



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 MARS 2021

filgotinib

JYSELECA 100 et 200 mg, comprimés pelliculés

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement chez les femmes atteintes de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux.

Avis défavorable au remboursement chez les hommes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge chez les femmes.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations françaises et européennes, la prise en charge repose sur la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint c'est le « contrôle serré » de la maladie avec une stratégie thérapeutique

dynamique et un objectif clairement défini. En l'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate (MTX) est le médicament de fond conventionnel (csDMARD) de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses (par exemple augmentation des doses de 5 mg toutes les 1 à 4 semaines), jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine, en fonction du contexte clinique et à la tolérance au traitement).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

La Commission de la Transparence a estimé que, bien qu'ayant une AMM chez les patients non précédemment traités par MTX, la prescription d'une biothérapie (en association avec le MTX ou en monothérapie), quelle qu'elle soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne. La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'un biologique pourrait être envisagée, serait le cas d'une contre-indication à tous les csDMARD.

En 2^{ème} ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, le traitement doit être optimisé de la manière suivante :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. A noter que la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) + MTX à court terme (48 semaines),

- En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapie ciblée doit être envisagée. Les thérapies ciblées envisageables dans cette situation sont :

- o les thérapies ciblées biologiques (biomédicaments ou bDMARD) représentées par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab et sarilumab), le modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), ou le rituximab uniquement dans certaines circonstances,

- o ainsi que les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) représentées par les anti-JAK (baricitinib et tofacitinib), bien que la Commission préconise leur utilisation après échec d'un biomédicament (3^{ème} ligne ou plus),

- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'ajout au MTX d'une thérapie ciblée peut être proposé.

A noter que la stratégie d'optimisation dépend de la présence ou non des facteurs de mauvais pronostic ou de mauvaise réponse suivants : présence d'érosions précoces, présence de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-peptides citrullinés (particulièrement en cas de taux élevés $\geq 3N$), persistance d'une activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARD (avec niveau élevé de la vitesse de sédimentation et/ou de la protéine C-réactive ou un nombre élevé d'articulations gonflées), et échec de ≥ 2 csDMARD.

L'utilisation d'une thérapie ciblée doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation d'une thérapie ciblée en monothérapie, il semble logique de privilégier un inhibiteur de l'IL6 ou un anti-JAK compte tenu de leur supériorité démontrée en monothérapie par rapport au méthotrexate seul. En cas d'échec d'une première thérapie ciblée, la rotation vers une autre thérapie ciblée se justifie si l'activité de la maladie le nécessite. Ainsi, les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un deuxième anti-TNF ou une thérapie ciblée reposant sur un autre mode d'action.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des thérapies ciblées au regard de l'absence de donnée comparative d'efficacité et/ou de tolérance et également compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse permettant d'orienter le choix du clinicien. Il convient toutefois de noter que selon les recommandations de la SFR, en 2^{ème} ligne, les bDMARD

pourront être préférés du fait du plus long recul d'utilisation et des données de tolérance à long terme issues des registres.

La Commission, dans ses évaluations antérieures, a préconisé que les trois agents chimiques ciblant les janus kinases, le baricitinib (OLUMIANT), le tofacitinib (XELJANZ) et l'upadacitinib (RINVOQ), soient utilisés de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu du plus grand recul disponible avec les biothérapies.

Place du médicament

Conformément à son libellé d'AMM, JYSELECA (filgotinib), thérapie ciblée synthétique inhibant les janus kinases, pourrait être utilisée après échec d'un ou plusieurs traitements de fond soit en 2^{ème} ligne (après échec d'un traitement de fond classique type MTX) ou en 3^{ème} ligne (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies). JYSELECA (filgotinib) peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).

Cependant, la Commission de la Transparence :

- conseille que, chez la femme, tout comme OLUMIANT (baricitinib), XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib), JYSELECA (filgotinib) soit utilisé de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (à savoir après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu des inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies. Chez ces patientes, la Commission considère que l'association au MTX doit être privilégiée et que l'utilisation en monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.
- considère que, chez les hommes, 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.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle l'importance de la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients atteints de PR.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	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).
SMR	<p>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),</p> <p>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.</p>
ASMR	<p>Chez les femmes : Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <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 polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les femmes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.</p> <p>La stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en 2^{ème} ligne et plus, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 5 du présent avis.</p> <p>Chez les hommes : Sans objet</p>
ISP	JYSELECA (filgotinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Conformément à son libellé d'AMM, JYSELECA (filgotinib), thérapie ciblée synthétique inhibant les janus kinases, pourrait être utilisée après échec d'un ou plusieurs traitements de fond soit en 2^{ème} ligne (après échec d'un traitement de fond classique type MTX) ou en 3^{ème} ligne (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies). JYSELECA (filgotinib) peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).</p> <p>Pendant, la Commission de la Transparence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - conseille que, chez la femme, tout comme OLUMIANT (baricitinib), XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib), JYSELECA (filgotinib) soit utilisé de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (à savoir après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu des inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies. Chez ces patientes, la Commission considère que l'association au MTX doit être privilégiée et que

	<p>l'utilisation en monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée,</p> <ul style="list-style-type: none"> - considère que, chez les hommes, 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 spermatogénèse 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.
Population cible	<p>La population cible de JYSELECA (filgotinib) en France peut être estimée au maximum à 22 000 patientes.</p>
Recommandations	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Demande particulière inhérente à la prise en charge La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à cette spécialité. ▶ Demandes de données et réévaluation La Commission est dans l'attente des résultats intermédiaires (attendus au cours du premier semestre 2021) des études cliniques MANTA et MANTA RAY évaluant les effets du filgotinib sur la spermatogénèse. La Commission souhaite également être destinataire des études de suivi à long terme et observationnelles dans cette indication (cf. paragraphe 7.6.3 du présent avis). Sur la base de ces données et de toute nouvelle donnée disponible, la Commission réévaluera cette spécialité dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date du présent avis. ▶ Autre recommandation La Commission rappelle l'importance de la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients atteints de PR.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription **des spécialités JYSELECA (filgotinib) 100 et 200 mg, comprimés pelliculés**, sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obtenue le 24 septembre 2020 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* ».

Cette indication correspond à la 2^{ème} ligne et plus après échec d'un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) c'est-à-dire les traitements ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie (notamment sur la progression radiologique articulaire). Selon la nomenclature adoptée par l'EULAR dans ses recommandations¹, les DMARD peuvent être classés en 3 catégories :

- Les « *conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs* » (csDMARD) ou traitements de fond classiques obtenus par synthèse chimique, tels que le méthotrexate, la sulfazalazine, le léflunomide ou l'hydroxychloroquine
- Les « *biological DMARD* » (bDMARD) ou traitements de fond biologiques qui sont issus du vivant comme les anti-TNF ou ceux ayant d'autres cibles que le TNF (abatacept, rituximab, tocilizumab)
- Les « *targeted synthetic DMARD* » (tsDMARD) ou traitement de fond de synthèse ciblés concernant les nouveaux agents chimiques de type anti-enzymes.

Ce médicament est le 4^{ème} représentant de la classe des inhibiteurs des janus kinases (anti-JAK) évalué par la Commission, appartenant aux tsDMARD. La CT en effet évalué dans des indications superposables le baricitinib (OLUMIANT)² et le tofacitinib (XELJANZ)³ en 2017, ainsi que l'upadacitinib (RINVOQ)⁴ en avril 2020. Dans ses avis, la Commission a conclu à un Service Médical Rendu (SMR) important et une absence d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs DMARD.

JYSELECA (filgotinib) est un inhibiteur préférentiel de l'activité de la JAK1. Il s'administre par voie orale (en prise unique journalière) et peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le MTX tout comme les autres anti-JAK. La spécialité XELJANZ (tofacitinib) n'est cependant utilisée en monothérapie qu'en cas d'intolérance au MTX ou lorsque celui-ci est inadapté et s'administre 2 fois par jour.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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). »

¹ Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020; 0:1-15

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 juin 2017 pour OLUMIANT. Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%20CT16116.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 27 septembre 2017 pour XELJANZ. Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT-16198_XELJANZ_PIC_INS_Avis2_CT16198.pdf

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 avril 2020 pour RINVOQ. Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT-18181_RINVOQ_PIC_INS_AvisDef_CT18181.pdf

03 POSOLOGIE

« Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Posologie

La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de **200 mg une fois par jour**.

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 [du RCP]).

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

Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 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 (ClCr 15 à < 60 mL/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 [du RCP]).

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 (voir rubrique 5.2 [du RCP]).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 [du RCP]). 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. »

04 BESOIN MEDICAL

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur.

Selon les recommandations françaises et européennes^{1,5}, la prise en charge repose sur la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint c'est le « contrôle serré » de la maladie avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini. En l'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

Un algorithme de prise en charge de la PR selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) est présenté en Annexe 1.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate (MTX) est le médicament de fond conventionnel (csDMARD) de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses (par exemple augmentation des doses de 5 mg toutes les 1 à 4 semaines), jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine, en fonction du contexte clinique et à la tolérance au traitement).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

La Commission de la Transparence a estimé que, bien qu'ayant une AMM chez les patients non précédemment traités par MTX, la prescription d'une biothérapie (en association avec le MTX ou en monothérapie), quelle qu'elle soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne. La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'un biologique pourrait être envisagée, serait le cas d'une contre-indication à tous les csDMARD.

En 2^{ème} ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, le traitement doit être optimisé de la manière suivante :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. A noter que la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) + MTX à court terme (48 semaines)⁶

⁵ Daien C. et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2019 ; 86 ; 135-150.

⁶ O'Dell JR et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med 2013;369:307-18.

- En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapie ciblée doit être envisagée. Les thérapies ciblées envisageables dans cette situation sont :
 - o les thérapies ciblées biologiques (biomédicaments ou bDMARD) représentées par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab et sarilumab), le modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), ou le rituximab uniquement dans certaines circonstances,
 - o ainsi que les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) représentées par les antiJAK (baricitinib et tofacitinib), bien que la Commission préconise leur utilisation après échec d'un biomédicament (3^{ème} ligne ou plus),
- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'ajout au MTX d'une thérapie ciblée peut être proposé.

A noter que la stratégie d'optimisation dépend de la présence ou non des facteurs de mauvais pronostic ou de mauvaise réponse suivants : présence d'érosions précoces, présence de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-peptides citrullinés (particulièrement en cas de taux élevés $\geq 3N$), persistance d'une activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARD (avec niveau élevé de la vitesse de sédimentation et/ou de la protéine C-réactive ou un nombre élevé d'articulations gonflées), et échec de ≥ 2 csDMARD.

L'utilisation d'une thérapie ciblée doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation d'une thérapie ciblée en monothérapie, il semble logique de privilégier un inhibiteur de l'IL6 ou un anti-JAK compte tenu de leur supériorité démontrée en monothérapie par rapport au méthotrexate seul. En cas d'échec d'une première thérapie ciblée, la rotation vers une autre thérapie ciblée se justifie si l'activité de la maladie le nécessite. Ainsi, les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un deuxième anti-TNF ou une thérapie ciblée reposant sur un autre mode d'action.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des thérapies ciblées au regard de l'absence de donnée comparative d'efficacité et/ou de tolérance et également compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse permettant d'orienter le choix du clinicien. Il convient toutefois de noter que selon les recommandations de la SFR⁵, en 2^{ème} ligne, les bDMARD pourront être préférés du fait du plus long recul d'utilisation et des données de tolérance à long terme issues des registres.

La Commission, dans ses évaluations antérieures, a préconisé que les trois agents chimiques ciblant les janus kinases, le baricitinib (OLUMIANT), le tofacitinib (XELJANZ) et l'upadacitinib (RINVOQ), soient utilisés de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu du plus grand recul disponible avec les biothérapies.

A noter également qu'une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) grave, y compris des cas d'embolie pulmonaire (EP) et de thrombose veineuse profonde (TVP) a été mis en évidence avec le baricitinib et le tofacitinib. Ce risque de classe potentiel est intégré dans le PGR de RINVOQ (upadacitinib) et de JYSELECA (filgotinib).

Le besoin médical dans le traitement de la PR est actuellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de JYSELECA (filgotinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon son champ d'indication défini par l'AMM : « *les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond* ». Les comparateurs peuvent être utilisés en monothérapie ou en association au méthotrexate.

05.1 Médicaments

Parmi les médicaments pouvant être utilisés à ce stade de la maladie, on distingue (cf. tableau 1) :

5.1.1 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond classiques dont le MTX (en 2^{ème} ligne et plus)

- En association au MTX :
 - deux anti-IL 6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et SC et sarilumab (KEVZARA) par voie SC
 - quatre anti-TNF par voie SC : adalimumab (HUMIRA) et ses biosimilaires, étanercept (ENBREL) et ses biosimilaires, certolizumab pégol (CIMZIA), golimumab (SIMPONI),
 - un anti-TNF par voie IV : infliximab (REMICADE) et ses biosimilaires
 - un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T par voie IV et par voie SC : abatacept (ORENCIA),
 - un anti-IL-1 par voie SC : anakinra (KINERET),
 - trois anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ).
- En monothérapie :
 - deux anti-IL 6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et sarilumab (KEVZARA) par voie SC,
 - trois anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ),
 - trois anti-TNF par voie SC : adalimumab, étanercept et certolizumab pégol.

A noter que l'association triple de traitements de fond classiques comprenant le méthotrexate, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent à ce stade la stratégie (2^{ème} ligne).

5.1.2 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR, chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF (en 3^{ème} ligne et plus)

- En association au MTX :
 - le tocilizumab et le sarilumab par voie IV et par voie SC,
 - l'abatacept par voie IV et par voie SC,
 - un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B par voie IV : rituximab (MABTHERA) et ses biosimilaires (TRUXIMA et RIXATHON).
 - le baricitinib, le tofacitinib et l'upadacitinib par voie orale
- En monothérapie : le tocilizumab, le sarilumab, le baricitinib, le tofacitinib et l'upadacitinib.

Tableau 1. Rappel des indications AMM et des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de JYSELECA (filgotinib) actuellement disponibles dans le traitement de la PR

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-JAK (même classe pharmaco-thérapeutique que JYSELECA)					
OLUMIANT (baricitinib) <i>Lilly</i>	OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	21/06/2017	Important	OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.	Oui
XELJANZ (tofacitinib) <i>Pfizer</i>	XELJANZ en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	27/09/2017	Important	XELJANZ 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 patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	22/04/2020	Important	RINVOQ 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 patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
Inhibiteurs d'interleukines					
Anti-IL6					
KEVZARA (sarilumab) <i>Sanofi-Aventis France</i>	En association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Kevzara peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	10/01/2018	Important	La Commission considère que Kevzara 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 patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
ROACTEMRA SC (tocilizumab) <i>Roche</i>	En association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.	23/07/2014	Important	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.				
ROACTEMRA IV (tocilizumab) Roche	En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	09/09/2009 04/12/2013 11/05/2016	Important	- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF; - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique, En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.	Oui
Anti-IL1					
KINERET (anakinra) SwedishOrphan Biovitrium	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante.	11/06/2014	Faible	Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistant) dans la stratégie de prise en charge de la PR.	Oui
Anti-TNF					
HUMIRA (adalimumab) Abbvie et ses biosimilaires	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX.	02/11/2005	Important	En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX.	Oui
ENBREL (etanercept) Pfizer et ses biosimilaires	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication) ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée	02/03/2005	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.				
CIMZIA (certolizumab pegol) UCB Pharma	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadéquate. Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.	10/03/2010	Important	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection	Oui
SIMPONI (golimumab) MSD France	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Oui
REMICADE (infliximab) MSD France et ses biosimilaires	En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARDs, dont le MTX, a été inappropriée Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.	26/04/2006	Important	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.	Oui
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA IV (abatacept) Bristol-Myers- Squibb	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	14/03/2012	Important	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.	Oui
ORENCIA SC (abatacept) Bristol-Myers- Squibb	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou	04/12/2013	Important	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la Commission de la Transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX			Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.	
Anti-lymphocytes B					
MABTHERA (rituximab) Roche et ses biosimilaires	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale). Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	13/12/2006	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MABTHERA en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de JYSELECA (filgotinib) sont les médicaments cités dans le tableau, ainsi que l'association triple de traitements de fond classiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) en 2^{ème} ligne de traitement.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge

Selon les informations communiquées par le laboratoire, à la date du présent avis JYSELECA (filgotinib) est pris en charge en Allemagne et aux Pays-Bas. La demande de remboursement est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Belgique, en Espagne et en Italie.

AMM

Aux Etats-Unis, le filgotinib ne dispose pas d'AMM à ce jour. La demande a en effet été retirée par le laboratoire suite au rejet provisoire par la FDA en raison de préoccupations de tolérance. La FDA a précisé être dans l'attente des résultats des études MANTA et MANTA-Ray évaluant l'effet du filgotinib sur la spermatogénèse⁷

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription repose principalement sur les résultats de 3 études cliniques :

- L'étude de phase III **FINCH I** (GS-US-417-0301), randomisée, contrôlée versus placebo et adalimumab évaluant le filgotinib en association au MTX chez des patients adultes atteints de PR active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate au MTX (patients naïfs de bDMARD),
- L'étude de phase III **FINCH II** (GS-US-417-0302), randomisée, contrôlée versus placebo évaluant le filgotinib en association au MTX chez des patients adultes atteints de PR active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs bDMARD,
- Et l'étude d'extension **DARWIN 3** (GLPG0634-CL-205) de suivi à long terme des patients traités par filgotinib (seul ou en association au MTX) dans deux études de phase II (DARWIN 1 et 2) chez des patients adultes atteints de PR active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate au MTX (patients naïfs de bDMARD),

A noter que le plan de développement du filgotinib comprenait également plusieurs autres études cliniques dont les résultats n'ont pas été fournis par le laboratoire à l'appui de sa demande de remboursement, notamment :

- les études de phase IIb de recherche de dose DARWIN 1 (GLPG0634-CL-203) en association au MTX et DARWIN 2 (GLPG0634-CL-204) en monothérapie, évaluant le filgotinib chez des patients naïfs de bDMARD,
- l'étude de phase III FINCH III (GS-US-417-0303), randomisée, comparative versus placebo qui a évalué le filgotinib (seul ou en association au MTX) chez des patients naïfs de MTX, situation ne correspondant pas à l'AMM du filgotinib),
- l'étude de phase III FINCH IV (GS-US-417-0304) de suivi à long terme, en cours de recrutement à la date du présent avis.

Par ailleurs le laboratoire a fourni les résultats de **méta-analyses en réseau (NMA)** ayant comparé l'efficacité et la tolérance du filgotinib + csDMARD par rapport aux autres traitements de fond (bDMARD et tsDMARD) chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un csDMARD +/- bDMARD (soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement). Les résultats de ces comparaisons indirectes sont présentés succinctement dans la mesure où seules les données des études de phase III (FINCH I et II) ont été prise en compte et où l'utilisation du filgotinib (et des autres anti-JAK) en monothérapie n'a pas été prise en compte.

⁷<https://www.apmnews.com/depeche/118404/355168/polyarthrite-rhumatoide-la-fda-rejette-la-demande-d-homologation-du-filgotinib-deposee-par-gilead>

07.1 Efficacité issue des études clinique

7.1.1 Méthodes

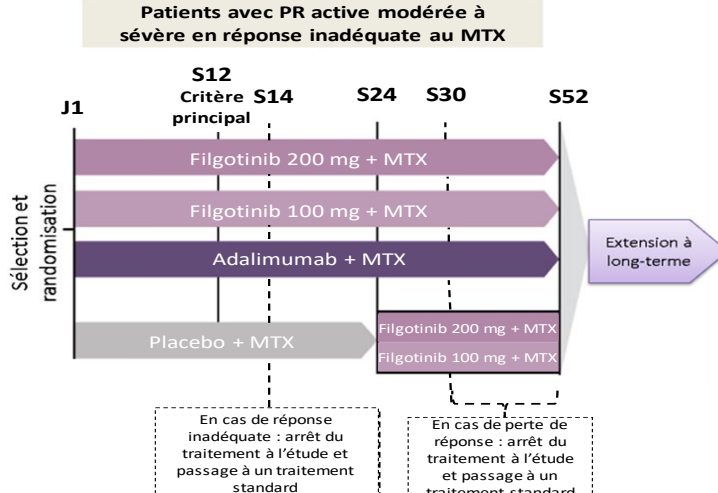
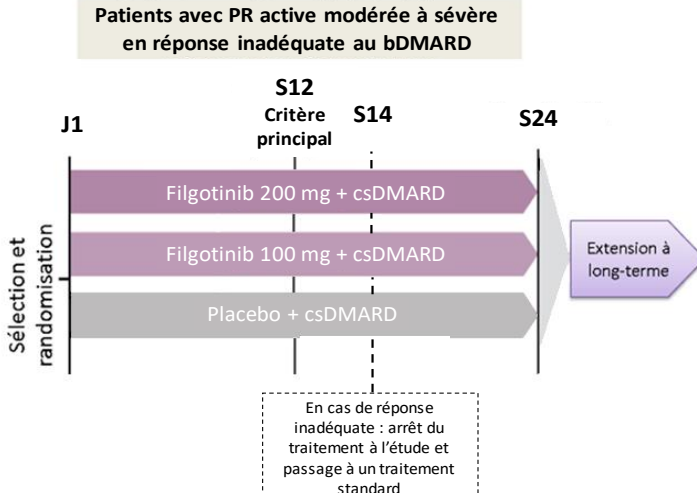
7.1.1.1 Etudes de phase III - FINCH

Tableau 2. Méthodologie des étude cliniques FINCH ayant évalué JYSELECA (filgotinib) en association à un csDMARD dans la PR en 2^{ème} ligne et plus

	Patients en échec à au moins un csDMARD (2 ^{ème} ligne et plus)	Patients en échec à au moins un bDMARD (3 ^{ème} ligne et plus)
Références	Etude FINCH I⁸ (GS-US-417-0301)	Etude FINCH II⁹ (GS-US-417-0302)
<i>Clinicaltrials.gov</i>	NCT02889796	NCT02873936
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée versus placebo (supériorité) et adalimumab (non-infériorité) menée en double aveugle et en groupes parallèles	Etude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée versus placebo, de supériorité, menée en double aveugle et en groupes parallèles
Objectifs principaux	Evaluer l'efficacité et la tolérance pendant 52 semaines du filgotinib (100 et 200 mg) en association au MTX par rapport au MTX seul chez des patients atteints de PR modérée à sévère en réponse inadéquate au MTX.	Evaluer l'efficacité et la tolérance à 24 semaines du filgotinib (100 et 200 mg) en association à un csDMARD par rapport au placebo + csDMARD chez des patients atteints de PR active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un bDMARD
Date et durée de l'étude	Date du 1 ^{er} patient inclus : 30/08/2016 Date de l'analyse principale : 04/07/2018	Date du 1 ^{er} patient inclus : 27/01/2016 Date de l'analyse principale : 20/03/2018
Cadre de l'étude	303 centres dans 30 pays (pas de centre en France)	114 centres dans 15 pays (1 centre en France ayant inclus 9 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes ou femmes ≥ 18 ans (≥ 20 ans pour le Japon) ; - Diagnostic de PR (critères ACR/EULAR 2010), de classe fonctionnelle ACR I-III ; - NAG ≥ 6/66 et NAD ≥ 6/68 - Traitement par MTX depuis au moins 12 semaines, reçu à dose stable depuis au moins 4 semaines. - Présence d'au moins 1 des paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRP sérique ≥ 6 mg/L ; ▪ ≥ 1 érosion articulaire radiographique des mains, des poignets ou des pieds et résultat positif pour FR ou anticorps anti-CCP ; ▪ ≥ 3 érosions articulaires radiographiques des mains, des poignets ou des pieds en l'absence de FR et anticorps anti-CCP. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes ou Femmes ≥ 18 ans (≥ 20 ans pour le Japon) - Diagnostic de PR (critères ACR/EULAR 2010), - PR active malgré un traitement avec csDMARD à dose stable et en réponse inadéquate (<i>après au moins 12 semaines</i>) ou avec intolérance à au moins un bDMARD, - NAG ≥ 6/66 et NAD ≥ 6/68, - CRP sérique ≥ 4 mg/L, - Traitement en cours avec 1 ou 2 csDMARD à dose stable : <ul style="list-style-type: none"> ▪ MTX (7,5 à 25 mg/sem) depuis au moins 12 semaines, reçu à dose stable depuis au moins 4 semaines. ▪ hydroxychloroquine ≤ 400 mg/j ou chloroquine ≤ 250 mg/j, reçu à dose stable depuis au moins 4 semaines, ▪ sulfasalazine 1 à 3 g/j, reçu à dose stable depuis au moins 4 semaines, ▪ leflunomide 10 à 20 mg/j, reçu à dose stable depuis au moins 4 semaines,

⁸ Etude non publiée à la date du présent avis.

⁹ Genovese MC *et al.* Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322:315-325

<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitements antérieurs (agents alkylants ; anti-JAK ; leflunomide dans les 8 semaines ; arrêt de l'hydroxychloroquine ou chloroquine dans les 4 semaines ; ciclosporine, inhibiteurs de la calcineurine, sulfasalazine, mycophénolate ou azathioprine dans les 4 semaines ; rituximab ou adalimumab ; échec d'un précédent traitement biologique ; traitement chirurgical ; corticoïdes oraux > 10 mg/j de prednisone ou équivalent) - Pathologie chronique non contrôlée 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur (agents alkylants ; anti-JAK ; leflunomide dans les 8 semaines ; arrêt de l'hydroxychloroquine ou chloroquine dans les 4 semaines, ciclosporine, agent dépléteur de cellules B dans les 6 mois ; anti-TNF, anti-IL1, anti-IL6 dans les ' semaines ; traitement chirurgical ; corticoïdes oraux > 10 mg/j de prednisone ou équivalent) - Pathologie chronique non contrôlée
<p>Schéma de l'étude</p>	<p style="text-align: center;">Patients avec PR active modérée à sévère en réponse inadéquate au MTX</p>  <p>Les patients atteints de PR active modérée à sévère en réponse inadéquate au MTX et qui répondaient aux critères de sélection mentionnés ci-dessus ont été randomisés pour recevoir, en association au MTX, le filgotinib, le placebo ou l'adalimumab.</p> <p>Les patients pouvaient être traités pendant une période de 52 semaines, à l'issue de laquelle ils pouvaient entrer dans une étude d'extension à long terme (étude FINCH IV).</p> <p>L'analyse principale a été effectuée à la semaine 12.</p> <p>A la semaine 14, les patients en réponse inadéquate (amélioration < 20 % du NAG 66 et NAD68 par rapport à l'inclusion) arrêtaient le traitement à l'étude et recevaient un traitement standard de la PR selon l'investigateur.</p> <p>A la semaine 24, les patients du groupe placebo étaient à nouveau randomisés pour recevoir le filgotinib (100 ou 200 mg) jusqu'à la semaine 52.</p> <p>A partir de la semaine 30, en cas de perte de réponse (maintien d'une amélioration de 20 % du NAG66 et NAD68), les patients arrêtaient le traitement à l'étude et recevaient un traitement standard selon l'investigateur.</p>	<p style="text-align: center;">Patients avec PR active modérée à sévère en réponse inadéquate au bDMARD</p>  <p>Les patients atteints de PR active modérée à sévère en réponse inadéquate à un bDMARD et qui répondaient aux critères de sélection mentionnés ci-dessus ont été randomisés pour recevoir, en association à un csDMARD (au choix de l'investigateur), le filgotinib ou le placebo.</p> <p>Les patients pouvaient être traités pendant une période de 24 semaines, à l'issue de laquelle ils pouvaient entrer dans une étude d'extension à long terme (étude FINCH IV).</p> <p>L'analyse principale a été effectuée à la semaine 12.</p> <p>A la semaine 14, les patients en réponse inadéquate (amélioration < 20 % du NAG 66 et NAD68 par rapport à l'inclusion) arrêtaient le traitement à l'étude et recevaient un traitement standard de la PR selon l'investigateur.</p>
<p>Randomisation et traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 3:3:2:3) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe filgotinib 200</u> : filgotinib 200 mg 1x/j PO + placebos adalimumab et filgotinib 100 mg 	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe Filgotinib 200</u> : filgotinib 200 mg 1x/j PO + placebo filgotinib 100 mg - <u>Groupe Filgotinib 100</u> : filgotinib 100 mg 1x/j PO + placebo filgotinib 200 mg

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe filgotinib 100</u> : filgotinib 100 mg 1x/j PO + placebos adalimumab et filgotinib 200 mg - <u>Groupe placebo</u> : placebos filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg et adalimumab - <u>Groupe adalimumab</u> : adalimumab 40 mg SC Q2W + placebos filgotinib 100 et 200 mg <p>Les traitements des 3 groupes étaient associés au traitement par MTX à dose stable utilisé avant la randomisation (7,5 à 25 mg/sem).</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée sur la région géographique (5 groupes géographiques*), l'exposition antérieure à un bDMARD (oui/non) et la présence de FR (< ou ≥ 15 UI/mL) ou d'anticorps anti-CCP (< ou ≥ 17 UI/mL).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe placebo</u> : placebos filgotinib 100 et 200 mg <p>Les traitements des 3 groupes étaient associés au traitement par csDMARD à dose stable utilisé avant la randomisation</p> <ul style="list-style-type: none"> - MTX [7,5 à 25 mg/sem], - sulfasalazine [1 à 3 g/j], - hydroxychloroquine, [≤ 400 mg/j], - chloroquine [≤ 250 mg/j] - et/ou leflunomide [10 à 20 mg/j]. <p>La randomisation était centralisée et stratifiée selon la région géographique (5 groupes géographiques**), le nombre de bDMARD reçus (< ou ≥ 3), et la présence de FR (< ou ≥ 15 UI/mL) ou d'anticorps anti-CCP (< ou ≥ 17 UI/mL).</p>
Traitements concomitants	<ul style="list-style-type: none"> - Poursuite du MTX à dose stable. - Poursuite d'une supplémentation par acide folique pendant le traitement par MTX - Les AINS, dérivés de la chloroquine, prednisone ≤ 10 mg/jour et les antalgiques étaient autorisés à dose stable. 	<ul style="list-style-type: none"> - Poursuite d'1 ou 2 csDMARD (MTX, SSZ HCQ, CQ et/ou LEF) à dose stable. L'association MTX + LEF n'était pas autorisée. - Poursuite d'une supplémentation par acide folique pendant le traitement par MTX - Les AINS, dérivés de la chloroquine, prednisone ≤ 10 mg/jour et les antalgiques étaient autorisés à dose stable.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients de patients présentant une <u>réponse ACR20¹⁰ à S12</u> (filgotinib 200 vs placebo)	Pourcentage de patients de patients présentant une <u>réponse ACR20 à S12</u> (filgotinib 200 vs placebo)
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés : <u>Filgotinib 200 mg vs placebo</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de patients avec un score DAS28(CRP)¹¹ ≤ 3,2 à S12 2. Variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI¹² à S12 3. Pourcentage de patients avec un score DAS28(CRP) < 2,6 à S24 <p><u>Filgotinib 100 mg vs placebo</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à S12 5. Pourcentage de patients avec un score DAS28(CRP) ≤ 3,2 à S12 6. Variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI à S12 7. Pourcentage de patients avec un score DAS28(CRP) < 2,6 à 24 semaines 	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés : <u>Filgotinib 200 mg vs placebo :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de patients avec un score DAS28(CRP) ≤ 3,2 à S12 2. Variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI à S12 <p><u>Filgotinib 100 mg vs placebo :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à S12 4. Pourcentage de patients avec un score DAS28(CRP) ≤ 3,2 à S12 5. Variation par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI à S12 <p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponses ACR20, 50 et 70 au cours du temps jusqu'à S24

¹⁰ Les réponses ACR (*American College of Rheumatology*) sont évaluées selon l'échelle qui comprend 7 variables : nombre d'articulations douloureuses mesuré sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées mesuré sur 28 articulations, marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP ou VS), évaluation de la douleur par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le médecin (EVA), évaluation par le patient de sa fonction physique (selon l'indice HAQ-DI). Une réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20%

¹¹ Le score DAS28 permet de mesurer l'activité de la maladie. Il comprend 4 variables (nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations, évaluation globale de la maladie par le patient sur une échelle EVA, marqueurs de l'inflammation : VS ou CRP). Un score DAS28-CRP ou VS > 5,1 signifie une activité élevée de la maladie, DAS28-CRP ou VS ≤ 3,2 indique une faible activité, un DAS28-CRP ou VS < 2,6 indique la rémission de la maladie.

¹² L'indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle du questionnaire d'évaluation de santé évalue le niveau de capacité fonctionnelle motrice d'un patient à travers 20 questions représentatives de l'ensemble de l'activité fonctionnelle du patient au quotidien. Une augmentation de l'index HAQ-DI est associée à une détérioration de la capacité fonctionnelle alors qu'une diminution est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle.

	<p><u>Filgotinib 200 mg vs placebo</u> 8. Variation par rapport à l'inclusion du mTSS¹³ à 24 semaines</p> <p><u>Filgotinib 100 mg vs placebo</u> 9. Variation par rapport à l'inclusion du mTSS à 24 semaines</p> <p><u>Filgotinib 200 mg vs adalimumab (non-infériorité)</u> 10. Pourcentage de patients avec un score DAS28(CRP) ≤ 3,2 à 12 semaines</p> <p><u>Filgotinib 100 mg vs adalimumab (non-infériorité)</u> 11. Pourcentage de patients avec un score DAS28(CRP) ≤ 3,2 à 12 semaines</p> <p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponses ACR20, 50 et 70 au cours du temps jusqu'à S52 - Variation et réponses DAS28(CRP) au cours du temps jusqu'à S52 - Variation CDAI au cours du temps jusqu'à S52 - Variation mTSS à S52 - Réponses HAQ-DI ≥ 0,22 jusqu'à S52 - Pourcentage de de patients sans progression radiographique à S24 et S52 - Qualité de vie (FACTI-F ; SF-36 ; EQ-5D ; WPAI-RA) au cours du temps jusqu'à S52 	<ul style="list-style-type: none"> - Variation et réponses DAS28(CRP) au cours du temps jusqu'à S24 - Variation CDAI au cours du temps jusqu'à S24 - Réponses HAQ-DI ≥ 0,22 jusqu'à S24 - Qualité de vie (FACTI-F ; SF-36 ; EQ-5D ; WPAI-RA) au cours du temps jusqu'à S24
<p>Calcul du nombre de patients nécessaires</p>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé en fonction de la variation du score mTSS à S24. Afin de détecter, avec une puissance de 90 % et un degré de significativité bilatéral de 0,05, une différence de 0,4 (ET = 1,85) sur la variation du score mTSS à S24 entre le groupe filgotinib 200 mg et le groupe placebo, 450 patients par groupe filgotinib et placebo étaient nécessaires (et donc 300 patients dans le groupe adalimumab, soit 1 650 patients au total).</p> <p>Ce nombre de sujets nécessaires permettait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de détecter avec une puissance de plus de 95 % une augmentation statistiquement significative entre les groupes en termes de réponse ACR20 de 45 à 65 % à S12 (critère de jugement principal) - de démontrer avec une puissance de 90 %, la non-infériorité du filgotinib 200 mg par rapport à l'adalimumab avec une préservation d'au moins 50 % de d'effet de l'adalimumab, selon la méthode de Liu et al.¹⁴ pour les essais à 3 bras en considérant que les groupes filgotinib 200 mg + MTX et adalimumab + MTX aient des taux de réponse DAS28(CRP) ≤ 3,2 similaires et démontrent leur supériorité par rapport au placebo. 	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé en fonction de la variation du score HAQ-DI à la semaine 12. Afin de détecter, avec une puissance de 90 % et un degré de significativité bilatéral de 0,05, une différence de 0,25 (ET = 0,645) sur la variation du score HAQ-DI à S12, 141 patients par groupe filgotinib et placebo étaient nécessaires (soit 423 patients au total).</p> <p>Ce nombre de sujets nécessaires permettait également de détecter avec une puissance de 90 % et un niveau de signification bilatéral de 0,05, une augmentation statistiquement significative entre les groupes en termes de réponse ACR20 de 25 à 45 % à S12 (critère de jugement principal)</p>

¹³ Score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS) évalue radiologiquement l'érosion (0 à 5 ou 0 à 10 pour les pieds) et le pincement de l'interligne articulaire (0 à 4) de 3 zones articulaires : les mains, les poignets et les pieds. Il s'agit de la somme du score d'érosion osseuse (quantifié de 0 à 280) sur 44 articulations et du score de pincement de l'interligne articulaire (quantifié de 0 à 168) sur 42 articulations, pour un score maximal de 448. Plus le score est élevé plus les lésions articulaires sont sévères.

¹⁴ Liu JT et al. Establishing Non-Inferiority of a New Treatment in a Three-Arm Trial: Apply a Step-Down Hierarchical Model in a Papulopustular Acne Study and an Oral Prophylactic Antibiotics Study. International Journal of Statistics in Med Research. 2014; 3(1): 11-20.

**Méthode
d'analyse des
résultats**

Dates d'analyse

L'analyse principale était prévue quand tous les patients avaient terminé les 24 premières semaines de l'étude (ou avaient arrêté prématurément l'étude). Il s'agissait de l'analyse finale pour l'étude FINCH II. Pour l'étude FINCH I, une analyse finale était planifiée quand tous les patients avaient terminé les 52 semaine de l'étude.

Populations d'analyse :

- Population ITT : ensemble des patients randomisés,
- Population FAS (Full Analysis set) : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement attribué à la randomisation (utilisée pour l'analyse principale de l'efficacité)
- Population de tolérance (Safety Analysis Set) : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu (utilisée pour l'analyse de la tolérance)

Analyse des critères de jugement

Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés à variables binaire ou catégorielle ont été évalués par une analyse de régression logistique avec imputation des non réponders (NRI). Pour chaque groupe de traitement, les IC_{95%} des taux de réponse ACR20 ont été calculés.

Des analyses de sensibilité étaient effectuées notamment en fonction de la façon de prendre en compte les données manquantes

Les critères de jugement à variable continue ont été analysés selon un modèle à effets mixtes par mesures répétées (MMRM) prenant en compte les données des visites post-inclusion. Ce modèle incluait en tant qu'effets fixes la valeur initiale, les facteurs de stratification, le traitement, la visite et traitement par interaction de visite et le patient comme effet aléatoire La moyenne des moindres carrés et les IC_{95%} des différence moyennes par rapport à l'inclusion ont été calculés.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction des principales caractéristiques des patients et de la maladie et des facteurs de stratification.

Gestion de la multiplicité

Tous les critères de jugement ont été analysés au risque d'erreur alpha 5 %.

Un contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests a été réalisé via une procédure d'analyse séquentielle concernant certains critères secondaires, dans l'ordre hiérarchique établi ci-dessus. En cas de différence non statistiquement significative sur un des critères secondaires hiérarchisés prédéfinis au protocole, la séquence hiérarchique était rompue et les résultats des critères suivants ont été présentés à titre exploratoire, sans degré de significativité.

Les autres critères secondaires sont considérés comme exploratoires en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha.

Principaux amendements au protocole

Le protocole de l'étude FINCH I a été amendé une fois le 5 juillet 2016 et un amendement au protocole, spécifique pour la VHP (procédure volontaire d'harmonisation), en Europe a été effectué le 13 septembre 2016. Les amendements comprenaient principalement des mises à jour ou clarifications de certains points, l'ajout d'un biomarqueur urinaire en critère exploratoire et l'ajout d'une évaluation quantitative des immunoglobulines à J1, S24 et S52.

Le protocole de l'étude FINCH II a été amendé une fois le 5 juillet 2016, et un amendement au protocole, spécifique pour la VHP a été effectué le 26 septembre 2016. Les modifications comprenaient surtout des clarifications et mises à jour, l'ajout d'un biomarqueur urinaire en critère exploratoire, l'ajout d'une sous-étude des échographies de l'artère carotide, l'ajout de l'évaluation quantitative des immunoglobulines à J1 et S24.

* 5 groupes de régions à la stratification : Groupe A : Afrique du Sud, Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Corée du Sud, Irlande, Espagne, Etats-Unis, Israël, Italie, Nouvelle Zélande, Pays-Bas et Royaume-Uni. Groupe B : Bulgarie, Croatie, Estonie, Géorgie, Hongrie, Inde, Lettonie, Moldavie, Pologne, République Tchèque, Russie, Serbie, Slovaquie et Ukraine. Groupe C : Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Mexique, Pérou et Porto Rico. Groupe D : Chine, Hong-Kong, Malaisie, Philippines, Taïwan, Thaïlande et Vietnam. Groupe E : Japon.

** 5 groupes de régions à la stratification : Groupe A : Allemagne, Australie, Belgique, Corée du Sud, Espagne, Etats-Unis, France, Israël, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suisse. Groupe B : Hongrie, Pologne et République Tchèque. Groupe C : Argentine, Mexique et Porto Rico. Groupe D : Chine (aucun patients inclus). Groupe E : Japon

7.1.1.2 Etude d'extension DARWIN 3

L'étude DARWIN 3 est une étude en cours, de phase II, de suivi, multicentrique, internationale, en ouvert, qui évalue la tolérance et le maintien de l'efficacité à long terme du filgotinib chez les patients atteints de PR modérée à sévère ayant terminé un des deux études de phase II DARWIN 1 ou 2 et qui seraient susceptibles de continuer à bénéficier du traitement (selon les investigateurs) dans l'étude d'extension.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la tolérance à long terme du filgotinib alors que l'efficacité du traitement (notamment la qualité de vie) appartient aux objectifs secondaires. Les critères de jugement d'efficacité sont les réponses ACR (20/50/70) et la variation du score ACR, les réponses EULAR, le pourcentage de patient en rémission (ACR/EULAR), les scores d'activité de la maladie CDAI, SDAI et DAS28-CRP ainsi que la qualité de vie (FACIT et SF-36).

Les patients qui recevaient le filgotinib à l'issue des 24 semaines d'une des deux études DARWIN 1 ou 2, continuaient à recevoir le traitement dans l'étude DARWIN 3 à la même fréquence mais à une dose journalière de 200 mg (200 mg 1x/jour ou 100 mg 2x/jour). Les patients sous placebo à l'issue d'une de ces deux études ont été randomisés pour recevoir le filgotinib à la dose de 200 mg 1x/jour ou 100 mg 2x/jour. La dose pouvait être diminuée à 100 mg/jour en cas d'intolérance. La dose pouvait être réaugmentée ou non sur décision de l'investigateur après résolution de l'événement indésirable en question. Les patients de l'étude DARWIN 1 restaient sous traitement par méthotrexate. Un traitement par MTX sur décision de l'investigateur à l'entrée dans l'étude DARWIN 3 pouvait être instauré chez les patients de l'étude DARWIN 2 (monothérapie). Le traitement à l'étude devait être reçu jusqu'à la disponibilité du produit (décision de remboursement) ou le refus de l'autorisation de mise sur le marché.

Des visites étaient programmées toutes les 12 semaines ainsi qu'en cas de besoin ou arrêt de l'étude. Les patients étaient suivis jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Toutes les analyses ont été effectuées sur la population FAS correspondant à l'ensemble des patients incus ayant reçu au moins une dose de traitement dans l'étude DARWIN 3. Les résultats ont été présentés de façon descriptive, aucun test statistique n'a été réalisé.

7.1.2 Résultats

7.1.2.1 Patients en échec au MTX (2^{ème} ligne et plus)

➤ **Etude FINCH I**

Pour rappel, l'étude FINCH I a évalué 2 posologies du filgotinib. Néanmoins l'AMM de JYSELECA (filgotinib) ne recommande que la dose de 200 mg par jour (en l'absence de données, la posologie à 100 mg est proposée uniquement pour les patients âgés ou avec insuffisance rénale sévère). Les résultats inhérents aux groupes filgotinib 100 mg par jour ne sont donc pas présentés.

▮ **Effectifs**

Au total, 1 759 patients ont été randomisés dans cette étude, 477 dans le groupe filgotinib 200, 480 dans le groupe filgotinib 100, 325 dans le groupe adalimumab et 477 dans le groupe placebo, constituant la population ITT.

Parmi ceux-ci, 4 patients (2 du groupe filgotinib 200 et 2 du groupe placebo) n'ont pas reçu de traitement et n'ont donc pas été inclus dans la population de tolérance et la population FAS, constituées de 1 755 patients.

Au total 1 417 patients ont reçu le traitement pendant les 52 semaines de l'étude, respectivement 398 (83,8 %), 398 (82,9 %), 266 (81,8 %) et 355 patients (74,7 %) des patients des groupes filgotinib 200, filgotinib 100, adalimumab et placebo.

Parmi les 338 patients (19,3 %) ayant arrêté le traitement prématurément, les principales raisons de l'arrêt étaient :

- Le manque d'efficacité pour 119 patients (6,8 %) ; 6,1 % dans le groupe filgotinib 200, 6,0 % dans le groupe filgotinib 100, 4,3 % dans le groupe adalimumab et 9,9 % dans le groupe placebo (45,7 % des patients ayant reçu uniquement le placebo) ;
- Et des événements indésirables pour 82 patients (4,7 %) ; 5,5 % dans le groupe filgotinib 200, 3,1 % dans le groupe filgotinib 100, 5,5 % dans le groupe adalimumab et 4,8 % dans le groupe placebo (13,8 % des patients ayant reçu uniquement le placebo).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont détaillées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (étude FINCH I ; population FAS)

Caractéristiques	Filgotinib 200 N = 475	Filgotinib 100 N = 480	Adalimumab N = 325	Placebo N = 475	Total N = 1755
Age, ans					
Moyenne (ET)	52 (12,8)	53 (12,6)	53 (12,9)	53 (12,8)	53 (12,7)
Médiane (min – max)	53 (18 ; 81)	54 (19 ; 86)	55 (18 ; 81)	54 (18 ; 84)	54 (18 ; 86)
> 65 ans – n (%)	77 (16,2)	93 (19,4)	67 (20,6)	95 (20,0)	332 (18,9)
Sexe, n (%)					
Féminin	379 (79,8)	399 (83,1)	266 (81,8)	391 (82,3)	1 435 (81,8)
IMC, kg/m²					
Moyenne (ET)	26,7 (5,67)	26,4 (5,80)	26,9 (5,97)	27,0 (5,91)	26,7 (5,83)
Fumeurs à l'inclusion, n (%)					
Non	360 (75,8)	358 (74,6)	244 (75,1)	357 (75,2)	1 319 (75,2)
Ancienneté du diagnostic, ans					
Moyenne (ET)	7,3 (7,38)	8,5 (8,22)	8,0 (7,40)	7,3 (7,24)	7,8 (7,60)
CRP (mg/L)					
Moyenne (ET)	16,13 (21,005)	16,74 (22,982)	14,56 (18,003)	16,25 (24,051)	16,04 (21,914)
Présence de facteur rhumatoïde					
Oui	352 (74,1)	362 (75,4)	241 (74,2)	365 (76,8)	1 320 (75,2)
Présence d'anticorps anti-CCP					
Oui	380 (80,0)	381 (79,4)	253 (77,8)	378 (79,6)	1 392 (79,3)
Nombre d'articulations gonflées					
SJC66 - Moyenne (ET)	15 (8,5)	15 (8,5)	16 (8,4)	16 (8,5)	16 (8,5)
SJC28 – Moyenne (ET)	11 (5,2)	11 (5,2)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,1)
Nombre d'articulations douloureuses					
TJC68 - Moyenne (ET)	25 (13,5)	35 (13,4)	24 (13,2)	24 (13,5)	24 (13,4)
TJC28 – Moyenne (ET)	15 (6,4)	15 (6,7)	15 (6,3)	15 (6,4)	15 (6,4)
Score DAS28(CRP)					
Moyenne (ET)	5,8 (0,88)	5,7 (0,95)	5,7 (0,88)	5,7 (0,91)	5,7 (0,91)
Score HAQ-DI					
Moyenne (ET)	1,59 (0,611)	1,55 (0,625)	1,59 (0,600)	1,63 (0,613)	1,59 (0,614)
SF36 PCS					
Moyenne (ET)	33,4 (7,17)	33,6 (7,75)	32,8 (7,74)	32,9 (7,11)	33,2 (7,42)
SF36 MCS					
Moyenne (ET)	43,9 (10,44)	44,6 (10,44)	44,1 (10,44)	43,4 (11,01)	44,0 (10,60)
FACIT-F					
Moyenne (ET)	27,6 (10,68)	27,8 (10,60)	27,2 (10,20)	26,9 (10,34)	27,4 (10,48)
Score mTSS					
Moyenne (ET)	32,47 (47,939)	36,70 (53,065)	34,82 (55,013)	31,60 (53,217)	33,83 (52,138)
Antécédent de traitement par bDMARD					
Oui	17 (3,6)	16 (3,3)	8 (2,5)	6 (1,3)	47 (2,7)
Traitement par corticoïdes oraux à l'inclusion					
Oui	229 (48,2)	229 (47,7)	140 (43,1)	217 (45,7)	815 (46,4)
Dose moyenne – mg/j (ET)	6,2 (3,42)	6,1 (2,49)	5,9 (2,22)	5,9 (2,52)	6,0 (2,75)
Traitement MTX à l'inclusion					
Oui	475 (100)	480 (100)	325 (100)	475 (100)	1 755 (100)
Dose moyenne – mg/j (ET)	15,3 (4,94)	15,5 (4,81)	15,4 (4,79)	14,9 (4,52)	15,3 (4,77)
Traitement par chloroquine/hydroxychloroquine à l'inclusion					
Oui	64 (13,5)	59 (12,3)	39 (12,0)	63 (13,3)	225 (12,8)

ET : écart-type ; MTX : méthotrexate ; PCS : *physical component scale* ; MCS : *mental component scale* ; CRP : C-réactive protéine ; DAS28 : *disease activity score 28* ; bDMARD : *biological disease modifying anti rheumatic drug* ; IMC : indice de masse corporelle ; FACIT- F : *Fonctional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue scale* ; HAQ-DI : *Health*

► Critère de jugement principal : Pourcentage de patients répondeurs ACR20 à S12 (filgotinib 200 vs placebo ; supériorité)

A la date de l'analyse principale (04/07/2018), quand tous les patients avaient terminé les 12 premières semaines de l'étude, le pourcentage de patients avec une réponse ACR20 était de 76,6 % (n = 364) dans le groupe filgotinib 200 et de 49,9 % dans le groupe placebo (n = 237). La différence de 26,7 % (IC_{95%} [20,6 ; 32,8]), en faveur du groupe filgotinib 200, était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (p < 0,001).

A titre descriptif, le pourcentage de réponse dans les groupes filgotinib 100 et adalimumab étaient respectivement de 69,8 % (n = 335) et 70,5 % (n = 229).

➤ Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été menées, notamment sur la population PP et selon la méthode « tipping point » pour l'imputation des données manquantes. Les résultats étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale et suggéraient la supériorité du groupe filgotinib 200 par rapport au placebo, y compris d'après le pire scénario d'imputation des non répondeurs (en cas de donnée manquante, les patients étaient considérés comme répondeurs dans le groupe placebo et non répondeurs dans les groupes filgotinib).

➤ Analyses en sous-groupe

Des analyses en sous-groupes, exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ont été réalisées sur le critère du jugement principal selon les principales caractéristiques à l'inclusion (âge, sexe, poids, ancienneté de la maladie) et les facteurs de stratification à la randomisation (DAS28, région géographique, exposition à bDMARD, présence de FRP ou anti-CCP). Ces analyses ont suggéré la supériorité du groupe filgotinib par rapport au groupe placebo dans l'ensemble de ces sous-groupes d'intérêt avec un nombre suffisant de patient.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité du filgotinib (200 et 100 mg) vs placebo, sur l'ensemble de ces critères (incluant une démonstration d'un effet structural via le score mTSS), ainsi que la non-infériorité du filgotinib 200 vs adalimumab sur l'obtention d'une faible activité de la maladie (score DAS28 ≤ 3,2), ont été démontrés de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (cf. tableau 4 ci-dessous).

A noter également que d'autres critères secondaires ont été testés. Cependant, en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont pas décrits.

Tableau 4. Résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude FINCH I ; population FAS ; 04/07/2018)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés*	Groupe filgotinib 200 N = 475	Groupe placebo (ou adalimumab**) N = 475
1. Score DAS28(CRP) ≤ 3,2 à S12 (supériorité vs placebo)		
Pourcentage à S12	49,7 %	23,4 %
Différence vs placebo [IC _{95%}]	26,3 [20,2 ; 32,4]	-
p	< 0,001	-
2. Variation score HAQ-DI à S12 (supériorité vs placebo)		
Variation moyenne à S12	- 0,69	- 0,42
Différence vs placebo [IC _{95%}]	- 0,29 (- 0,36 ; - 0,22)	-
p	< 0,001	-
3. Score DAS28(CRP) < 2,6 à S24 (supériorité vs placebo)		
Pourcentage à S12	48,4	16,2
Différence vs placebo [IC _{95%}]	32,2 [26,4 ; 38,0]	-
p	< 0,001	-
8. Variation score mTSS à S24 (supériorité vs placebo)		

Variation moyenne à S12	0,13	0,37
Différence vs placebo [IC _{95%}]	- 0,27 [- 0,43 ; - 0,12]	-
p	< 0,001	-
10. Score DAS28(CRP) ≤ 3,2 à S12** (non-infériorité vs adalimumab)		
Pourcentage à S12	49,7 %	43,4 %
Différence vs adalimumab	6,3	-
p non-infériorité [†]	< 0,001	-

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; S12 : visite de la semaine 12 ; DAS28 : *disease activity score 28* ; HAQ-DI : *Health Assessment Questionnaire Disability Index* ; mTSS : *modified Total Sharp Score*

* Les critères de jugements n° 4, 5, 6, 7, 9 et 11 correspondants au groupe filgotinib 100 (posologie non validée par l'AMM) ne sont pas présentés.

** l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés de l'étude FINCH I ont été testés vs placebo sauf les critères n°10 et 11 (non-infériorité vs adalimumab)

[†] la supériorité du filgotinib par rapport à l'adalimumab n'a pas été testée dans l'analyse séquentielle des critères de jugements secondaires hiérarchisés prédéfinie au protocole. Les résultats ne sont pas rapportés.

► Traitements concomitants

Le nombre et la nature des traitements concomitants reçus étaient comparables entre les groupes, notamment concernant les traitements de fond conventionnels.

➤ Etude DARWIN 3

Pour rappel, l'évaluation de l'efficacité à long terme du filgotinib était l'objectif secondaire de cette étude. Les résultats de tolérance (objectif principal) sont présentés dans le chapitre 07.3 du présent avis.

Au total, 739 patients ayant terminé les études DARWIN 1 ou 2 n'ont pas été inclus et ont reçu au moins une dose dans l'étude DARWIN 3 (114 centres dans 22 pays dont 1 centre en France ayant inclus 1 patient).

Concernant les caractéristiques démographiques des patients, la plupart était des femmes (81,5 %), d'âge médian 54 ans (min-max : 18 - 80 ans) et d'IMC médian 27,3 kg/m².

Au total, 76,0 % et 80,4 % des patients étaient FR positif et avaient des anticorps anti-CCP. Concernant les traitements reçus, 7,8 % des patients (n = 58) avaient été préalablement traités par bDMARD, et respectivement 49,0 % et 67,1 % étaient sous traitement par corticoïdes oraux et MTX à l'inclusion.

- Réponses ACR

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des réponses ACR 20, 50 et 70 observées de l'inclusion dans l'étude d'extension à la semaine 156.

Tableau 5. Evolution des réponses ACR (Etude DARWIN III ; population FAS ; cas observés)

Réponse ACR	filgotinib + MTX N = 497	filgotinib seul N = 242
ACR20		
A l'inclusion	77,4 %	79,6 %
Semaine 48	84,6 %	86,9 %
Semaine 96	89,9 %	91,4 %
Semaine 156	87,2 %	89,7 %
ACR 50		
A l'inclusion	49,4 %	46,4 %
Semaine 48	65,9 %	65,3 %
Semaine 96	73,2 %	69,5 %
Semaine 156	72,4 %	63,0 %
ACR70		
A l'inclusion	30,3 %	23,5 %
Semaine 48	46,6 %	44,0 %
Semaine 96	52,5 %	41,2 %
Semaine 156	45,5 %	40,0 %

MTX : méthotrexate ; ACR : *American college of Rheumatology*

A noter que l'analyse réalisée avec imputation des non réponders a suggéré que le pourcentage de réponse diminue avec le temps (environ 77 % de réponders ACR20 à l'inclusion, et 50 % à la semaine 156)

- Variation du score DAS28(CRP)

La variation moyenne du score DAS28(CRP) dans le temps est présentée dans la figure 1 ci-dessous.

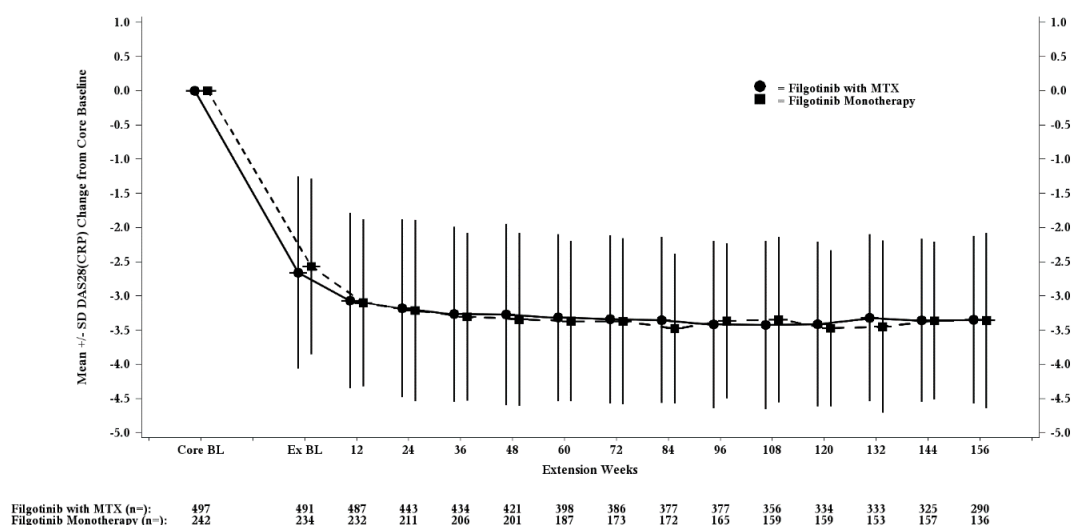


Figure 1. Variation du score DAS28 (étude DARWIN III ; population FAS ; cas observés)

La variation des pourcentages de patients avec une faible activité de la maladie (score DAS28-CRP $\leq 3,2$) ou en rémission clinique (score DAS28-CRP $< 2,6$) de l'inclusion à la semaine 156 est présentée dans la figure 2 ci-dessous.

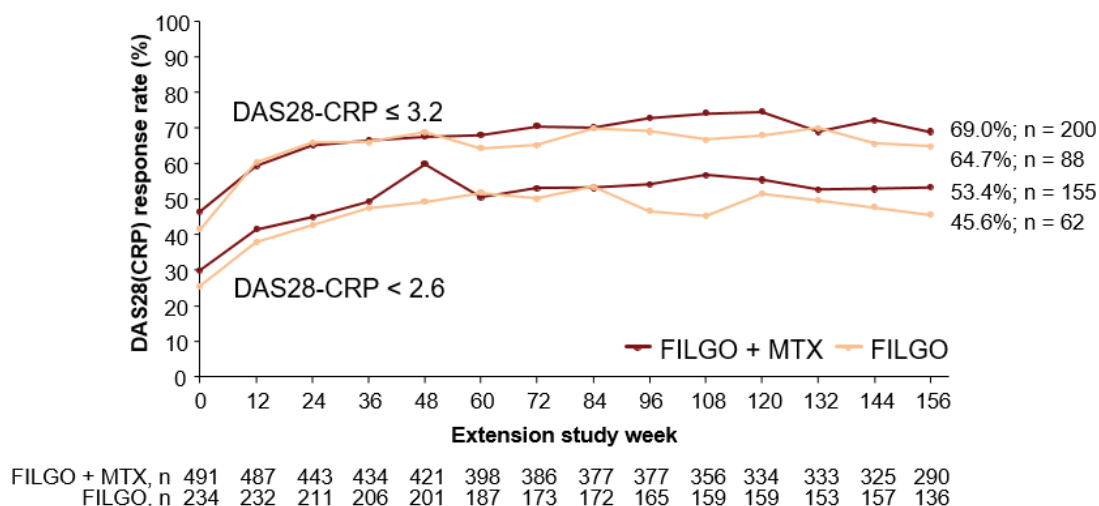


Figure 2. Evolution des proportions de patients avec une faible activité de la maladie (étude DARWIN III ; population FAS ; cas observés)

7.1.2.2 Patients en échec à au moins un bDMARD (3^{ème} ligne et plus)

➤ **Etude FINCH II**

► **Effectifs**

Au total, 449 patients ont été randomisés dans cette étude, 148 dans le groupe filgotinib 200, 153 dans le groupe filgotinib 100, 148 dans le groupe placebo, constituant la population ITT. Parmi ceux-ci, 1 patient du groupe filgotinib 200 n'a pas reçu de traitement et n'a donc pas été inclus dans la population de tolérance et la population FAS, constituées de 448 patients.

Respectivement 126 (85,7 %), 118 (77,1 %) et 96 (64,9 %) des patients des groupes filgotinib 200, filgotinib 100 et placebo ont reçu le traitement pendant les 24 semaines de l'étude, soit au total 340 patients (75,9 %). Parmi les 108 patients (24,1 %) ayant arrêté le traitement prématurément, la

principale raison de l'arrêt étaient le manque d'efficacité pour 56 patients (12,5 %) ; 8,2 % dans le groupe filgotinib 200, 7,8 % dans le groupe filgotinib 100 et 21,6 % dans le groupe placebo.

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont détaillées dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (étude FINCH II ; population FAS)

	Filgotinib 200 N = 147	Filgotinib 100 N = 153	Placebo N = 148	Total N = 448
Age, ans				
Moyenne (ET)	56 (125)	55 (12,0)	56 (12,1)	56 (12,2)
Médiane (min – max)	56 (20 ; 80)	56 (25 ; 80)	57 (25 ; 83)	56 (20 ; 83)
> 65 ans – n (%)	35 (23,8)	36 (23,5)	42 (28,4)	113 (25,2)
Sexe, n (%)				
Féminin	120 (81,6)	119 (77,8)	121 (81,8)	360 (80,4)
IMC, kg/m²				
Moyenne (ET)	30,5 (7,89)	30,3 (7,66)	29,8 (7,25)	30,2 (7,59)
Fumeurs à l'inclusion, n (%)				
Non	93 (63,3)	99 (64,7)	98 (66,2)	290 (64,7)
Ancienneté du diagnostic, ans				
Moyenne (ET)	12,6 (9,48)	12,0 (7,74)	12,6 (10,30)	12,4 (9,20)
CRP (mg/L)				
Moyenne (ET)	17,21 (18,275)	21,49 (28,206)	16,42 (18,321)	18,41 (22,249)
Présence de facteur rhumatoïde				
Oui	104 (70,7)	107 (69,9)	92 (62,2)	303 (67,6)
Présence d'anticorps anti-CCP				
Oui	99 (67,3)	113 (73,9)	105 (70,9)	317 (70,8)
Nombre d'articulations gonflées				
SJC66 - Moyenne (ET)	18 (12,5)	17 (12,4)	17 (9,7)	17 (11,6)
SJC28 – Moyenne (ET)	12 (6,3)	12 (6,0)	12 (6,0)	12 (6,1)
Nombre d'articulations douloureuses				
TJC68 - Moyenne (ET)	28 (16,1)	26 (15,4)	27 (15,5)	27 (15,7)
TJC28 – Moyenne (ET)	16 (7,7)	15 (6,8)	16 (6,9)	16 (7,1)
Score DAS28(CRP)				
Moyenne (ET)	5,9 (1,03)	5,9 (0,98)	5,9 (0,86)	5,9 (0,96)
Score HAQ-DI				
Moyenne (ET)	1,70 (0,656)	1,64 (0,683)	1,65 (0,633)	1,67 (0,657)
SF36 PCS				
Moyenne (ET)	30,4 (7,75)	31,7 (7,76)	31,1 (8,17)	31,1 (7,89)
SF36 MCS				
Moyenne (ET)	44,5 (11,97)	44,2 (11,59)	44,3 (11,32)	44,3 (11,60)
FACIT-F				
Moyenne (ET)	24,2 (11,47)	23,7 (12,30)	25,4 (10,89)	24,4 (11,57)
Score mTSS				
Moyenne (ET)				
Antécédent de traitement par bDMARD				
Oui	147 (100)	153 (100)	147 (99,3)	447 (99,8)
< 3 bDMARD	110 (74,8)	119 (77,8)	114 (77,0)	343 (76,6)
≥ 3bDMARD	37 (25,2)	34 (22,2)	34 (23,0)	105 (23,4)
≥ 5 bDMARD	9 (6,1)	6 (3,9)	13 (8,8)	28 (6,3)
Anti-TNF	121 (82,3)	134 (87,6)	124 (83,8)	379 (84,6)
tocilizumab	30 (20,4)	26 (17,0)	25 (16,9)	81 (18,1)
abatacept	25 (17,0)	20 (13,1)	34 (23,0)	79 (17,6)
rituximab	19 (12,9)	11 (7,2)	14 (9,5)	44 (9,8)
anakinra	2 (1,4)	2 (1,3)	0	4 (0,9)
Traitement par corticoïdes oraux à l'inclusion				
Oui	68 (46,3)	68 (44,4)	71 (48,0)	207 (46,2)
Dose moyenne – mg/j (ET)	6,4 (2,70)	6,3 (2,58)	6,2 (2,69)	6,3 (2,65)
Traitement par MTX à l'inclusion				
Oui	124 (84,4)	127 (83,0)	116 (78,4)	367 (81,9)
Dose moyenne – mg/j (ET)	15,5 (5,12)	16,2 (5,58)	15,5 (5,02)	15,8 (5,25)

ET : écart-type ; MTX : méthotrexate ; PCS : *physical component scale* ; MCS : *mental component scale* ; CRP : C-réactive protéine ; DAS28 : *disease activity score 28* ; bDMARD : *biological disease modifying anti rheumatic drug* ; IMC : indice de masse corporelle ; FACIT- F : *Fonctional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue scale* ; HAQ-

► Critère de jugement principal : Pourcentage de patients répondeurs ACR20 à S12 (filgotinib 200 vs placebo ; supériorité)

A la date de l'analyse principale, quand tous les patients avaient terminé les 12 premières semaines de l'étude, le pourcentage de patients avec une réponse ACR20 était de 66,0 % (n = 97) dans le groupe filgotinib 200 et de 31,1 % dans le groupe placebo (n = 46). La différence de 34,9 % (IC_{95%} [23,5 ; 46,3]), en faveur du groupe filgotinib 200, était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (p < 0,001).

A titre informatif, le pourcentage de réponse dans les groupes filgotinib 100 étaient de 57,5 % (n = 335).

➤ Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été menées, notamment sur la population PP et selon la méthode « tipping point » pour l'imputation des données manquantes. Les résultats étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale et suggéraient la supériorité du groupe filgotinib 200 par rapport au placebo.

➤ Analyses en sous-groupe

Des analyses en sous-groupe, exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ont été réalisées sur le critère du jugement principal selon les principales caractéristiques à l'inclusion (âge, sexe, poids, ancienneté de la maladie) et les facteurs de stratification à la randomisation (DAS28, région géographique, exposition à bDMARD, présence de FRP ou anti-CCP). Ces analyses ont suggéré la supériorité du groupe filgotinib par rapport au groupe placebo dans l'ensemble de ces sous-groupes d'intérêt avec un nombre suffisant de patient.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité du filgotinib (200 et 100 mg) vs placebo, sur l'ensemble de ces critères ont été démontrés de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (cf. tableau 7 ci-dessous). Seuls les résultats du groupe filgotinib 200 mg (posologie validée par l'AMM) sont présentés.

A noter également que d'autres critères secondaires ont été testés. Cependant, en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont pas décrits.

Tableau 7. Résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude FINCH II ; population FAS ; 20/03/2018)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés*	Groupe filgotinib 200 N = 147	Groupe placebo N = 148
1. Score DAS28(CRP) ≤ 3,2 à S12		
Pourcentage à S12	40,8 %	15,5 %
Différence vs placebo [IC _{95%}]	25,3 [14,7 ; 35,8]	-
p	< 0,001	-
2. Variation score HAQ-DI à S12		
Variation moyenne à S12	- 0,55	- 0,23
Différence vs placebo [IC _{95%}]	- 0,32 (- 0,45 ; - 0,19)	-
p	< 0,001	-

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; S12 : visite de la semaine 12 ; DAS28 : disease activity score 28 ; HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire Disability Index.

* Les critères de jugements secondaires n° 3, 4 et 5, 6 correspondaient au groupe filgotinib 100 (posologie non validée par l'AMM) ne sont pas présentés.

► Traitements concomitants

Le nombre et la nature des traitements concomitants reçus étaient comparables entre les groupes, notamment concernant les traitements de fond conventionnels.

07.2 Qualité de vie

Dans les études cliniques FINCH I et II, la qualité de vie a été analysée en tant que critère secondaire hiérarchisé, par l'intermédiaire du questionnaire HAQ-DI évalue la capacité fonctionnelle des patients et dont les résultats sont présentés dans le chapitre précédent.

Les différences entre les groupes filgotinib 200 mg et placebo de - 0,29 (FINCH I) et - 0,32 (FINCH II) étaient statistiquement significatives et cliniquement pertinentes (seuils de pertinence clinique prédéfinis aux protocoles : - 0,22) en faveur du filgotinib.

La qualité de vie des patients a également été analysée dans les études à l'aide des questionnaires SF-36, le FACIT-fatigue, l'EQ-5D et le WPAI-RA. Les résultats sur ces critères sont issus d'analyses exploratoires réalisées sans contrôle de l'inflation du risque alpha. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée de ces résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etudes FINCH (filgotinib en association au MTX ou csDMARD à partir de la 2^{ème} ligne)

	FINCH I	FINCH II
Population de tolérance et exposition au traitement		
Effectif - n	Filgotinib 200 : 475 Filgotinib 100 : 480 Adalimumab : 325 Placebo : 475	Filgotinib 200 : 147 Filgotinib 100 : 153 Placebo : 148
Durée de traitement	52 semaines (24 semaines pour placebo)	24 semaines
Patients toujours sous traitement - %	Filgotinib 200 : 83,2 Filgotinib 100 : 82,5 Adalimumab : 81,5	Filgotinib 200 : 60,5 Filgotinib 100 : 45,8 Placebo : 45,3
Exposition moyenne au traitement (semaine)	Filgotinib 200 : 47,3 Filgotinib 100 : 47,1 Adalimumab : 46,6 Placebo : 21,8	Filgotinib 200 : 22,8 Filgotinib 100 : 21,5 Placebo : 19,8
Exposition totale au traitement (patients-année)	Filgotinib 200 : 430,63 Filgotinib 100 : 433,48 Adalimumab : 290,11 Placebo : 198,48	Filgotinib 200 : 147 Filgotinib 100 : 153 Placebo : 148
Événements indésirables (EI) (filgotinib 200 mg vs placebo [vs adalimumab])		
Patients ayant eu ≥ 1 EI - n (%)	352 (74,1) vs 254 (53,5) vs 239 (73,5)	102 (69,4) vs 100 (67,6)
EI les plus fréquemment rapportés (≥ 4 % dans un des groupe) - (%)	- Rhinopharyngite (9,1 vs 5,3 vs 7,4) - Infection respiratoire haute (8,6 vs 2,9 vs 6,5) - Augmentation ALAT (3,6 vs 2,3 vs 6,8) - Infection urinaire (4,0 vs 1,3 vs 5,2) - Céphalées (4,0 vs 3,6 vs 4,0) - Augmentation ASAT (2,5 vs 1,9 vs 5,5) - Bronchite (4,4 vs 2,9 vs 3,1) - Hypertension (4,6 vs 1,1 vs 4,6) - Polyarthrite rhumatoïde (1,3 vs 4,0 vs 3,4)	- Rhinopharyngite (10,2 vs 4,7) - Infection VAS (5,4 vs 4,1) - Nausées (4,8 vs 4,1) - Bronchite (5,4 vs 5,4) - Céphalées (5,4 vs 1,4) - Hypertension (4,1 vs 1,4) - Polyarthrite rhumatoïde (1,4 vs 6,1)
Patients ayant eu ≥ 1 EI sévère (grade ≥ 3) - n (%)	58 (12,2) vs 33 (6,9) vs 29 (8,9)	8 (5,4) vs 9 (6,1)
EI ayant entraîné le décès (grade 5) - n (%)	3 (0,6) vs 1 (0,2) vs 1 (0,3) [choc septique/pneumonie x2, alvéolite*]	0 vs 0
Événements indésirables graves (EIG) (filgotinib 200 mg vs placebo [vs adalimumab])		
Patients ayant eu ≥ 1 EIG (%)	35 (7,4) vs 21 (4,4) vs 22 (6,8)	6 (4,1) vs 5 (3,4)

EIG les plus fréquents (≥ 2 patients dans un des groupes) - (n)	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie (4 vs 1 vs 3) - Bronchite (2 vs 1 vs 0) - Cholécystite (2 vs 0 vs 0) - Insuffisance respiratoire aigüe (2 vs 0 vs 0) - Choc septique (2 vs 0 vs 0) 	- Gastroentérite (0 vs 2)
Autres (filgotinib 200 mg vs placebo [vs adalimumab])		
Patients ayant eu ≥ 1 EI ayant entraîné un arrêt de traitement – n (%)	26 (5,5) vs 15 (3,2) vs 18 (5,5)	5 (3,4) vs 3 (2,0)
EI d'intérêt particulier - (n)	<ul style="list-style-type: none"> - Infections (206 [43,3 %] vs 106 [22,3] vs 129 [39,7 %]) - Infection grave (13 [2,7 %] vs 4 [0,8 %] vs 10 [3,1 %]) - Infection opportuniste (0 vs 1) - MACE (0 vs 2 vs 1) - Zona (6 vs 2 vs 2) - Tumeur maligne (2 vs 3 vs 2) - Événement thromboembolique (1 vs 2 vs 1) - Hépatite B ou C (1 vs 0 vs 1) - Cancer de la peau (1 vs 0 vs 0) - Infection opportuniste (0 vs 0 vs 2) - Tuberculose active (0 vs 0 vs 1) - Perforation gastro-intestinale (1 vs 0 vs 0) 	<ul style="list-style-type: none"> - Infections (53 [36,1%] vs 40 [27,0%]) - Infections graves (1 vs 2) - MACE (0 vs 1) - Zona (2 vs 0) - Événements thromboembolique (1 vs 0) - Hépatite B ou C (0 vs 1) - Tuberculose, tumeur maligne, cancer cutané et infection opportuniste (0 vs 0)

7.3.1.2 Etude d'extension DARWIN III (filgotinib en monothérapie ou en association au MTX à partir de la 2^{ème} ligne)

Pour rappel, l'évaluation de la tolérance à long terme du filgotinib chez des patients atteints de PR modérée à sévère ayant reçu le filgotinib dans une des études de phase II DRAWN 1 ou 2 et/ou dans l'étude DARWIN III était l'objectif principal de cette étude d'extension.

La méthode de l'étude DARWIN 3 est décrite dans le chapitre 7.1.1.2 du présent avis.

► Population

La population pour l'analyse des données de tolérance dans l'étude DARWIN 3 était composée de 497 patients dans le groupe filgotinib + MTX et de 252 patients dans le groupe filgotinib en monothérapie.

► Exposition au traitement

A la date de l'analyse (30 mai 2018), l'exposition moyenne au filgotinib, calculée depuis la première dose reçue dans l'étude DARWIN 1 ou 2, a été de 158,6 semaines pour les patients traités par filgotinib + MTX et de 149,3 semaines dans le groupe de patients traités par filgotinib en monothérapie. Au total, respectivement 67,8 et 65,7 % des patients ont été exposés au filgotinib pendant au moins 156 semaines dans l'étude DARWIN.

► Événements indésirables (EI)

A la date de l'analyse, et depuis la 1^{ère} dose de filgotinib reçue dans les études DARWIN 1 et 2 ou dans l'étude DARWIN 3, le nombre de patients ayant eu au moins 1 événement indésirable a été de 419 (84,3 %) pour ceux ayant été traités par filgotinib + MTX et de 2013 (83,9 %) pour les patients traités par filgotinib en monothérapie.

Les EI les plus fréquemment rencontrés étaient des infections urinaires (10,7 % dans le groupe filgotinib + MTX), des rhinopharyngites (10,1 % des patients dans le groupe filgotinib + MTX), des infections respiratoires hautes (13,2 % des patients traités en monothérapie), une hyperlipidémie (10,7 % des patients traités en monothérapie) et un test positif pour la tuberculose (9,7 % t 13,6 % des patients traités en association et en monothérapie)

Au total, 47 patients (9,5 %) et 22 patients (9,1 %) ont eu au moins un EI sévère (grade ≥ 3) dans les groupes filgotinib + MTX et filgotinib monothérapie. Seul l'événement lymphopénie a été rapporté chez plus de 1 % des patients (n = 6 ; 1,2 % ; groupe filgotinib + MTX).

► **Événements indésirables graves (EIG)**

Au total 45 patients ont eu au moins 1 EIG dans le groupe filgotinib + MTX (9,1 %). Dans le groupe filgotinib monothérapie ce nombre était de 33 patients (13,6 %). Parmi les plus fréquents (> 2 patients dans chaque groupe), il a été noté une ostéoarthrite (n = 4), des lithiases biliaires (n = 3), une pneumonie, des maladies coronariennes et angine de poitrine (n = 2) dans le groupe filgotinib + MTX ainsi qu'une ostéoarthrite, une pneumonie, une insuffisance rénale aiguë et un lymphome non hodgkinien (n = 2) dans le groupe filgotinib monothérapie.

► **Décès**

Au total, 5 patients sont décédés pendant la durée du suivi : 2 patients dans le groupe filgotinib + MTX (méningite méningococcique et thrombose veineuse profonde + embolie pulmonaire) et 3 patients dans le groupe filgotinib seul (2 lymphomes non hodgkinien et 1 pneumonie). Les cas de lymphome, de pneumonie et de méningite méningococcique ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

► **Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement**

Dans le groupe filgotinib + MTX, 122 patients (24,5 %) ont arrêté le traitement en raison d'événement indésirables (les plus fréquents étaient un test positif pour la tuberculose [9,5 %], une tuberculose latente [2,4 %] et une lymphopénie [2,2 %]).

Dans le groupe filgotinib monothérapie, 74 patients (30,6 %) ont arrêté le traitement en raison d'un EI (les plus fréquents étaient un test positif pour la tuberculose [13,6 %], une augmentation de la créatinine (3,7 %) et une tuberculose latente (1,7 %)).

► **Événements indésirables d'intérêt particulier**

Des infections ont été rapportées chez 271 (54,5 %) patients du groupe filgotinib + MTX et chez 118 patients (48,8 %) du groupe filgotinib monothérapie. Les infections les plus fréquentes étaient des infections urinaires (10,7 % et 10,3 %), des rhinopharyngites (10,1 % et 7,0 %) et des infections respiratoires hautes (9,1 % et 13,2 %).

Les infections graves ont concerné respectivement 9 patients (1,8 %) et 12 patients (5,0 %). Seul l'événement de pneumonie a été rapporté chez plus d'un patient (2 patients dans chaque groupe). A noter qu'une analyse ad hoc a rapporté 2 événements d'infections graves supplémentaires (méningite à méningocoque et pneumonie et sepsis).

Un seul patient a eu une infection opportuniste (candidose). Alors que les infections à zona ont été rapportées chez 22 patients du groupe filgotinib + MTX (4,4 %) et 11 patients (4,5 %) du groupe filgotinib monothérapie. A noter un cas de zona oculaire considéré comme sévère, grave. La majorité de ces événements a été considérée comme liée au traitement (20 /33).

Au total 7 patients ont eu un cancer cutané (hors-mélanome).

Concernant les événements cardiovasculaires majeurs (MACE), 1 infarctus cérébral hémorragique, 1 infarctus cérébral ischémique ainsi qu'1 insuffisance cérébrovasculaire ont été rapportés. Ces 3 cas ont été considérés comme graves et aucun n'a été jugé lié au traitement par le comité d'adjudication des événements cardiovasculaires.

Un événement thromboembolique (TVP + EP) a été retrouvé lors de l'analyse post-hoc. Cet événement grave a entraîné le décès du patient mais n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Un seul événement perforation gastro-intestinale a été rapporté (groupe filgotinib + MTX) mais n'a pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Aucun cas de tuberculose active ou hépatite B ou C n'a été rapporté.

7.3.1.3 Analyse poolée de tolérance

Une analyse poolée des résultats de tolérance des études de phase II et III ainsi que des données disponibles de l'étude DARWIN 3, a été réalisée à la demande de l'EMA dans le cadre de la demande d'AMM.

Les résultats rapportent l'absence de différence en termes de fréquence d'événements indésirables entre le groupe filgotinib 200 mg et les groupe adalimumab et csDMARD/placebo.

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

JYSELECA (filgotinib) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 1.0 du 21 juillet 2020) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés ci-dessous.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Infections opportunistes et graves - Zona
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité embryonnaire et tératogénicité - Altération de la spermatogénèse entraînant une possible diminution de la fertilité - Tumeur maligne - Evènements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) - Perforation gastro-intestinale - Cancer cutané (hors mélanome) - Evènements cardiovasculaire majeur (MACE) - Hyperlipidémie - Varicelle
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - 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)

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

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 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

[...]

Fréquence ^a	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Zona Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypercholestérolémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
<i>Investigations</i>	
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang

^a Fréquence basée sur la période pré-secours contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients ayant reçu filgotinib 200 mg.

Modification des paramètres biologiques

Créatinine

Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale.

Lipides

Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite.

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE).

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 % par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme.

Le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées.

Dans les études contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparée au placebo était : infection des voies respiratoires supérieures (3,3 % versus 1,8 %), infection des voies urinaires (1,7 % versus 0,9 %), pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) et zona (0,1 % versus 0,3 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves.

Infections opportunistes (hors TB)

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 %, de 0,2 % et de 0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 0,1 % par 100 PAE.

Nausées

Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib.

Créatine phosphokinase

Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à

l'inclusion de la CPK était respectivement de -16 (449), de 61 (260) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg.

Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Expérience des études d'extension à long terme

Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans ; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. »

07.4 Autres données

Le laboratoire a également réalisé des méta-analyses en réseau (NMA) qui avaient pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du filgotinib 200 mg en association à un csDMARD par rapport aux autres bDMARD ou tsDMARD (également en association à un csDMARD), ainsi qu'aux csDMARD seuls, chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère après une réponse inadéquate à au moins un csDMARD (à partir de la 2^{ème} ligne) ou à au moins un bDMARD (à partir de la 3^{ème} ligne de traitement).

Méthode

Une revue systématique de la littérature (RSL) a tout d'abord été réalisée. Pour être incluses dans la NMA, les études devaient :

- être des essais contrôlés, randomisés et menés en double aveugle (concernant le filgotinib, les données sont issues des études FINCH I et FINCH II)
- évaluant les bDMARD (anti-TNF, anti-IL1, anti-IL6, abatacept) ou tsDMARD (inhibiteurs de JAK), en association avec le MTX ou un autre csDMARD, à la posologie validée par leur AMM,
- chez des patients atteints de PR modérée à sévère précédemment traités par csDMARD (2^{ème} ligne et plus) et/ou bDMARD (3^{ème} ligne et plus),
- en termes de réponses ACR 20, 50 et 70 et de rémission clinique (DAS28 > 2,6) évaluées à 12 et 24 semaines.

A noter que les groupes utilisant des csDMARD en monothérapie étaient regroupés pour la NMA dans un seul groupe « csDMARD » quel que soit le traitement effectivement utilisé

Les NMA ont été menées selon une approche Bayésienne. Les distributions des effets des traitements ont été estimées à l'aide d'un modèle linéaire généralisé à effet aléatoire et à effet fixe. Pour l'analyse des critères de réponse ACR, il a été choisi d'utiliser un modèle simple, regroupant les 3 seuils de réponse (ACR20, ACR50 et ACR70) en un seul critère de « réponse ACR ». Ce modèle utilise une vraisemblance conditionnelle binomiale avec un lien probit. Le critère de rémission (DAS28(CRP) <2,6) était un critère binaire unique et utilise donc une vraisemblance conditionnelle binomiale avec un lien logit.

Résultats

Concernant les patients en échec à au moins un csDMARD (2^{ème} ligne et plus), au total 15 études pour 14 associations de traitements ont été retrouvées lors de la revue de la littérature.

Les résultats ont suggéré l'absence de différence des différents traitements étudiés avec le filgotinib 200 mg + csDMARD sur les réponses **ACR aux semaines 12 et 24. A 52 semaines, les résultats suggèrent une différence significative en faveur de filgotinib 200 mg + csDMARD pour les comparaisons vs sarilumab 200 mg + csDMARD (0,35 ; IC_{95%} [0,03 ; 0,68]), sarilumab 150 mg**

+ csDMARD (0,46 ; IC_{95%} [0,13 ; 0,78]) et infliximab 3 mg/kg + csDMARD (0,50 ; IC_{95%} [0,17 ; 0,83]).

Les résultats sur l'obtention d'une rémission (DAS28 < 2,6) suggèrent également l'absence de différence avec la plupart des groupes de traitement sauf avec l'adalimumab + csDMARD à S12 et S24 (médianes des effets relatifs respectivement de -0,43 ; IC_{95%} [-0,71 ; -0,15] et de -0,35 ; IC_{95%} [-0,60 ; -0,09]), l'étanercept + csDMARD à S12 (-1,07 ; IC_{95%} [-1,89 ; -0,21]) et tofacitinib + csDMARD (-0,54 ; IC_{95%} [-0,95 ; -0,12]), différences en faveur du filgotinib.

Concernant les patients en échec à au moins un bDMARD (3^{ème} ligne et plus), au total 8 études pour 13 associations de traitements ont été retrouvées lors de la revue de la littérature.

Les analyses sur le critère de réponse ACR à S12 et S24 suggèrent l'absence de différence significative entre le traitement par filgotinib 200 mg + csDMARD et les autres traitements évalués, à l'exception de la comparaison vs sarilumab 150 mg + csDMARD à S12 pour laquelle les résultats sont en faveur du groupe filgotinib (médiane de l'effet relatif : 0,28 ; IC_{95%} [0,07 ; 0,51]).

Concernant l'obtention d'une rémission (DAS28 < 2,6), aucune différence n'a été observée entre le groupe filgotinib 200 mg + csDMARD et l'ensemble des autres traitements évalués, que ce soit à 12 ou 24 semaines.

Concernant les données de tolérance, les résultats chez les patients en réponse inadéquate à un csDMARD ou à un bDMARD suggèrent une tolérance à 24 semaines comparable entre les différents traitements sur l'ensemble des critères évalués, dont les infections graves, les zona et les EIG. En effet, la quasi-totalité des comparaisons n'a pas mis en évidence de différence significative entre les traitements. Les seules exceptions étaient significativement en faveur de filgotinib 200 mg + csDMARD et concernaient les critères d'infections graves et d'EIG vs certolizumab pegol + csDMARD, et le critère d'augmentation des ALAT vs tocilizumab (4mg/kg et 8 mg/kg) + csDMARD.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription des spécialités **JYSELECA (filgotinib) 100 et 200 mg, comprimés pelliculés**, dans le traitement (en monothérapie ou en association au MTX) de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD), repose principalement sur les résultats de 3 études cliniques menées chez des patients en échec à au moins un DMARD soit en 2^{ème} ligne de traitement ou plus :

- A partir de la 2^{ème} ligne :
 - L'étude de phase III **FINCH I**, randomisée, comparative versus placebo et adalimumab, menée en double aveugle, qui a évalué le filgotinib en association à un csDMARD chez 1 755 patients en échec à au moins un traitement de fond classique (csDMARD) et naïfs de biothérapies (bDMARD),
 - L'étude de phase II **DARWIN 3** (en cours), non randomisée, non comparative de suivi, qui évalue l'efficacité et la tolérance à long terme du filgotinib (en monothérapie ou en association au MTX) chez 739 patients en échec à au moins un csDMARD, naïfs de bDMARD et traités dans une des études DARWIN 1 ou 2.
- A partir de la 3^{ème} ligne :
 - L'étude de phase III **FINCH II**, randomisée, comparative versus placebo, menée en double aveugle, qui a évalué le filgotinib en association à un csDMARD chez 448 patients en échec à au moins un bDMARD

A noter que l'efficacité du filgotinib a été évaluée principalement en association à un DMARD conventionnel (principalement le MTX). Seule l'étude DARWIN 3 a inclus quelques patients traités en monothérapie dans l'étude de phase II DARWIN 2.

A noter également que les études ont évalué le filgotinib aux posologies journalières de 100 et 200 mg mais seule la posologie de 200 mg par jour est recommandée par l'AMM (selon le RCP la

posologie de 100 mg/jour peut néanmoins être utilisée mais uniquement chez les patients > 75 ans ou en cas d'insuffisance rénale modéré à sévère en raison de données limitées).

► Efficacité

➤ Patients en échec à au moins un csDMARD (2^{ème} ligne et plus)

Dans les études FINCH I et DARWIN 3 les caractéristiques des patients étaient similaires et comparables entre les groupes. Il s'agissait principalement de femmes (> 80 %), d'âge médian d'environ 54 ans. Les caractéristiques de la maladie étaient également comparables. Le score moyen DAS28 à l'inclusion était d'environ 5,7 dans l'étude FINCH I. Le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptide citrulliné étaient positifs dans une majorité des cas (> 75 %) dans les deux études. Respectivement 47 patients (2,7 %) et 58 patients (7,8 %) des patients (n = 58) des études FINCH I et DARWIN 3 avaient été préalablement traités par bDMARD de façon non conforme avec les critères de sélection de ces études.

A noter enfin que dans l'étude DARWIN 3, 32,9 % des patients (n = 243) étaient traités par filgotinib en monothérapie (patients issus de l'étude DARWIN 2).

Dans l'étude FINCH I, le pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à la semaine 12 (critère de jugement principal) était de 76,6 % (n = 364) dans le groupe filgotinib 200 et de 49,9 % dans le groupe placebo (n = 237). La différence de 26,7 % (IC_{95%} [20,6 ; 32,8]), en faveur du groupe filgotinib 200, était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (p < 0,001).

Des critères secondaires d'efficacité ont été hiérarchisés afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests. Les résultats sur ces critères ont montré une supériorité du groupe filgotinib 200 mg par rapport au groupe placebo en termes d'obtention d'une faible activité de la maladie (score DAS28 ≤ 3,2), d'obtention d'une rémission (score DAS28 < 2,6), en termes d'inhibition de la progression radiographique (score mTSS) et de capacité fonctionnelle (HAQ-DI). Tous ces critères ont été évalués à la semaine 12 (ou à la semaine 24 pour la progression radiographique et l'obtention d'une rémission).

La non-infériorité du filgotinib par rapport à un traitement de fond biologique, l'adalimumab, sur le pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (score DAS28 ≤ 3,2), a été testée dans l'étude FINCH I en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé et a été démontrée.

A noter enfin que d'autres critères secondaires ont été testés dans l'étude FINCH I. Cependant, en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont pas décrits.

Les résultats d'efficacité (objectif secondaire) à long terme de l'étude DARWIN 3 ont montré un maintien de l'efficacité du filgotinib (en monothérapie ou en association) jusqu'à la semaine 156 en termes notamment de pourcentage de patients avec des scores ACR (20, 50 et 70) ainsi qu'en termes de variation du score DAS28, de pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (DAS28 ≤ 3,2) ou en rémission clinique (DAS28 < 2,6).

➤ Patients en échec à au moins un bDMARD (3^{ème} ligne et plus)

Seule l'étude de phase III FINCH II a évalué l'efficacité du filgotinib, en association à un csDMARD par rapport au placebo chez des patients en échec d'au moins un bDMARD (soit en 3^{ème} ligne de traitement et plus).

Les patients de l'étude FINCH II étaient en majorité des femmes (80,4 %) d'âge médian 56 ans avec un diagnostic de PR depuis 12,4 ans en moyenne.

Les patients avaient une présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-peptide citrulliné dans 70,8 % des cas. Le score DAS28 (CRP) moyen était de 5,9 et les patients avaient en moyenne 17 et 27 articulation gonflées et douloureuses respectivement.

Au total, 207 (46,2 %) recevaient à l'inclusion des corticoïdes et 367 (81,9 %) du méthotrexate.

Tout comme pour l'étude FINCH I, le critère de jugement principal de l'étude était le pourcentage de patients avec une réponse ACR 20 à la semaine 12. Ce pourcentage était de 66,0 % (n = 97) dans le groupe filgotinib 200 mg et de 31,1 % dans le groupe placebo (n = 46). La différence de 34,9 % (IC_{95%} [23,5 ; 46,3]), en faveur du groupe filgotinib 200 mg, était statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 5 % (p < 0,001).

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont montré également la supériorité du filgotinib 200 mg par rapport au placebo sur le pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie à S12 ainsi que sur le score de qualité de vie HAQ-DI.

D'autres critères secondaires exploratoires ont été testés dans l'étude FINCH II mais ne seront pas décrits en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests.

Enfin, des méta-analyses ont été réalisées afin de comparer l'efficacité et la tolérance du filgotinib 200 mg (+ csDMARD) aux autres bDMARD ou tsDMARD (+ csDMARD), chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère après une réponse inadéquate à au moins un csDMARD ou à au moins un bDMARD. Les résultats sur la plupart des analyses suggèrent l'absence de différence entre les traitements étudiés en termes de réponse ACR et d'obtention d'une rémission.

► Tolérance

Les données de tolérance issues des 3 études FINCH I, FINCH II et DARWIN 3 sont concordantes. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec le filgotinib ont été des infections, notamment graves, incluant des infections urinaires, des infections ORL et des voies aériennes supérieures. A noter que des cas de zona ont été rapportés dans les études FINCH I et II de façon plus fréquente dans le groupe filgotinib par rapport à l'adalimumab ou au placebo. Ce risque est intégré dans le PGR en tant que risque important identifié.

Les résultats des méta-analyses en réseau et de l'analyse poolée de tolérance ne suggèrent pas de différence significative du filgotinib avec les autres classes thérapeutiques dans la plupart des cas. De rares événements thromboemboliques veineux, ont également été mis en évidence dans les études cliniques et font partie des risques importants potentiels du PGR, de même que le risque de tumeur maligne, de perforation gastro-intestinale et de cancer cutané (hors mélanome).

Le PGR prévoit des mesures additionnelles de pharmacovigilance afin de récolter des données de tolérance à long terme en condition réelles d'utilisation **ainsi que la surveillance du risque potentiel sur la spermatogénèse et la fertilité mis en évidence dans les études pré-cliniques et ayant entraîné le rejet provisoire de l'AMM aux Etats-Unis**. A noter que des résultats d'études évaluant spécifiquement ce risque (études MANTA et MANTA-Ray) ont été demandés par l'EMA dans le cadre de l'AMM.

► Discussion

Au total, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du filgotinib en association à un csDMARD (généralement le MTX) par rapport au placebo (csDMARD seul), en termes d'activité de la maladie (scores ACR20 et DAS28), de progression radiographique (effet structural) et de capacité fonctionnelle (HAQ-DI) dans les études :
 - FINCH I, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (patient naïf de bDMARD)
 - FINCH II, à partir de la 3^{ème} ligne de traitement (patients en échec à au moins un bDMARD)
- de la démonstration de la non-infériorité du filgotinib par rapport à l'adalimumab (tous deux en association à un csDMARD), en termes d'obtention d'une faible activité de la maladie chez des patients en 2^{ème} ligne et plus (étude FINCH I), sans démonstration de la supériorité (analyse exploratoire), à l'inverse du baricitinib (OLUMIANT) qui a démontré sa supériorité vs adalimumab sur le score ACR20,
- des limites de ces études, notamment :
 - de l'hétérogénéité de la population de l'étude FINCH II avec l'inclusion de patients intolérants à un bDMARD (23 %) pouvant être considérés comme des patients de 2^{ème} ligne,
 - de l'absence de comparaison à l'adalimumab en termes d'obtention d'une rémission de la maladie, critère le plus cliniquement pertinent, dans l'étude FINCH I,
 - de la proportion non négligeable (entre 15 et 20 %) des patients de l'étude FINCH II qui ont été traités en association à un csDMARD (autre que le MTX) alors que l'AMM n'autorise son utilisation qu'en association au MTX,
- du maintien de l'efficacité du traitement jusqu'à 156 semaines suggéré dans l'étude de suivi DARWIN 3,

- de l'absence de démonstration robuste de l'efficacité du filgotinib en monothérapie en 2^{ème} ligne et plus et de l'absence de donnée concernant l'utilisation du filgotinib en monothérapie en 3^{ème} ligne et plus,
- des données comparatives limitées par rapport aux csDMARD autres que le MTX utilisés en 2^{ème} ligne (et notamment aux associations de csDMARD),
- de l'absence de données par rapport aux traitements de fond biologiques autres que l'adalimumab utilisés en 2^{ème} ligne et plus,
- des données de tolérance principalement marquées par des infections, notamment graves, et de rares cas d'événements thromboemboliques et cardiovasculaires, bien que les patients à haut risque cardiovasculaire aient été exclus des études,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, comparativement aux biothérapies disponibles, notamment sur le risque infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires, thromboemboliques, de perforations gastrointestinales et de survenue de tumeurs malignes secondaires,
- et de la mise en évidence dans les études pré-cliniques effectuées chez l'animal (rats et chiens) d'une altération de la spermatogenèse, d'effets histopathologiques sur les organes reproducteurs mâles (testicules et épидидyme) et d'une baisse de la fertilité. Le mécanisme de cette toxicité testiculaire est pour l'instant inconnu, de même que sa réversibilité et l'effet potentiel chez l'homme, dont résultats des études MANTA et MANTA RAY en cours permettront éventuellement de répondre (résultats attendus au cours du 1^{er} semestre 2021).

il est attendu un impact supplémentaire de JYSELECA (filgotinib) sur la morbidité et sur la qualité de vie des femmes atteintes de PR active modérée à sévère. De plus, son mode d'administration par voie orale pourrait avoir un impact favorable sur l'organisation du parcours de soin et permettre d'alléger les contraintes liées à l'injection pour les patients. Compte tenu des incertitudes sur le risque sur la fertilité masculine, l'impact de JYSELECA chez les hommes ne peut être établi en l'état actuel du dossier.

En conséquence, JYSELECA (filgotinib) est susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles uniquement chez les femmes atteintes de PR active modérée à sévère.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Engagement dans le cadre de l'AMM

JYSELECA (filgotinib) fait l'objet d'un suivi additionnel de pharmacovigilance dans le cadre du PGR qui comprend :

- Les résultats définitifs des études d'extensions en cours DARWIN 3 (GLPG0634-CL-205) et FINCH IV (GS-US-417-0304) évaluant la tolérance à long terme du filgotinib (cf. description ci-dessous) ;
- Les résultats définitifs des études MANTA (GS-US-418-4279) et MANTA-Ray (GLPG0634-CL-227) évaluant les effets du filgotinib **sur la fonction testiculaire et la spermatogénèse** à 13 semaines chez des patients adultes atteints de maladies inflammatoire de l'intestin et de maladies rhumatismales (résultats intermédiaires attendus au cours du 1^{er} semestre 2021) ;
- La mise en place des études observationnelles GS-EU-417-9046, GS-EU-417-9047, GS-EU-417-9048, GS-EU-417-5882 et GS-EU-417-5883, post-autorisation (PASS) dont l'objectif est d'évaluer la sécurité d'utilisation du filgotinib chez les patients inclus dans des registres européens ayant initié un traitement par filgotinib en Europe après l'AMM et (cf. description ci-dessous) ;
- La mise en place des études GS-EU-417-9050, GS-EU-417-9051, GS-EU-417-9052, GS-EU-417-5884 et GS-EU-417-5885 dont l'objectif est d'évaluer l'impact des mesures additionnelles de minimisation du risque mises en place dans le cadre du PGR du filgotinib ;

7.6.2 Etudes en cours dans l'indication

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Polyarthrite Rhumatoïde		
DARWIN 3 (GLPG0634-CL-205)	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 pour le traitement de la PR active modérée à sévère.	Rapport final Q3 2025
FINCH IV (GS-US-417-0304)	Étude internationale de phase III, multicentrique, en ouvert, d'extension et suivi à long terme, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib pour le traitement de la PR active modérée à sévère.	Rapport final Q2 2026
GS-EU-417-9046, 9047 et 9048	Études prospectives, observationnelles, post-AMM, conduites respectivement sur les registres européens BSRBR, ARTIS et RABBIT afin d'évaluer l'incidence des risques d'infections, de tumeurs malignes, d'événements cardiovasculaires et autres événements d'intérêt particuliers. Elles incluront tous les patients atteints de PR inscrits dans ces registres et ayant initié un traitement par filgotinib après son autorisation en Europe.	Protocole final Q1 2021 Rapport final Q3 2030
GS-EU-417-9050, 9051 et 9052	Études menées selon la même méthodologie que les études 9046, 9047 et 9048 et ayant pour objectif d'évaluer l'impact des mesures supplémentaires de minimisation du risque mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques de filgotinib.	Protocole final Q2 2021 Rapport final Q1 2026
GS-EU-417-5882 et 5883	Études de tolérance post-AMM, non interventionnelles, utilisant les données du registre espagnol des événements indésirables des thérapies biologiques dans les maladies rhumatismales BIOBADASER (5882) ou du registre danois des patients atteints de PR DANBIO (5883), afin d'évaluer l'incidence des risques d'infections, de tumeurs malignes, d'événements cardiovasculaires et autres événements d'intérêt particuliers avec le filgotinib dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère.	Protocole final Q1 2021 Rapport final Q3 2030
GS-EU-417-5884 et 5885	Études menées selon la même méthodologie que les études 5882 et 5883 et ayant pour objectif d'évaluer l'impact des mesures supplémentaires de minimisation du risque mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques de filgotinib.	Protocole final Q1 2021 Rapport final Q3 2030

7.6.3 Autres développements en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Rhumatisme psoriasique		
PENGUIN 1	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, vs placebo et adalimumab, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, naïfs de traitement bDMARD.	Rapport final Q3 2022
PENGUIN 2	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, vs placebo, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, ayant une réponse inadéquate à un bDMARD ou étant intolérant à un tel traitement.	Rapport final Q3 2022
Spondylarthrite ankylosante		
SEALION 1	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, vs placebo, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active, ayant une réponse inadéquate à un bDMARD.	Étude non encore approuvée Rapport final Q3 2022
SEALION 2	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, vs placebo et adalimumab, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active, naïfs de traitement bDMARD.	Étude non encore approuvée Rapport final Q3 2022
Uvéite		
HUMBOLDT	Étude de phase II, randomisée, en double aveugle, vs placebo, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib chez des patients adultes présentant une uvéite active non-infectieuse intermédiaire, postérieure ou pan-uvéite, dans au moins 1 œil, et ce malgré un traitement de 2 semaines par prednisone orale à une dose comprise entre 10 et 60 mg/j.	Rapport final Q4 2024

Rectocolite hémorragique		
SELECTION 1	Etude de phase IIb/III, randomisée, en double aveugle, vs placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du filgotinib utilisé pour l'induction et l'entretien de la rémission chez des patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère.	Rapport final Q3 2020
SELECTION 2	Etude internationale de phase III, multicentrique, en ouvert, d'extension et suivi à long terme, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib pour le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère.	Rapport final Q2/Q3 2024
Maladie de Crohn		
DIVERSITY 1	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, vs placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du filgotinib utilisé pour l'induction et l'entretien de la rémission chez des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère.	Rapport final Q4 2022
DIVERSITY 2	Etude internationale de phase III, multicentrique, en ouvert, d'extension et suivi à long terme, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du filgotinib pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère.	Rapport final Q4/2025 – Q1/2026

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations françaises et européennes^{1,5}, la prise en charge repose sur la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint c'est le « contrôle serré » de la maladie avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini. En l'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate (MTX) est le médicament de fond conventionnel (csDMARD) de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses (par exemple augmentation des doses de 5 mg toutes les 1 à 4 semaines), jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine, en fonction du contexte clinique et à la tolérance au traitement).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

La Commission de la Transparence a estimé que, bien qu'ayant une AMM chez les patients non précédemment traités par MTX, la prescription d'une biothérapie (en association avec le MTX ou en monothérapie), quelle qu'elle soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne. La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'un biologique pourrait être envisagée, serait le cas d'une contre-indication à tous les csDMARD.

En 2^{ème} ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, le traitement doit être optimisé de la manière suivante :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. A noter que la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) + MTX à court terme (48 semaines)⁶.
- En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapie ciblée doit être envisagée. Les thérapies ciblées envisageables dans cette situation sont :
 - o les thérapies ciblées biologiques (biomédicaments ou bDMARD) représentées par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab et sarilumab), le

- modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), ou le rituximab uniquement dans certaines circonstances,
- ainsi que les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) représentées par les antiJAK (baricitinib et tofacitinib), bien que la Commission préconise leur utilisation après échec d'un biomédicament (3^{ème} ligne ou plus).
- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'ajout au MTX d'une thérapie ciblée peut être proposé.

A noter que la stratégie d'optimisation dépend de la présence ou non des facteurs de mauvais pronostic ou de mauvaise réponse suivants : présence d'érosions précoces, présence de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-peptides citrullinés (particulièrement en cas de taux élevés $\geq 3N$), persistance d'une activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARD (avec niveau élevé de la vitesse de sédimentation et/ou de la protéine C-réactive ou un nombre élevé d'articulations gonflées), et échec de ≥ 2 csDMARD.

L'utilisation d'une thérapie ciblée doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation d'une thérapie ciblée en monothérapie, il semble logique de privilégier un inhibiteur de l'IL6 ou un anti-JAK compte tenu de leur supériorité démontrée en monothérapie par rapport au méthotrexate seul. En cas d'échec d'une première thérapie ciblée, la rotation vers une autre thérapie ciblée se justifie si l'activité de la maladie le nécessite. Ainsi, les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un deuxième anti-TNF ou une thérapie ciblée reposant sur un autre mode d'action.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des thérapies ciblées au regard de l'absence de donnée comparative d'efficacité et/ou de tolérance et également compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse permettant d'orienter le choix du clinicien. Il convient toutefois de noter que selon les recommandations de la SFR⁵, en 2^{ème} ligne, les bDMARD pourront être préférés du fait du plus long recul d'utilisation et des données de tolérance à long terme issues des registres.

La Commission, dans ses évaluations antérieures, a préconisé que les trois agents chimiques ciblant les janus kinases, le baricitinib (OLUMIANT), le tofacitinib (XELJANZ) et l'upadacitinib (RINVOQ), soient utilisés de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu du plus grand recul disponible avec les biothérapies.

A noter également qu'une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) grave, y compris des cas d'embolie pulmonaire (EP) et de thrombose veineuse profonde (TVP) a été mis en évidence avec le baricitinib et le tofacitinib. Ce risque de classe potentiel est intégré dans le PGR de RINVOQ (upadacitinib) et de JYSELECA (filgotinib).

Place de JYSELECA (filgotinib) dans la stratégie thérapeutique :

Conformément à son libellé d'AMM, JYSELECA (filgotinib), thérapie ciblée synthétique inhibant les janus kinases, pourrait être utilisée après échec d'un ou plusieurs traitements de fond soit en 2^{ème} ligne (après échec d'un traitement de fond classique type MTX) ou en 3^{ème} ligne (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies). JYSELECA (filgotinib) peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).

Cependant, la Commission de la Transparence :

- conseille que, chez la femme, tout comme OLUMIANT (baricitinib), XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib), JYSELECA (filgotinib) soit utilisé de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (à savoir après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu des inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies. Chez ces patientes, la Commission considère que l'association au MTX doit être privilégiée et que l'utilisation en monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée,

- considère que, chez les hommes, 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 spermatogénèse 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.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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 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 chez la femme 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. Chez l'homme, son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi compte tenu du risque potentiel sur la spermatogénèse et la fertilité, dans l'attente des résultats des études complémentaires actuellement en cours évaluant ce risque.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses (cf. paragraphe 05 du présent avis).
- ▶ Chez les femmes atteintes de PR active modérée à sévère, il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne ou plus (après échec d'un ou plusieurs traitements de fond). Chez ces patientes, 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). Chez les hommes, JYSELECA (filgotinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge dans l'attente des résultats des études cliniques en cours évaluant l'effet du filgotinib sur la spermatogénèse.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde,
- du besoin médical de disposer d'alternatives compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles,
- de la réponse au besoin médical identifié chez les femmes en raison de l'impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie des patientes atteintes de PR active modérée à sévère,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié chez les hommes en raison des préoccupations de tolérance concernant un potentiel effet du filgotinib sur la spermatogénèse et la fertilité masculine,
- de l'impact attendu sur l'organisation de soins par rapport aux biothérapies injectables, (diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration de certaines biothérapies et du recours aux transports sanitaires)

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 :

- **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),
- **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.

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 l'indication « Traitement des femmes atteintes de PR active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). JYSELECA (filgotinib) peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). » et aux posologies de l'AMM.

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 dans l'indication « Traitement des hommes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). JYSELECA (filgotinib) peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 % (uniquement chez les femmes)**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les femmes :

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 femmes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

La stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en 2^{ème} ligne et plus, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 5 du présent avis.

Chez les hommes :

Sans objet

09.3 Population cible

La population cible de JYSELECA (filgotinib) est représentée par les femmes atteintes de PR active modérée à sévère, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fonds (DMARD). Cette population peut être approchée à partir de la population de patients en échec du méthotrexate.

Selon une étude épidémiologique¹⁵, la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31 % dans la population âgée de plus de 18 ans. Cette étude étant relativement ancienne, il a été choisi d'estimer la population prévalente à partir de données plus récentes de la CNAM sur le nombre de personnes en ALD pour « polyarthrite rhumatoïde grave évolutive » en France. Selon cette source, le nombre de personnes adultes en ALD pour PR grave évolutive en France était au 31 décembre 2017 de 215 360 (en excluant les patients < 15 ans)¹⁶. Au cours des années (2015, 2016 et 2017), une augmentation de 4,5 % entre 2015-2016 et de 4,6 % entre 2016-2017 des personnes prises en charge pour cette ALD a été observée. En prenant l'hypothèse que le nombre de personnes en ALD pour PR ait continué à augmenter à un rythme d'environ 5 % par an, le nombre de personnes en ALD pour PR serait d'environ 226 128 en 2018, 237 434 en 2019 et 249 306 en 2020. En considérant que les données de la CNAM couvrent 88 % de la population française, on pourrait estimer à 283 302 le nombre de personnes atteintes de PR grave évolutive en France en 2020. Considérant que la polyarthrite rhumatoïde est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, le nombre de femmes atteintes de PR évolutive en France en 2020 est estimée à environ 202 360.

D'après les avis d'experts et selon une étude réalisée sur les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de 2009 et 2010, 45 % à 60 %¹⁷ de ces patients sont actuellement traités par MTX et environ 18 % des patients traités par MTX échappent au traitement soit un maximum de 21 855 patients.

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population de femmes ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond et susceptible d'être traitée par JYSELECA (filgotinib) en 2^{ème} intention est au maximum de 21 855 patientes. Une partie de ces patientes pourrait être traitée par JYSELECA (filgotinib) en 3^{ème} intention ou plus.

Estimation

En conséquence la population de JYSELECA (filgotinib) en France peut être estimée au maximum à 22 000 patientes.

¹⁵ Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 64(10):1427-30

¹⁶ Ameli. Statistiques et publications. Données statistiques. Affections de longue durée. Prévalence 2017. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-dureeald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>

¹⁷ Fautrel et al. Coûts d'utilisation des services de soins de santé imputables à la polyarthrite rhumatoïde en France : analyse d'une base de données représentative nationale. *Rev Rhum* 2017 ;84 : 42-6

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demande particulière inhérente à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à cette spécialité.

► Demandes de données

La Commission est dans l'attente des résultats intermédiaires (attendus au cours du premier semestre 2021) des études cliniques MANTA et MANTA RAY évaluant les effets du filgotinib sur la spermatogénèse. La Commission souhaite également être destinataire des études de suivi à long terme et observationnelles dans cette indication (cf. paragraphe 7.6.3 du présent avis).

Sur la base de ces données et de toute nouvelle donnée disponible, la Commission réévaluera cette spécialité dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date du présent avis.

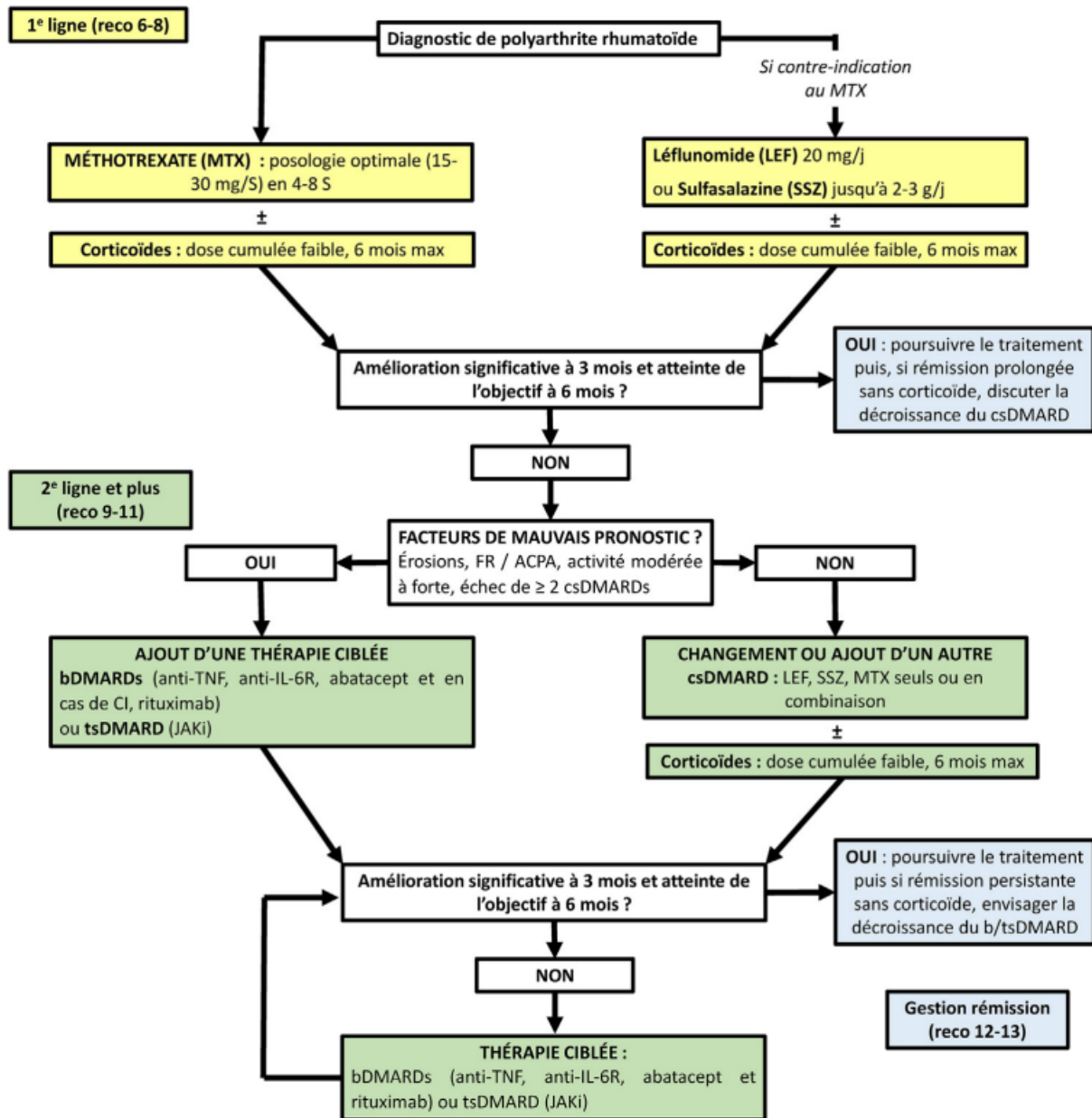
► Autre recommandation

La Commission rappelle l'importance de la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients atteints de PR.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 2 octobre 2020 Date d'examen et d'adoption : 6 janvier 2021 Date d'audition du laboratoire : 10 mars 2021
Partie prenante	Oui (Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde - ANDAR)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>JYSELECA 100 mg, comprimé pelliculé</u> 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) <u>JYSELECA 200 mg, comprimé pelliculé</u> 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
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24/09/2020 Suivi additionnel de pharmacovigilance, dans le cadre du Plan de gestion des risques (PGR) européen, qui comprend : <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats définitifs des études d'extensions à long terme en cours DARWIN 3 et FINCH IV ; - Les résultats définitifs des études MANTA et MANTA RAY évaluant les effets du filgotinib sur la fonction testiculaire et la spermatogénèse ; - La mise en place des études observationnelles GS-EU-417-9046, GS-EU-417-9047, GS-EU-417-9048, GS-EU-417-5882 et GS-EU-417-5883, post-autorisation (PASS) afin d'évaluer la sécurité d'utilisation du filgotinib chez les patients inclus dans des registres européens après l'AMM ; - La mise en place des études GS-EU-417-9050, GS-EU-417-9051, GS-EU-417-9052, GS-EU-417-5884 et GS-EU-417-5885 dont l'objectif est d'évaluer l'impact des mesures additionnelles de minimisation du risque mises en place dans le cadre du PGR du filgotinib.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie
Code ATC	L04AA45

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

ANNEXE 1. Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR (source : SFR 2019⁵)



ACPA = anticorps anti-peptides citrulinées ; bDMARD = traitement de fond biologique ; CI = contre-indication ; csDMARD = traitement de fond conventionnel synthétique ; FR = facteur rhumatoïde ; IL- 6R = récepteur de l'interleukine 6 ; LEF = leflunomide ; MTX = méthotrexate ; SSZ = sulfasalazine ; TNF = tumor necrosis factor ; tsDMARD = traitement de fond synthétique ciblé, JAKi = inhibiteur de JAK