.
- vii Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
- viii Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-483.
- ix Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, et al. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int.* 2016;36(5):685-695.
- x Tang K, Beaton DE, Boonen A, et al. Measures of work disability and productivity: Rheumatoid Arthritis Specific Work Productivity Survey (WPS-RA), Workplace Activity Limitations Scale (WALS), Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis (RA-WIS), Work Limitations Questionnaire (WLQ), and Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 Suppl 11:S337-S349.