

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****filgotinib
JYSELECA 100 et 200 mg,
comprimé pelliculé
Inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 1er février 2023**

- Polyarthrite rhumatoïde ; rectocolite hémorragique
- Adultes (inscription chez l'homme)
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez l'homme :

- dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les 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), comme chez la femme.
- uniquement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les 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, comme chez la femme.

Cet avis pourra être reconsidéré lorsque la Commission de la transparence aura rendu ses conclusions sur la réévaluation qu'elle a entreprise de la classe des médicaments anti-JAK, dont fait partie le filgotinib (JYSELECA), et après décision de la Commission européenne portant modification des AMM des anti-JAK sur la base des **recommandations du PRAC¹ publiées le 13/01/2023**.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'homme.

¹ PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités JYSELECA 100 mg, comprimé pelliculé et JYSELECA 200 mg, comprimé pelliculé chez l'homme dans ses deux indications validées par l'AMM, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la rectocolite hémorragique (RCH).

Pour rappel, dans ses avis du 10/03/2021² (PR) et du 01/06/2022³ (RCH), la Commission avait estimé que ces spécialités avaient chez les hommes un service médical rendu (SMR) insuffisant au motif que « JYSELECA (filgotinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge de la PR 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 des études cliniques en cours évaluant l'effet du filgotinib sur la spermatogénèse. » **La demande du laboratoire s'appuie sur les résultats des études évaluant la possible toxicité du filgotinib sur la spermatogenèse, pris en compte par l'EMA.**

Depuis le dépôt de cette demande par le laboratoire GALAPAGOS mi-octobre 2022, de nouvelles données cliniques de pharmacovigilance concernant certains anti-JAK, dont le filgotinib, sont disponibles : le PRAC⁵ vient début 2023⁶ de préciser ses recommandations sur l'utilisation des inhibiteurs de JAK pour minimiser les risques d'effets secondaires graves, notamment en recourant à de plus faibles dosages.

Pour rappel, après que des données cliniques aient montré un surrisque de maladie cardiovasculaire, de cancer et de décès chez des patients traités par XELXANZ (tofacitinib, Pfizer), et un surrisque cardiovasculaire avec OLUMIANT (baricitinib, Lilly), le PRAC a débuté en février 2022 un examen des inhibiteurs de JAK. En novembre 2022⁷, le PRAC a confirmé des risques accrus chez certains patients, et le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a préconisé de limiter l'usage de ces médicaments, notamment chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.

Dans la mise à jour de ses recommandations de janvier 2023, le PRAC :

- ➔ préconise d'utiliser une dose plus faible d'OLUMIANT chez les patients ayant un risque plus élevé de caillots sanguins, d'affections cardiovasculaires et de cancer, conformément aux recommandations posologiques pour les autres inhibiteurs de JAK à savoir CIBINQO (abrocitinib, Pfizer), JYSELECA (filgotinib, Galapagos/Gilead) et RINVOQ (upadacitinib, AbbVie) ;
- ➔ réitère sa recommandation de n'utiliser les anti-JAK que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, ceux ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, les patients à risque accru de cancer, et les fumeurs, actuels ou anciens ;
- ➔ préconise d'utiliser ces médicaments « avec prudence » chez les patients ayant des facteurs de risque d'autres thrombo-embolies veineuses. En cas d'utilisation chez ces patients, une dose

² Avis rendu pour JYSELECA (filgotinib) dans la polyarthrite rhumatoïde, 10/03/2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242562/fr/jyseleca-filgotinib

³ Avis rendu pour JYSELECA (filgotinib) dans la rectocolite hémorragique, 01/06/2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3343855/fr/jyseleca-filgotinib-rectocolite-hemorragique

⁴ La Commission a par ailleurs considéré que, chez les femmes adultes le SMR par JYSELECA (filgotinib) 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) (ASMR V) ; et modéré uniquement chez les femmes 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 et au vedolizumab (ASMR V).

⁵ PRAC : comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>

⁷ EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. 11 November 2022 EMA/860610/2022 Rev.1

plus faible peut être recommandée, en fonction du médicament, de l'indication et du facteur de risque ;

- invite les professionnels de santé à discuter des risques associés à l'utilisation de ces médicaments avec leurs patients, et de procéder à des examens réguliers de la peau des personnes concernées pour vérifier l'absence de cancer ;
- recommande que les mesures de sécurité doivent s'appliquer à toutes les indications homologuées des anti-JAK dans les troubles inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique ou arthrite juvénile, spondylarthrite axiale, rectocolite hémorragique, dermatite atopique et pelade).

Les AMM (RCP) seront mises à jour pour intégrer ces avertissements et recommandations.

La Commission de la Transparence a prévu de réévaluer en 2023 les médicaments anti-JAK dans leurs différentes indications, après publication des décisions de la Commission européenne modifiant les AMM des anti-JAK consécutivement à la réévaluation de ces médicaments par l'EMA⁸. Par conséquent, le présent avis n'est rendu que sur la base des nouvelles données disponibles chez l'homme en rapport avec l'évaluation de l'effet du filgotinib (JYSELECA) sur la spermatogenèse et la fertilité et pourra être reconsidéré lorsque la Commission de la Transparence aura rendu ses conclusions sur la réévaluation des anti-JAK.

2. 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. »

3. Posologie

Cf. RCP. **Consécutivement à la réévaluation du PRAC, des rectificatifs AMM sont attendus pour préciser notamment la posologie du filgotinib désormais recommandée chez les patients à risque de complications.** (Cf. Contexte).

4. Comparateurs cliniquement pertinents

4.1 Polyarthrite rhumatoïde

Ce sont les mêmes que ceux identifiés chez la femme dans l'avis précédent (cf. avis de la Commission de la Transparence de JYSELECA 100 et 200 mg, comprimés pelliculés du 10 mars 2021).

⁸ JAKAVI (ruxolitinib, Novartis) et INREBIC (fédratinib, Bristol-Myers Squibb, BMS) dans le traitement des myélofibroses et OLUMIANT chez les patients hospitalisés malades du Covid-19 ne sont pas concernés par la réévaluation européenne en cours.

4.2 Rectocolite hémorragique

Ce sont ceux identifiés chez la femme dans l'avis précédent (cf. avis de la Commission de la Transparence de JYSELECA 100 et 200 mg, comprimés pelliculés du 1 juin 2022), ainsi qu'une nouvelle alternative médicamenteuse : RINVOQ (upadacitinib), cf. avis du 4 janvier 2023.

5. Résultats des études cliniques évaluant la toxicité du filgotinib sur la spermatogénèse chez l'homme

Méthodologie des études cliniques MANTA (GS-US-418-4279) et MANTA-RAY (GLPG0634 CL 227)

Il s'agit d'études cliniques de phase II, comparatives versus placebo, en double aveugle, ayant pour objectif d'évaluer l'effet du filgotinib à la dose de 200 mg sur la fonction testiculaire, incluant les paramètres spermatiques, chez des hommes adultes atteints de diverses pathologies inflammatoires chroniques dont les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI : rectocolite hémorragique et maladie de Crohn pour MANTA) et les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique pour MANTA-RAY).

Ces études visent à caractériser un potentiel risque sur la spermatogénèse identifié au cours du développement préclinique du filgotinib, par des études de toxicité à doses répétées sur différentes espèces animales (rat, souris et chiens), uniquement à des expositions supra-thérapeutiques par rapport à la dose recommandée de 200 mg, une fois par jour. La méthodologie de ces études a été établie selon le guide de la FDA spécifiquement développé pour évaluer ce type de toxicité. Dans son dernier avis, la Commission rapporte que « ... 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 étaient en cours d'évaluation par l'EMA. Le laboratoire indique 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. »

Résultats disponibles (études toujours en cours)

Il convient de souligner, que bien que conformément au protocole, les phases d'extension (LTE) et les phases de contrôle des études MANTA et MANTA-RAY soient toujours en cours, des résultats sont disponibles pour l'ensemble des critères d'évaluation principaux et secondaires des études. De plus, des données complètes de réversibilité sont disponibles pour l'ensemble des sujets ayant eu une diminution de la spermatogénèse et ayant été suivis dans les phases de contrôle dédiées. Il est admis par les autorités que tout résultat complémentaire provenant des études LTE et des phases de contrôle n'apportera pas d'information supplémentaire pertinente pouvant remettre en question les conclusions émises quant à la sécurité de l'utilisation du filgotinib chez les patients adultes de sexe masculin (cf. rapport du CHMP du 29/09/2022). **Conformément aux engagements, les rapports finaux des études MANTA et MANTA-RAY seront soumis aux autorités au deuxième trimestre 2025.**

→ Résultats (rapport du CHMP du 29/09/2022)

« Pharmacologie clinique :

- les concentrations plasmatiques du filgotinib et de son métabolite GS-829845 dans les études MANTA-RAY et MANTA étaient comparables à celles des précédentes études de phase III pour les sujets atteints de PR et de la précédente étude de phase 2b/3 pour les sujets atteints de RCH. Les analyses de pharmacocinétique ont été réalisées à l'aide de méthodes précédemment validées, et la validation au sein de l'étude a indiqué une performance acceptable pour l'analyse des échantillons des deux études, comme déjà soumis dans le cadre de l'EMA/H/C/005113/MEA/007.

Sécurité clinique :

- un total de 240 sujets a été évalué. **Le critère d'évaluation principal était la proportion de sujets ayant une diminution ≥ 50 % de la concentration du sperme en spermatozoïdes à la semaine 13 par rapport à l'inclusion.** Huit (6,7 %) des 120 sujets du groupe filgotinib et 10 (8,3 %) des 120 sujets du groupe placebo ont eu un événement correspondant au critère de jugement principal. La différence entre les groupes sur ce critère (filgotinib – placebo) a été de -1,7 % ($IC_{95\%} = [-9,3 ; 5,8]$). De plus, aucun sujet du groupe filgotinib n'a eu de diminution ≥ 50 % de la motilité totale des spermatozoïdes ou de la morphologie des spermatozoïdes (% normal) à la semaine 13 par rapport à l'inclusion. Le seul sujet ayant eu de telles réductions de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes appartenait au groupe placebo.
- Après la semaine 13 et jusqu'à la semaine 26, 8 séquences de traitement différentes étaient envisagées selon la réponse au traitement et la variation des paramètres du sperme : 4 dans l'étude MANTA et 4 dans l'étude MANTA-RAY. Les données des 8 séquences de traitement n'ont pas mis en évidence de différences cliniquement pertinentes dans la proportion de sujets ayant une diminution ≥ 50 % de la concentration du sperme en spermatozoïdes ou une modification de l'un des 5 paramètres du sperme évalués, entre la semaine 26 et l'inclusion. De plus, les données n'ont pas montré de changements pertinents dans les taux hormonaux, les variations observées étant faibles et semblant être le résultat de fluctuations aléatoires au cours des visites, revenant généralement à des valeurs comprises dans la plage de référence normale.
- Dans l'ensemble des études, les schémas de réversibilité ont été similaires pour les sujets des différents groupes/séquences de traitement. La réversibilité a été observée chez tous les sujets, à l'exception de 3 (1 du groupe filgotinib, 1 du groupe FIL-OL [Répondeurs] et 1 du groupe FIL-SOC [Non-répondeurs]) qui ont eu une diminution ≥ 50 % des paramètres spermatiques à la semaine 13 ou à la semaine 26/ semaine 13 en ouvert et qui sont entrés dans la phase d'observation de 52 semaines. »

Le CHMP a considéré que les données soumises ne mettaient en évidence aucun signal d'altération de la fonction testiculaire, définie comme une diminution ≥ 50 % de la concentration du sperme en spermatozoïdes à la semaine 13 par rapport à l'inclusion, chez les patients adultes de sexe masculin atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques ou de maladies inflammatoires de l'intestin, après traitement par filgotinib.

Sur la base de ces résultats, le RCP et le PGR de JYSELECA ont été modifiés comme suit :

- suppression de la précaution d'emploi concernant l'utilisation du filgotinib chez les patients de sexe masculin et les mentions d'un impact potentiel du filgotinib sur la spermatogenèse et la fertilité (sections 4.4 et 4.6 du RCP) ;
- suppression de la mention du « risque important potentiel d'altération de la spermatogenèse, entraînant une réduction possible de la fertilité masculine » ainsi que les activités de pharmacovigilance associées dans le PGR.

- Suppression de la mention « effet potentiel sur la fertilité masculine » des mesures additionnelles de réduction du risque et des documents associés (brochure destinée aux professionnels de santé et carte alerte patient).

Récapitulatif des modifications apportées au RCP de JYSELECA après évaluation des études MANTA et MANTA-RAY par les autorités d'enregistrement :

Ancien RCP	Nouveau RCP (sept 22)
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Fertilité</p> <p>Les études effectuées 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 (voir rubrique 5.3). L'effet potentiel du filgotinib sur la production de spermatozoïdes et la fertilité masculine chez l'homme est actuellement inconnu. La réversibilité de ces effets potentiels est inconnue. Le risque potentiel de baisse de la fertilité ou d'infertilité doit être abordé avec les patients de sexe masculin avant d'initier le traitement.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Fertilité</p> <p>Les études effectuées 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 (voir rubrique 5.3). L'effet potentiel du filgotinib sur la production de spermatozoïdes et la fertilité masculine chez l'homme est actuellement inconnu. La réversibilité de ces effets potentiels est inconnue. Le risque potentiel de baisse de la fertilité ou d'infertilité doit être abordé avec les patients de sexe masculin avant d'initier le traitement.</p>
<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Fertilité</p> <p>Les études effectuées 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 (voir rubrique 5.3). L'effet potentiel du filgotinib sur la production de spermatozoïdes et la fertilité masculine chez l'homme est actuellement inconnu. La réversibilité de ces effets potentiels est inconnue (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité chez les femelles.</p>	<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Fertilité</p> <p>Les études effectuées 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 (voir rubrique 5.3). L'effet potentiel du filgotinib sur la production de spermatozoïdes et la fertilité masculine chez l'homme est actuellement inconnu. La réversibilité de ces effets potentiels est inconnue (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les données provenant de deux études spécifiques de phase 2 (MANTA et MANTA-RAY, n=240) visant à évaluer l'innocuité testiculaire chez les hommes souffrant de maladie arthritiques inflammatoires et de maladies inflammatoires de l'intestin n'ont pas révélé de différence entre les groupes de traitements, pour la proportion de patients présentant une diminution d'au moins 50% des paramètres spermatiques, par rapport à l'inclusion, à la semaine 13 (critère principal combiné : filgotinib 6,7%, placebo 8,3%) et à la semaine 26.</p> <p>En outre, les données n'ont pas montré de variations significatives des taux d'hormones sexuelles ni de variation par rapport à l'inclusion des paramètres spermatiques parmi les groupes de traitement. Globalement, ces données cliniques ne suggéraient pas d'effets liés au filgotinib sur la fonction testiculaire.</p> <p>Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité chez les femelles.</p>

Les résultats des études MANTA et MANTA-RAY ont été ajoutés au RCP en section 4.6 **comme suit** :

- **Fertilité** : les études effectuées 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 (voir rubrique Sécurité préclinique). **Les données provenant de deux études**

spécifiques de phase II (MANTA et MANTA RAY, N = 240) visant à évaluer l'innocuité testiculaire chez les hommes souffrant de maladies de l'arthritiques inflammatoires et de maladies inflammatoires de l'intestin n'ont pas révélé de différence, entre les groupes de traitement, pour la proportion de patients présentant une diminution d'au moins 50 % des paramètres spermatiques par rapport à l'inclusion, à la semaine 13 (critère principal combiné : filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) et à la semaine 26. En outre, les données n'ont pas montré de variations significatives des taux d'hormones sexuelles ni de variation par rapport à l'inclusion des paramètres spermatiques parmi les groupes de traitement. Globalement, ces données cliniques ne suggéraient pas d'effets liés au filgotinib sur la fonction testiculaire. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité chez les femelles.

Les autres informations de cette rubrique ne sont pas modifiées :

- **Femmes en âge de procréer/Contraception.** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le filgotinib et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement.
- **Grossesse.** Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du filgotinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. 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 (voir rubrique Contre-indications).
- **Allaitement.** On ignore si le filgotinib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Par conséquent, JYSELECA ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

La nouvelle version du PGR est la suivante :

Tableau : PGR (version 5.0 du 26/09/2022)

Risques importants identifiés	Infections opportunistes et graves
	Zona
Risques importants potentiels	Embryo-létalité et tératogénicité
	Tumeurs
	Événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)
	Perforation gastro-intestinale
	Cancer cutané (hors mélanome)
	Événement cardiovasculaire majeur (MACE)
	Hyperlipidémie
Informations manquantes	Utilisation chez le patient présentant des signes d'infection chronique non traitée par le virus de l'hépatite B ou C
	Effet sur l'efficacité des vaccins
	Utilisation chez le patient très âgé (>75 ans)

6. Conclusions de la Commission

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

6.1 Service Médical Rendu

6.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

- La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- La spécialité JYSELECA (filgotinib) est un traitement de fond à visée symptomatique. Le filgotinib a aussi démontré son efficacité en termes de prévention des dommages articulaires. Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur le risque infectieux identifié et les risques potentiels cardiovasculaires, thromboemboliques et carcinogènes.
- Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne ou plus (après échec d'un ou plusieurs traitements de fond). La Commission conseille néanmoins que JYSELECA (filgotinib) soit utilisé de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (à savoir après l'échec d'au moins une biothérapie).
- **Intérêt de santé publique** : chez l'homme, JYSELECA (filgotinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, comme chez la femme.

La Commission considère que le service médical rendu par JYSELECA (filgotinib) est important dans l'indication de l'AMM chez l'homme.

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 dans l'indication et aux posologies de l'AMM chez l'homme comme chez la femme.

Cet avis pourra être reconsidéré après réévaluation des médicaments de la classe anti-JAK par la Commission de la transparence, une fois terminée la procédure de réévaluation européenne en cours, débutée en 2022 par le PRAC.

- **Taux de remboursement proposé : 65 %**

6.1.2 Rectocolite hémorragique

- 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 récives.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du filgotinib à la **posologie de 200 mg/j** dans le traitement de la RCH active modérée à sévère est modéré chez l'homme 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.
- Ce médicament est recommandé chez les hommes 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** : chez l'homme JYSELECA (filgotinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, comme chez la femme.

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 hommes 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 chez l'homme comme chez la femme ;
- 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 dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez l'homme qui a 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, comme chez la femme.

Cet avis pourra être reconsidéré après réévaluation des médicaments de la classe anti-JAK par la Commission de la transparence, une fois terminée la procédure de réévaluation européenne en cours, débutée en 2022 par le PRAC.

→ **Taux de remboursement proposé : 35 %**

6.2 Amélioration du Service Médical Rendu

L'appréciation de l'ASMR chez l'homme est identique à celle faite chez la femme :

6.2.1 Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Prenant en compte :

- la non-infériorité de JYSELECA (filgotinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} ligne de traitement, c'est-à-dire après échec du MTX, sur l'obtention d'une faible activité de la maladie (score DAS28 \leq 3,2),
- l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} ligne (notamment les autres anti-TNF, 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,

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

polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

6.2.2 Dans le traitement de la rectocolite hémorragique

Compte tenu :

- de la qualité méthodologique de l'étude SELECTION (comparative, 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.

6.3 Population cible

6.3.1 Polyarthrite rhumatoïde

Compte tenu de l'estimation de la population cible de JYSELECA chez la femme faite précédemment, considérant que **la polyarthrite rhumatoïde est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme**, et sachant qu'aucune nouvelle donnée épidémiologique ne permet de remettre en cause l'estimation réalisée, en partant des mêmes hypothèses, il peut être estimé que 80 942 hommes sont atteints de PR en France, et un maximum de 8 742 hommes échappent au traitement par MTX. Ainsi, la population d'hommes adultes ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond et susceptible d'être traitée par JYSELECA (filgotinib) en 2^{ème} intention en France est au maximum de 8 742 hommes. **La population cible de JYSELECA (filgotinib) en France peut être estimée au maximum à 30 597 patients.**

6.3.2 Rectocolite hémorragique

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-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. La maladie concerne les deux sexes en proportion similaire. **La population dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des hommes et femmes adultes atteints 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 5 000 adultes.**

7. Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 18 octobre 2022 Date d'examen et d'adoption : 1er février 2023
Présentations concernées	JYSELECA 100 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 302 152 1 0)– 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 550 765 3 7) JYSELECA 200 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 302 152 2 7)– 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (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 (version 5/0) les études d'extension à long terme dans la polyarthrite rhumatoïde (DARWIN 3 et FINCH 4) et dans la rectocolite hémorragique (SELECTION LTE). Conformément aux engagements pris avec l'EMA, les rapports finaux des études MANTA et MANTA-RAY seront soumis aux autorités au deuxième trimestre 2025.
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 et de la rectocolite hémorragique)
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

JYSELECA 100 et 200 mg, 1er février 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr