▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés
Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg de filgotinib.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 200 mg de filgotinib.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « G » sur une face et « 100 » sur l'autre face.

Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « G » sur une face et « 200 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

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

Rectocolite hémorragique

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde
La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes est de 200 mg une fois par jour.
Chez les adultes présentant un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV), d'événement cardiovasculaire indésirable majeur et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4), la dose recommandée est de 100 mg une fois par jour et peut être augmentée à 200 mg une fois par jour en cas de contrôle insuffisant de la maladie. Pour un traitement à long terme, la dose efficace la plus faible doit être utilisée.

Rectocolite hémorragique
Traitement d'induction
La dose recommandée de filgotinib en traitement d'induction est de 200 mg une fois par jour.

Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique ne montrant pas un bénéfice thérapeutique adéquat au cours des 10 premières semaines de traitement, un traitement d'induction de 12 semaines supplémentaires par filgotinib 200 mg une fois par jour peut soulager davantage les symptômes (voir rubrique 5.1). Pour les patients n'ayant pas montré de bénéfice thérapeutique après 22 semaines de traitement, le traitement par filgotinib doit être interrompu.

Traitement d'entretien
La dose recommandée de filgotinib en traitement d'entretien est de 200 mg une fois par jour.
Chez les adultes présentant un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV), d'événement cardiovasculaire indésirable majeur et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4), la dose recommandée en traitement d'entretien est de 100 mg une fois par jour. En cas de poussée de la maladie, la dose peut être augmentée à 200 mg une fois par jour. Pour un traitement à long terme, la dose efficace la plus faible doit être utilisée.

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

Tableau 1 : Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètre biologique	Action	Recommandation de surveillance
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 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 x 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
Polyarthrite rhumatoïde
Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 100 mg une fois par jour et peut être augmentée à 200 mg une fois par jour en cas de contrôle insuffisant de la maladie (voir rubrique 4.4). Pour un traitement à long terme, la dose efficace la plus faible doit être utilisée.

Rectocolite hémorragique
Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique âgés de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 200 mg une fois par jour en traitement d'induction et de 100 mg une fois par jour en traitement d'entretien (voir rubrique 4.4). En cas de poussée de la maladie, la dose peut être augmentée à 200 mg une fois par jour. Pour un traitement à long terme, la dose efficace la plus faible doit être utilisée. Le filgotinib n'est pas recommandé chez les patients âgés de 75 ans et plus car on ne dispose d'aucune donnée dans cette population.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [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).

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).

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). 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4).

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le filgotinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :
- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, tumeur maligne actuelle ou antécédents de tumeur maligne).

Médicaments immunosuppresseurs

L'association du filgotinib avec d'autres immunosuppresseurs puissants, tels que la ciclosporine, le tacrolimus, des agents biologiques ou d'autres inhibiteurs des Janus kinases (JAK) n'est pas recommandée, un risque d'immunosuppression supplémentaire ne pouvant être exclu.

Infections

Des infections, y compris des infections graves, ont été rapportées chez des patients recevant le filgotinib. L'infection grave la plus fréquemment rapportée avec le filgotinib était la pneumonie (voir rubrique 4.8). Parmi les infections opportunistes, tuberculose, candidose œsophagienne et cryptococcose ont été rapportées.

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être pris en compte avant d'initier le traitement par le filgotinib chez les patients :

- atteints d'une infection chronique ou récurrente ;
- ayant été exposés à la tuberculose ;
- ayant des antécédents d'infection grave ou opportuniste ;
- ayant résidé ou voyagé dans des régions où la tuberculose ou des mycoses sont endémiques ; ou
- atteints d'affections sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement par le filgotinib. Si un patient développe une infection pendant le traitement par le filgotinib, il doit être étroitement surveillé et son traitement par le filgotinib doit être temporairement interrompu s'il ne répond pas au traitement antimicrobien standard. Le traitement par le filgotinib peut être repris une fois que l'infection est contrôlée.

Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le filgotinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 4.2).

Tuberculose
Un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué chez les patients avant l'instauration du traitement par le filgotinib. Le filgotinib ne doit pas être administré aux patients ayant une TB active (voir rubrique 4.3). Chez les patients ayant une TB latente, un traitement antimycobactérien standard doit être initié avant l'administration du filgotinib.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de TB, y compris les personnes testées négativement à une infection à TB latente avant l'instauration du traitement.

Réactivation virale

Des réactivations virales, dont des cas de réactivation de virus herpétiques (par exemple, zona), ont été rapportées dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le risque de zona est apparu plus élevé chez les patients de sexe féminin, les patients asiatiques, les patients de 50 ans et plus, les patients présentant des antécédents médicaux de zona, ou les patients présentant des antécédents médicaux de maladie pulmonaire chronique et les patients traités par filgotinib 200 mg une fois par jour. Si un patient développe un zona, le traitement par le filgotinib doit être temporairement interrompu jusqu'à la résolution de l'épisode.

Le dépistage d'une hépatite virale et la surveillance d'une réactivation doivent être effectués conformément aux recommandations cliniques avant d'initier le traitement par le filgotinib et pendant le traitement. Les patients testés positifs à la fois aux anticorps anti-hépatite C et à l'ARN du virus de l'hépatite C ont été exclus des études cliniques. Les patients testés positifs à l'antigène de surface de l'hépatite B ou à l'ADN du virus de l'hépatite B ont été exclus des études cliniques.

Tumeurs malignes

Des lymphomes et d'autres tumeurs malignes ont été signalés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK, y compris le filgotinib. Dans une vaste étude randomisée et contrôlée par un comparateur actif portant sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK), menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé de tumeurs malignes, en particulier de cancer du poumon, de lymphome et de cancer de la peau non mélanomateux, a été observé avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs de TNF.

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée, ou présentant d'autres facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, tumeur maligne actuelle ou antécédents de tumeur maligne), le filgotinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Cancer de la peau non mélanomateux
Des cancers de la peau non mélanomateux ont été rapportés chez des patients traités par le filgotinib. Un examen cutané périodique est recommandé pour tous les patients, en particulier ceux présentant un risque accru de cancer de la peau.

Anomalies hématologiques

Un NAN < 1 × 10^9 cellules/L (voir rubrique 4.8) et un NAL < 0,5 × 10^9 cellules/L ont été signalés chez ≤ 1 % des patients dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde et chez < 3 % des patients dans les études cliniques portant sur la rectocolite hémorragique. Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu temporairement, chez les patients présentant un NAN < 1 × 10^9 cellules/L, un NAL < 0,5 × 10^9 cellules/L ou une Hb < 8 g/dL observés au cours de la prise en charge habituelle du patient (voir rubrique 4.2).

Vaccinations

L'utilisation de vaccins vivants pendant ou immédiatement avant un traitement par le filgotinib n'est pas recommandée. Avant d'initier un traitement par le filgotinib, il est recommandé de mettre à jour les vaccinations, y compris les vaccins prophylactiques contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Lipides

Le traitement par le filgotinib a été associé à une augmentation dose-dépendante de paramètres lipidiques, tels que les taux de cholestérol total et de lipoprotéines de forte densité (HDL), tandis que les taux de lipoprotéines de faible densité (LDL) ont été légèrement augmentés (voir rubrique 4.8). Les taux de cholestérol LDL sont revenus aux taux avant traitement chez la majorité des patients ayant commencé un traitement par statine pendant qu'ils recevaient le filgotinib. L'impact de ces élévations des paramètres lipidiques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire n'a pas été déterminé (voir rubrique 4.2 pour les recommandations de surveillance).

Événements cardiovasculaires indésirables majeurs

Des événements cardiovasculaires indésirables majeurs ont été observés chez des patients prenant du filgotinib.
Dans une vaste étude randomisée et contrôlée par un comparateur actif portant sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK), menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires majeurs, définis comme un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus du myocarde (IM) non fatal et un accident vasculaire cérébral non fatal, a été observé avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF.

Par conséquent, chez les patients âgés de 65 ans et plus, chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, le filgotinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des événements de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK, y compris le filgotinib.

Dans une vaste étude randomisée et contrôlée par un comparateur actif portant sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK), menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé de TEV dose-dépendant, notamment de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP), a été observé avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs de TNF.

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne (voir également la rubrique 4.4 « Événements cardiovasculaires indésirables majeurs » et « Tumeurs malignes »), le filgotinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Chez les patients présentant des facteurs de risque de TEV connus autres que les facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne, le filgotinib doit être utilisé avec précaution. Les facteurs de risque de TEV autres que les facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne comprennent les antécédents de TEV, les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure, l'immobilisation, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés ou d'un traitement hormonal substitutif, le trouble héréditaire de la coagulation.

Les patients doivent être réévalués régulièrement au cours du traitement par filgotinib afin de déceler des changements du risque de TEV.

Évaluer rapidement les patients présentant des signes et symptômes de TEV et interrompre le traitement par filgotinib chez les patients chez lesquels une TEV est suspectée, quelle que soit la dose.

Utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus

Compte tenu du risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues chez les patients âgés de 65 ans et plus, comme cela a été observé dans une vaste étude randomisée portant sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK), le filgotinib ne doit être utilisé chez ces patients qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Teneur en lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose

(maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur le filgotinib

Le filgotinib est principalement métabolisé par la carboxylestérase 2 (CES2), qui peut être inhibée *in vitro* par des médicaments tels que le fénofibrate, le carvédilol, le diltiazem ou la simvastatine. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue.

Effet du filgotinib sur d'autres médicaments

Le filgotinib n'est pas un inhibiteur ou inducteur cliniquement significatif de la plupart des enzymes ou transporteurs couramment impliqués dans les interactions telles que les enzymes du cytochrome P450 (CYP) et les UDP-glucuronosyltransférases (UGT).

Les études *in vitro* ne sont pas concluantes en ce qui concerne le potentiel du filgotinib à induire le CYP2B6. Une induction *in vivo* ne peut pas être exclue.

Les études *in vitro* ne sont pas concluantes en ce qui concerne le potentiel du filgotinib à induire ou inhiber le CYP1A2. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour étudier les interactions avec les substrats de CYP1A2 et l'effet potentiel *in vivo* d'induction et d'inhibition concomitantes de CYP1A2 par le filgotinib est donc inconnu. La prudence est recommandée lorsque le filgotinib est co-administré avec des substrats de CYP1A2 ayant une marge thérapeutique étroite.

Dans une étude de pharmacologie clinique, il n'y a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du contraceptif combiné éthinylestradiol et lévonorgestrel lorsqu'il était co-administré avec le filgotinib ; par conséquent, aucune adaptation de la posologie des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le filgotinib et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du filgotinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Sur la base des résultats obtenus chez l'animal, le filgotinib peut avoir un effet nocif sur le fœtus, par conséquent il est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ignore si le filgotinib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Par conséquent, Jyseleca ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une baisse de la fertilité, une altération de la spermatogenèse et des effets histopathologiques sur les organes reproducteurs mâles (voir rubrique 5.3). Les données provenant de deux études spécifiques de phase II (MANTA et MANTA RAy, n = 240) visant à évaluer l'innocuité testiculaire chez les hommes souffrant de maladies de l'arthritiques inflammatoires et de maladies inflammatoires de l'intestin n'ont pas révélé de différence, entre les groupes de traitement, pour la proportion de patients présentant une diminution d'au moins 50 % des paramètres spermatiques par rapport à l'inclusion, à la semaine 13 (critère principal combiné : filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) et à la semaine 26. En outre, les données n'ont pas montré de variations significatives des taux d'hormones sexuelles ni de variation par rapport à l'inclusion des paramètres spermatiques parmi les groupes de traitement. Globalement, ces données cliniques ne suggéraient pas d'effets liés au filgotinib sur la fonction testiculaire.

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité chez les femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le filgotinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des étourdissements et des vertiges ont été rapportés au cours du traitement par Jyseleca (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Polyarthrite rhumatoïde
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %), les sensations vertigineuses (1,2 %) et la lymphopénie (1,0 %).

Rectocolite hémorragique
De manière générale, le profil de tolérance global observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique traités par filgotinib était cohérent avec le profil de tolérance observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tableau 2 : Effets indésirables

Fréquence[a]	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Zona Pneumonie Sepsis
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Lymphopénie
Peu fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypercholestérolémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées

Investigations	
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 atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu filgotinib 200 mg. Les fréquences rapportées dans l'étude SELECTION chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ayant reçu filgotinib 200 mg étaient généralement cohérentes avec celles rapportées dans le cadre des études sur la polyarthrite rhumatoïde.

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.

Phosphate sérique
Des diminutions généralement légères, transitoires ou intermittentes et dose-dépendantes des taux de phosphate sérique sont survenues au cours du traitement par filgotinib et se sont résolues sans arrêt du traitement. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), des valeurs de phosphate sérique inférieures à 2,2 mg/dL (limite inférieure à la normale) ont été rapportées chez 5,3 % et 3,8 % des sujets recevant respectivement 200 mg et 100 mg de filgotinib ; aucune valeur inférieure à 1,0 mg/dL n'a été rapportée.

Dans les études cliniques de phase III contrôlées versus placebo pendant 12 semaines en association avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2), des taux de phosphate sérique inférieurs à 2,2 mg/dL ont été rapportés respectivement chez 1,6 %, 3,1 % et 2,4 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg.

Description de certains effets indésirables

Infections
Polyarthrite rhumatoïde
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.

Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 65 ans et plus.

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. Le TIAE global du zona dans l'ensemble des sept études cliniques de phase II et III (2 267 et 1 647 patients au total pour 200 mg et 100 mg, respectivement) était de 1,6 et 1,1 par 100 PAE dans le groupe 200 mg et le groupe 100 mg, respectivement.

Rectocolite hémorragique
Les types d'infections graves rapportés dans les études cliniques sur la rectocolite hémorragique étaient généralement similaires à ceux rapportés dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde dans les groupes ayant reçu le filgotinib en monothérapie.

Dans les deux études d'induction contrôlées contre placebo, la fréquence des infections graves était de 0,6 % dans le groupe filgotinib 200 mg, 1,1 % dans le groupe filgotinib 100 mg et 1,1 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée contre placebo, la fréquence des infections graves dans le groupe filgotinib 200 mg était de 1 %, contre 0 % dans le groupe placebo correspondant. Dans groupe filgotinib 100 mg de l'étude d'entretien, la fréquence des infections graves était de 1,7 %, contre 2,2 % dans le groupe placebo correspondant.

Infections opportunistes (hors TB)
Dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde 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 sur la polyarthrite rhumatoïde (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

Polyarthrite rhumatoïde
Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497) ont reçu du filgotinib une fois par jour pendant une durée médiane de 5,3 ans et les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242) ont reçu le filgotinib une fois par jour pendant une durée médiane de 5,6 ans. Dans l'étude d'extension à long terme FINCH 4, 1 530 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour et 1 199 patients ont reçu du filgotinib 100 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 1,5 an. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

France
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Des doses uniques de filgotinib jusqu'à 450 mg par jour ont été administrées dans le cadre des études cliniques, sans toxicité limitant la dose. Les effets indésirables étaient comparables à ceux observés à des doses plus faibles, et aucune toxicité spécifique n'a été identifiée. Les données pharmacocinétiques d'une dose unique de 100 mg de filgotinib, administrée à des sujets sains, indiquent qu'environ 50 % de la dose administrée est éliminée dans les 24 heures suivant l'administration et que 90 % de la dose est éliminée dans les 72 heures. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'effets indésirables. Le traitement du surdosage par filgotinib repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. On ignore si le filgotinib peut être éliminé par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs de la kinase associée à Janus (JAK), Code ATC : L04AF04

Mécanisme d'action

Le filgotinib est un inhibiteur de la famille des JAK qui est réversible et compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP). Les JAK sont des enzymes intracellulaires qui transmettent des signaux provenant des interactions entre des récepteurs de la membrane cellulaire et des cytokines ou des facteurs de croissance. JAK1 joue un rôle important dans la médiation des signaux des cytokines inflammatoires, JAK2 dans la médiation de la myélopoïèse et de l'érythropoïèse et JAK3 joue des rôles essentiels dans la lymphopoïèse et l'homéostasie immune. Dans la voie de signalisation, les JAK phosphorylent et activent des transducteurs de signaux et des activateurs de transcription (STAT) qui modulent l'activité intracellulaire, y compris l'expression des gènes. Le filgotinib module ces voies de signalisation en empêchant la phosphorylation et l'activation des STAT. Dans les essais biochimiques, le filgotinib a inhibé préférentiellement l'activité de JAK1 et a montré une puissance > 5 fois pour JAK1 par rapport à JAK2, JAK3 et TYK2. Dans des tests cellulaires humains, le filgotinib inhibait préférentiellement la signalisation médiée par JAK1/JAK3 en aval des récepteurs hétérodimères de cytokines pour les interleukines IL-2, IL-4 et IL-15, IL-6 médiée par JAK1/2, et les interférons de type I médiés par

JAK1/TYK2, avec une sélectivité fonctionnelle par rapport aux récepteurs de cytokines qui envoient un signal par l'intermédiaire de paires JAK2 ou JAK2/TYK2. GS-829845, le métabolite principal du filgotinib, était environ 10 fois moins actif que le filgotinib dans les essais *in vitro*, alors qu'il affichait une activité inhibitrice préférentielle de JAK1 similaire. Dans un modèle de rat *in vivo*, l'effet pharmacodynamique global était principalement dû au métabolite.

Effets pharmacodynamiques

Inhibition de la phosphorylation de STAT1 induite par l'IL-6
Chez des sujets sains, l'administration du filgotinib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la phosphorylation de STAT1 induite par l'IL-6 dans le sang total. L'administration du filgotinib n'a pas affecté la phosphorylation de STAT5 induite par le GM-CSF associée à JAK2.

Immunoglobulines
Dans les études FINCH 1, 2 et 3, les intervalles médians et interquartiles des valeurs des IgG, IgM et IgA sériques sont restés largement compris dans les limites normales de référence pendant les 24 semaines de traitement par le filgotinib chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et pendant les 58 semaines de traitement chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

Effets hématologiques
Dans les études FINCH 1, 2 et 3 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le traitement par le filgotinib a été associé à une légère augmentation transitoire de la NAL moyenne qui est restée comprise dans les limites normales de référence et est revenue progressivement avec la poursuite du traitement au niveau initial ou proche du niveau initial à la semaine 12. Dans les études FINCH 1, 2 et 3, les valeurs d'hémoglobine médianes sont restées stables et comprises dans les limites de la normale pendant 24 semaines de traitement par le filgotinib. Une légère diminution de la numération plaquettaire médiane est survenue au cours des 4 premières semaines de traitement par le filgotinib et est restée stable par la suite pendant 24 semaines. La numération plaquettaire médiane est restée comprise dans les limites de la normale.

Dans l'étude SELECTION, chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, les valeurs d'hémoglobine médianes sont restées stables pendant les 58 semaines de traitement par le filgotinib.

Protéine C-réactive
Des diminutions de la protéine C-réactive (CRP) sérique ont été observées dès la deuxième semaine de traitement par le filgotinib et se sont maintenues pendant les 24 semaines de traitement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et pendant les 58 semaines de traitement chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

Efficacité et sécurité cliniques

Polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité et la sécurité du filgotinib administré une fois par jour ont été évaluées dans trois études de phase III (FINCH 1, 2 et 3). Il s'agissait d'études multicentriques, randomisées, en double aveugle menées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère diagnostiquée selon les critères 2010 de l'American College of Rheumatology (ACR)/de l'European League Against Rheumatism (EULAR).

FINCH 1 était une étude de 52 semaines portant sur 1 755 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant présenté une réponse inadéquate au MTX. Les patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour, le filgotinib 100 mg une fois par jour, l'adalimumab toutes les 2 semaines, ou le placebo, en association avec une dose stable de MTX. À la semaine 24, les patients recevant le placebo ont été randomisés une nouvelle fois pour recevoir le filgotinib 100 mg ou 200 mg une fois par jour jusqu'à la semaine 52. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20 à la semaine 12.

FINCH 2 était une étude de 24 semaines portant sur 448 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant présenté une réponse inadéquate aux DMARD biologiques. Les patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour, le filgotinib 100 mg une fois par jour, ou le placebo, en association avec une dose stable continue de DMARDs *conventionnels* synthétiques (csDMARD : MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine ou léflunomide). Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20 à la semaine 12.

FINCH 3 était une étude de 52 semaines portant sur 1 249 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et naïfs de MTX. Les patients ont reçu filgotinib 200 mg une fois par jour plus MTX une fois par semaine, filgotinib 100 mg une fois par jour plus MTX une fois par semaine, filgotinib 200 mg (monothérapie) une fois par jour, ou MTX seul une fois par semaine. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant atteint une réponse ACR20 à la semaine 24.

Réponse clinique
Des taux de réponse plus élevés par rapport au placebo ou au MTX ont été observés à la semaine 2 pour ACR20, et les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Le traitement par le filgotinib 200 mg a entraîné des améliorations de toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, incluant le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, les évaluations globales par le patient et le médecin, l'indice d'incapacité selon le questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), l'évaluation de la douleur et la CRP ultra-sensible, comparativement au placebo ou au MTX. Dans deux des études de phase III (FINCH 1 et FINCH 2), la comparaison (*versus* placebo) a été effectuée en sus du MTX ou d'un ou plusieurs csDMARD (voir ci-dessus).

Faible activité de la maladie et rémission
Dans les études de phase III, la proportion de patients traités par le filgotinib 200 mg plus MTX ou un autre csDMARD obtenant un faible niveau d'activité de la maladie et/ou une rémission (DAS28-CRP ≤ 3,2 et DAS28-CRP < 2,6) aux semaines 12 et 24 était significativement plus élevée comparativement au placebo ou au MTX. Le filgotinib 200 mg était non inférieur à l'adalimumab à la semaine 12 pour DAS28-CRP ≤ 3,2 dans l'étude FINCH 1 (Tableau 3).

Tableau 3 : Réponse clinique aux semaines 12, 24 et 52 dans les études FINCH 1, 2 et 3

	FINCH 1 Patients avec RI au MTX				FINCH 2 Patients avec RI au bDMARD			FINCH 3 Patients jamais traités par MTX			
Traitement	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**ADA**	**PBO**	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**PBO**	**FIL 200 mg + MTX**	**FIL 100 mg + MTX**	**FIL 200 mg mono**	**MTX**
	+ MTX				**+ csDMARD**						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Semaine											
ACR20 (pourcentage de patients)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	–	–	–	–	75†††	73††	75†††	62
ACR50 (pourcentage de patients)											
12	47†††¶¶¶	36†††	35	20	43†††	32†††	15	53†††	44†††	46†††	28
24	58†††	53†††	52	33	46†††	35††	19	62†††	57††	58††	46
52	62	59	59	–	–	–	–	62†††	59††	61†††	48
ACR70 (pourcentage de patients)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP ≤ 3,2 (pourcentage de patients)											
12	50***###	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29
24	61†††§§§¶¶¶	53†††§§§	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66¶	59	59	–	–	–	–	69†††	60††	66†††	48
DAS28-CRP < 2,6 (pourcentage de patients)											
12	34†††§§§¶¶¶	24†††§§	24	9	22†††	25†††	8	40†††	32†††	30†††	17
24	48***§§§¶¶¶	35***§§§	36	16	31†††	26††	12	54***	43***	42†††	29
52	54¶	43	46	–	–	–	–	53†††	43††	46†††	31
CDAI, changement (moyen) par rapport à l'inclusion											
12	-26,0†††	-23,3†††	-23,5	-20,3	-26,2†††	-23,8†††	-17,3	-27,8†††	-26,1†††	-27,5†††	-22,7
24	-30,6†††	-28,6†††	-28,4	-26,3	-30,9†††	-27,8††	-25,4	-31,3†††	-30,0†††	-31,3†††	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	–	–	–	–	-33,8†††	-31,9†	-33,6†††	-31,2

ADA : adalimumab ; bDMARD : DMARD biologique ; csDMARD : DMARD synthétique conventionnel ; DMARD : (Disease-Modifying Antirheumatic Drug) traitement de fond antirhumatismal ; FIL : filgotinib ; RI : réponse inadéquate ; mono : monothérapie ; MTX : méthotrexate ; PBO : placebo.

* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001 contre placebo (contre MTX pour FINCH 3) (différence statistiquement significative avec ajustement pour multiplicité).
† p ≤ 0,05 ; †† p ≤ 0,01 ; ††† p ≤ 0,001 contre placebo (contre MTX pour FINCH 3) (valeur p nominale).
# p ≤ 0,05 ; ## p ≤ 0,01 ; ### p ≤ 0,001 contre adalimumab pour FINCH 1 (test de non-infériorité, différence statistiquement significative avec ajustement pour multiplicité) (analyse des comparaisons par paires DAS28-CRP ≤ 3,2 et < 2,6 uniquement).
§ p ≤ 0,05 ; §§ p ≤ 0,01 ; §§§ p ≤ 0,001 contre adalimumab pour FINCH 1 (test de non-infériorité, valeur p nominale) (analyse des comparaisons par paires DAS28-CRP ≤ 3,2 et < 2,6 uniquement).
¶ p ≤ 0,05 ; ¶¶ p ≤ 0,01 ; ¶¶¶ p ≤ 0,001 contre adalimumab pour FINCH 1 (test de supériorité, valeur p nominale) (analyse des ACR/20/50/70 et des comparaisons par paires DAS28-CRP ≤ 3,2 et < 2,6 uniquement).
Remarque : Les comparaisons ont été réalisées en sus d'un traitement de fond stable par MTX (FINCH 1) ou un ou plusieurs csDMARDs (FINCH 2).

Réponse radiographique
L'inhibition de la progression des lésions structurelles articulaires a été évaluée à l'aide du score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, le score d'érosion et le score de pincement articulaire, aux semaines 24 et 52 dans les études FINCH 1 et FINCH 3.

Chez les patients qui présentaient une réponse inadéquate au MTX, le traitement par filgotinib plus MTX a entraîné une inhibition statistiquement significative de la progression des lésions articulaires structurelles comparée au placebo plus MTX à la semaine 24 (Tableau 4). Les analyses des scores d'érosion et de pincement articulaire étaient cohérentes avec les scores globaux.

Tableau 4 : Réponse radiographique aux semaines 24 et 52 dans les études FINCH 1 et 3

	FINCH 1 Patients avec RI au MTX				**FINCH 3 Patients jamais traités par MTX**			
Traitement	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**ADA**	**PBO**	**FIL 200 mg + MTX**	**FIL 100 mg + MTX**	**FIL 200 mg mono**	**MTX**
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Semaine								
Score total de Sharp modifié (mTSS), changement moyen (ET) par rapport à l'inclusion								
24	0,13 (0,94)***	0,17 (0,91)***	0,16 (0,95)	0,37 (1,42)	0,21 (1,68)	0,22 (1,53)	-0,04 (1,71)††	0,51 (2,89)
52	0,21 (1,43)	0,50 (2,10)	0,58 (3,62)	–	0,31 (1,81)†††	0,23 (1,11)††	0,33 (1,90)††	0,81 (3,09)
Proportion de patients sans progression radiographique[a]								
24	88 %**	86 %	86 %	81 %	81 %†	77 %	83 %†	72 %
52	88 %	81 %	82 %	–	81 %††	76 %	77 %	71 %

ADA : adalimumab ; FIL : filgotinib ; RI : réponse inadéquate ; mono : monothérapie ; MTX : méthotrexate ; PBO : placebo.
a Absence de progression définie par un changement du mTSS ≤ 0.
* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001 contre placebo (différence statistiquement significative avec ajustement pour multiplicité).
† p ≤ 0,05 ; †† p ≤ 0,01 ; ††† p ≤ 0,001 contre placebo (contre MTX pour FINCH 3) (valeur p nominale).

Réponse fonctionnelle et résultats associés à l'état de santé
Le traitement par le filgotinib 200 mg a entraîné une amélioration significative de la capacité fonctionnelle telle que mesurée par le changement par rapport à l'inclusion du HAQ-DI (Tableau 5).

Tableau 5 : Changement moyen du HAQ-DI par rapport à l'inclusion aux semaines 12, 24 et 52 dans les études FINCH 1, 2 et 3

	Changement moyen par rapport à l'inclusion										
	FINCH 1 Patients avec RI au MTX				FINCH 2 Patients avec RI au bDMARD			FINCH 3 Patients jamais traités par MTX			
Traitement	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**ADA**	**PBO**	**FIL 200 mg**	**FIL 100 mg**	**PBO**	**FIL 200 mg + MTX**	**FIL 100 mg + MTX**	**FIL 200 mg mono**	**MTX**
	+ MTX				**+ csDMARD**						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Semaine											
Indice d'incapacité selon le questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI)											
Score à l'inclusion	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69***	-0,56***	-0,61	-0,42	-0,55***	-0,48***	-0,23	-0,85†††	-0,77†††	-0,76†††	-0,61
24	-0,82†††	-0,75†††	-0,78	-0,62	-0,75†††	-0,60††	-0,42	-0,94***	-0,90**	-0,89†	-0,79
52	-0,93	-0,85	-0,85	–	–	–	–	-1,00†††	-0,97	-0,95†	-0,88

ADA : adalimumab ; bDMARD : DMARD biologique ; csDMARD : DMARD synthétique conventionnel ; DMARD : (Disease-Modifying Antirheumatic Drug) traitement de fond antirhumatismal ; FIL : filgotinib ; RI : réponse inadéquate ; mono : monothérapie ; MTX : méthotrexate ; PBO : placebo.
* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001 contre placebo (différence statistiquement significative avec ajustement pour multiplicité).
† p ≤ 0,05 ; †† p ≤ 0,01 ; ††† p ≤ 0,001 contre placebo (contre MTX pour FINCH 3) (valeur p nominale).

Les résultats associés à l'état de santé ont été évalués par le questionnaire abrégé sur la santé (Short Form health survey, SF-36). Les patients traités par le filgotinib 200 mg plus MTX ou un autre csDMARD ont démontré une amélioration numérique plus importante par rapport à l'inclusion du score résumé des composantes physiques du SF-36 ainsi que du score d'évaluation fonctionnelle de la fatigue dans le traitement des maladies chroniques (FACIT-Fatigue) comparativement au placebo plus MTX/csDMARD ou MTX aux semaines 12 et 24.

Efficacité à long terme
DARWIN 3 était une étude d'extension en ouvert à long terme menée chez des patients ayant participé à l'une des études initiales DARWIN 1 ou DARWIN 2 (filgotinib contre placebo, avec ou sans MTX) et qui, de l'avis de l'investigateur, continueraient à bénéficier d'un traitement par filgotinib. Au total, 739 patients ont été inclus. La durée moyenne du suivi était de 5,4 ans, avec un maximum de 8 ans. L'utilisation concomitante de MTX à n'importe quel moment de l'étude DARWIN 3 a été observée chez 70 % des sujets.

À la semaine 396, les taux de réponses ACR20/50/70 étaient de 87,3 %/65,4 %/47,8 % chez les patients qui continuaient à prendre le filgotinib avec ou sans MTX (N = 228/739). Les taux de rémission clinique DAS28 (CRP) ≤ 3,2 en cas de faible activité de la maladie et DAS28 (CRP) < 2,6 étaient de 75,5 % et 62,8 % à la semaine 396 chez les patients qui continuaient à recevoir le filgotinib avec ou sans MTX (N = 196/739).

Rectocolite hémorragique
L'efficacité et la sécurité du filgotinib une fois par jour ont été évaluées dans une étude de phase IIb/III combinée, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (SELECTION) chez des patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ≥ 2 ; sous-score de rectorragie ≥ 1 ; sous-score de fréquence des selles ≥ 1 ; et sous-score d'évaluation globale du médecin ≥ 2). L'étude SELECTION consistait en deux études d'induction (UC-1 et UC-2) suivies d'une étude d'entretien (UC-3), pour une durée totale de 58 semaines de traitement. Les patients étaient autorisés à utiliser des doses stables de traitements concomitants pour la rectocolite hémorragique, notamment des aminosalicylates oraux, des corticoïdes oraux (dose équivalente à la prednisone jusqu'à 30 mg/jour) et des immunomodulateurs (azathioprine, 6-MP ou méthotrexate).

UC-1 était une étude d'induction de 11 semaines menée auprès de 659 patients atteints de rectocolite hémorragique naïfs de traitement biologique et qui présentaient une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux corticoïdes ou aux immunomodulateurs. Les patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour (N = 245), le filgotinib 100 mg une fois par jour (N = 277) ou un placebo (N = 137). À l'inclusion, 56 % des patients avaient un sous-score endoscopique de 3 ; 24 % recevaient des corticoïdes oraux uniquement, 23 % des immunomodulateurs uniquement, 7 % des corticoïdes et des immunomodulateurs, et 47 % ne recevaient ni corticoïdes ni immunomodulateurs.

UC-2 était une étude d'induction de 11 semaines menée auprès de 689 patients atteints de rectocolite hémorragique préalablement traités par un agent biologique et qui présentaient une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou au vedolizumab. Les patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour (N = 262), le filgotinib 100 mg une fois par jour (N = 285) ou un placebo (N = 142). À l'inclusion, 78 % des patients avaient un sous-score endoscopique de 3 ; 85 % n'avaient pas répondu à au moins un inhibiteur du TNF, 52 % n'avaient pas répondu au vedolizumab et 43 % n'avaient pas répondu à au moins un inhibiteur du TNF et au vedolizumab ; 36 % recevaient des corticoïdes oraux uniquement, 13 % des immunomodulateurs uniquement, 10 % des corticoïdes et des immunomodulateurs et 41 % ne recevaient ni corticoïdes ni immunomodulateurs.

Le critère d'évaluation principal pour UC-1 et UC-2 était la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 10. La rémission clinique était définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 ou 1 (un sous-score endoscopique de 0 étant défini comme normal ou une maladie inactive et un sous-score de 1 étant défini comme la présence d'un érythème, une diminution de la trame vasculaire et l'absence de fragilité), un sous-score de rectorragie de 0 (absent) et une diminution d'au moins un point du sous-score de fréquence des selles par rapport au score à

l'inclusion pour atteindre 0 ou 1. Les principaux critères secondaires d'efficacité comprenaient la rémission du score Mayo, la rémission endoscopique et la rémission histologique à la semaine 10.

UC-3 était une étude d'entretien de 47 semaines menée auprès de 558 patients atteints de rectocolite hémorragique ayant obtenu une réponse clinique ou une rémission à la semaine 10 avec le filgotinib dans UC-1 (N = 320) ou UC-2 (N = 238). La réponse clinique était définie comme une diminution du score Mayo de ≥ 3 points et une diminution ≥ 30 % par rapport au score à l'inclusion, accompagnée d'une diminution du sous-score de rectorragie de ≥ 1 point ou d'un sous-score de rectorragie absolu de 0 ou 1. Les patients ont été de nouveau randomisés à la semaine 11 pour recevoir leur dose d'induction de filgotinib ou un placebo jusqu'à la semaine 58. Comme dans UC-1 et UC-2, les patients étaient autorisés à utiliser des doses orales stables d'aminosalicylates ou d'immunomodulateurs ; cependant, une diminution progressive des corticoïdes était requise trois semaines après l'entrée dans cette étude. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à la semaine 58. Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient la rémission du score Mayo, le maintien de la rémission clinique, la rémission clinique de 6 mois sans corticoïdes, la rémission endoscopique et la rémission histologique à la semaine 58.

Résultats cliniques
Dans les études UC-1 et UC-2, une proportion significativement plus importante de patients ayant reçu le filgotinib 200 mg a obtenu une rémission clinique à la semaine 10 par rapport au placebo (Tableau 6). Une proportion significativement plus importante de patients naïfs de traitement biologique (UC-1) ayant reçu le filgotinib 200 mg a obtenu une rémission du score Mayo, une rémission endoscopique et une rémission histologique à la semaine 10, par rapport au placebo (Tableau 6).

L'efficacité dans le groupe filgotinib 100 mg par rapport au placebo n'était pas statistiquement significative à la semaine 10, que ce soit dans UC-1 ou UC-2.

Tableau 6 : Proportion de patients ayant atteint les critères d'efficacité à la semaine 10 dans les études d'induction UC-1 et UC-2.

	UC-1 Naïfs de traitement biologique N = 659			**UC-2 Préalablement traités par un agent biologique [a] N = 689**		
Critère d'évaluation n (%)	**FIL 200 mg N = 245**	**Placebo N = 137**	**Différence de traitement et IC à 95 %**	**FIL 200 mg N = 262**	**Placebo N = 142**	**Différence de traitement et IC à 95 %**
Rémission clinique [b]	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %, 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %, 12,8 %) p = 0,0103
Échec de traitement par TNF et vedolizumab [c]	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1.6%)	-
Rémission du score Mayo [d]	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1 % (3,8 %, 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2%)	5,3 % (−0,1 %, 10,7 %)
Rémission endoscopique [e]	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6 % (2,9 %, 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (−2,5 %, 5,1 %)
Rémission histologique [f]	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0 % (9,9 %, 28,2 %) p < 0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2 %, 18,6 %)

IC : intervalle de confiance ; FIL : filgotinib ; Score Mayo : score de la clinique Mayo.
a Préalablement traités par un agent biologique = Patients ayant déjà présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un inhibiteur du TNF ou au vedolizumab.
b Critère d'évaluation principal. La rémission clinique était définie comme un sous-score endoscopique Mayo de 0 ou 1 (un sous-score endoscopique de 0 étant défini comme normal ou une maladie inactive et un sous-score de 1 étant défini comme la présence d'érythème, une diminution de la trame vasculaire et l'absence de fragilité), un sous-score de rectorragie de 0 (absent) et une diminution d'au moins un point du sous-score de fréquence des selles par rapport au score à l'inclusion pour atteindre 0 ou 1.
c Analyse de sous-groupe basée sur les patients en échec de traitement par un inhibiteur du TNF et par le vedolizumab.
d La rémission du score Mayo était définie comme un score ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1.
e La rémission endoscopique était définie comme un sous-score endoscopique Mayo de 0.
f La rémission histologique était évaluée à l'aide des scores histologiques de Geboes et définie comme suit : grade 0 pour les scores ≤ 0,3, grade 1 pour les scores ≤ 1,1, grade 2a pour les scores ≤ 2A.3, grade 2b pour les scores 2B.0, grade 3 pour les scores de 3,0, grade 4 pour les scores de 4,0 et grade 5 pour les scores de 5,0.

La proportion de patients des études UC-1 et UC-2 ayant obtenu une réponse clinique était respectivement de 66,5 % et 53,1 %, pour les patients ayant reçu le filgotinib 200 mg, contre 46,7 % et 17,6 %, respectivement, pour les patients ayant reçu le placebo à la semaine 10.

Dans l'étude d'entretien (UC-3), une proportion significativement plus importante de patients ayant reçu le filgotinib 200 mg ou le filgotinib 100 mg a obtenu une rémission clinique à la semaine 58 par rapport aux patients ayant reçu le placebo. La proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique est présentée dans le Tableau 7. Une proportion significativement plus importante de patients ayant reçu le filgotinib 200 mg a obtenu une rémission du score Mayo, un maintien de la rémission clinique, une rémission clinique de 6 mois sans corticoïdes, une rémission endoscopique et

une rémission histologique à la semaine 58 par rapport aux patients ayant reçu le placebo.

Les principaux résultats secondaires d'efficacité du traitement par filgotinib 100 mg par rapport au placebo n'étaient pas statistiquement significatifs à la semaine 58.

Tableau 7 : Proportion de patients ayant répondu aux critères d'efficacité à la semaine 58 dans l'étude d'entretien UC-3.

	Induction FIL 200 mg		
Critère d'évaluation n (%)	**FIL 200 mg N = 199**	**Placebo N = 98**	**Différence de traitement et IC à 95 %**
Rémission clinique [a b]	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26.0% (16.0%, 35.9%) p < 0.0001
Naïfs de traitement biologique	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Préalablement traités par un agent biologique	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
Rémission du score Mayo [c]	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%, 35,0%) p < 0,0001
Maintien de la rémission clinique [d b]	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%, 20,6%) p = 0,0024
Naïfs de traitement biologique	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Préalablement traités par un agent biologique	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
Rémission clinique de 6 mois sans corticoïdes [e b]	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%, 33,9%) p = 0,0055
Naïfs de traitement biologique	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Préalablement traités par un agent biologique	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Rémission endoscopique [f]	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%, 17,1%) p = 0,0157
Rémission histologique [g]	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%, 35,2%) p < 0,0001

IC : intervalle de confiance ; FIL : filgotinib ; Score Mayo : score de la clinique Mayo.
a Critère d'évaluation principal. La rémission clinique était définie comme un sous-score endoscopique Mayo de 0 ou 1 (un sous-score de 0 étant défini comme normal ou une maladie inactive et un sous-score de 1 étant défini comme la présence d'un érythème, une diminution de la trame vasculaire et l'absence de fragilité), un sous-score de rectorragie de 0 (absent) et une diminution d'au moins un point du sous-score de fréquence des selles par rapport au score à l'inclusion dans l'étude d'induction pour atteindre 0 ou 1.
b Analyse de sous-groupe basée sur la participation des patients à UC-1 (naïfs de traitement biologique) ou UC-2 (préalablement traités par un agent biologique ; inhibiteur du TNF et/ou vedolizumab).
c La rémission du score Mayo était définie comme un score ≤ 2 sans aucun sous-score individuel > 1.
d Une rémission clinique durable était définie comme une rémission clinique à la fois à la semaine 10 et à la semaine 58.
e La rémission clinique de 6 mois sans corticoïdes était définie comme une rémission clinique à la semaine 58 chez les patients qui étaient sous corticoïdes à l'inclusion dans UC 3 et n'ayant pas reçu de corticoïdes pendant au moins 6 mois avant la semaine 58.
f La rémission endoscopique était définie comme un sous-score endoscopique Mayo de 0.
g La rémission histologique était évaluée à l'aide des scores histologiques de Geboes et définie comme suit : grade 0 pour les scores ≤ 0,3, grade 1 pour les scores ≤ 1,1, grade 2a pour les scores ≤ 2A.3, grade 2b pour les scores 2B.0, grade 3 pour les scores de 3,0, grade 4 pour les scores de 4,0 et grade 5 pour les scores de 5,0.

Réponse endoscopique
La réponse endoscopique était définie comme un sous-score endoscopique de 0 ou 1. La proportion de patients dans UC-1 et UC-2 ayant obtenu

une réponse endoscopique était respectivement de 33,9% et 17,2%, pour les patients ayant reçu le filgotinib 200 mg contre 20,4 % et 7,7 %, respectivement, pour les patients ayant reçu le placebo, à la semaine 10. Dans UC-3, 40,7 % des patients ayant reçu le filgotinib 200 mg contre 15,3 % des patients ayant reçu le placebo ont obtenu une réponse endoscopique à la semaine 58.

Résultats concernant la qualité de vie liée à la santé (QVLS)
Les patients ayant reçu le filgotinib 200 mg ont rapporté une augmentation (amélioration) du score total et des scores des quatre domaines du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin ([IBDQ] symptômes intestinaux, fonction systémique, fonction émotionnelle et fonction sociale) à la semaine 10 dans UC-1 et UC-2, et à la semaine 58 dans UC-3.

Étude d'extension à long terme
Les patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique ou de rémission à la semaine 10 dans UC-1 ou UC-2 avaient la possibilité de recevoir du filgotinib 200 mg en ouvert dans l'étude SELECTION LTE. Après 12 semaines de traitement supplémentaire par filgotinib 200 mg dans l'étude SELECTION LTE, la proportion de patients des études UC-1 et UC-2 ayant obtenu une rémission du score Mayo partiel était respectivement de 17,1 % (12/70) et 16,7 % (15/90), et une réponse du score Mayo partiel était obtenue respectivement par 65,7 % (46/70) et 62,2 % (56/90). La rémission du score Mayo partiel était définie comme un score Mayo partiel ≤ 1 et la réponse au score Mayo partiel était définie comme une réduction de ≥ 2 du score Mayo partiel et une réduction d'au moins 30 % par rapport au score à l'inclusion dans l'étude d'induction, avec une diminution concomitante de ≥ 1 du sous-score de rectorragie ou un sous-score de rectorragie absolu de 0 ou 1.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le filgotinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'arthrite chronique idiopathique (y compris la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite psoriasique et l'arthrite chronique juvénile idiopathique) et de la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le filgotinib a été absorbé rapidement et la médiane de sa concentration plasmatique maximale a été observée 2 à 3 heures après la dernière dose suivant l'administration de doses multiples ; les médianes des concentrations plasmatiques maximales de son métabolite principal GS-829845 ont été observées 5 heures après la dernière dose suivant l'administration de doses multiples. Les expositions (ASC) et C_{max} du filgotinib et du GS-829845 étaient similaires chez les sujets adultes sains et les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de rectocolite hémorragique. Les expositions (ASC) et C_{max} du filgotinib et du GS-829845 sont proportionnelles à la dose dans l'intervalle des doses thérapeutiques. Les concentrations à l'état d'équilibre du filgotinib sont atteintes en 2 - 3 jours avec une accumulation négligeable après administration une fois par jour. Les concentrations à l'état d'équilibre du GS-829845 sont atteintes en 4 jours avec une accumulation approximativement doublée après administration une fois par jour du filgotinib.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant les expositions lorsque le filgotinib était administré avec un repas riche en graisses et un repas pauvre en graisses par rapport à un état de jeûne. Le filgotinib peut être administré avec ou sans nourriture.

Les expositions à l'état d'équilibre du filgotinib et du GS-829845 sont fournies dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques de l'administration répétée du filgotinib et du GS-829845 après l'administration orale du filgotinib 200 mg avec ou sans nourriture dans les populations de patients

	Polyarthrite rhumatoïde [a]		**Rectocolite hémorragique [b]**	
Paramètre Moyenne (%CV)	**Filgotinib[c]**	**GS-829845[d]**	**Filgotinib**	**GS-829845**
C_{max} (µg/mL)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) [e]	4,02 (30,5) [e]
ASC_{tau} (µg•h/mL)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) [f]	72,1 (33,9) [g]

CV : coefficient de variation.
a D'après des analyses PK approfondies des études FINCH 1, FINCH 2 et FINCH 3 chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant 200 mg de filgotinib une fois par jour.
b D'après l'analyse PK intensive de l'étude SELECTION chez les patients atteints de rectocolite hémorragique recevant 200 mg de filgotinib une fois par jour.
c N = 37
d N = 33
e N = 13
f N = 12
g N = 11

Distribution

La liaison du filgotinib et du GS-829845 aux protéines plasmatiques humaines est faible (55 - 59 % et 39 - 44 %, respectivement). Le rapport sang/plasma du filgotinib était compris entre 0,85 et 1,1 ce qui n'indique aucune distribution préférentielle du filgotinib et du GS-829845 dans les cellules sanguines. Le filgotinib et le GS-829845 sont des substrats du transporteur glycoprotéine P (P-gp).

Biotransformation

Le filgotinib est largement métabolisé, environ 9,4 % et 4,5 % d'une dose administrée par voie orale étant récupérés sous forme inchangée dans les urines et les fèces respectivement. Le filgotinib est principalement métabolisé par la CES2, et dans une moindre mesure par la CES1. Les CES2 et CES1 forment le GS-829845, un métabolite actif circulant qui est environ 10 fois moins puissant que le composé parent. Dans une étude de pharmacologie clinique, le filgotinib et le GS-829845 représentaient la majorité de la radioactivité circulant dans le plasma (2,9 % et 92 %, respectivement). Aucun autre métabolite principal n'a été identifié.

Dans la mesure où tant le filgotinib que le GS-829845 contribuent à l'efficacité, leurs expositions ont été combinées en un seul paramètre, ASC_{eff}. L'ASC_{efff} est la somme de l'ASC du filgotinib et du GS-829845, corrigée en fonction de leurs poids moléculaires et puissances respectifs.

Élimination

Environ 87 % de la dose administrée a été éliminée dans les urines sous forme de filgotinib et de ses métabolites, tandis qu'environ 15 % de la dose a été éliminée dans les selles. Le GS-829845 représentait respectivement environ 54 % et 8,9 % de la dose récupérée dans les urines et les selles. Les demi-vies terminales moyennes du filgotinib et du GS-829845 étaient respectivement d'environ 7 et 19 heures.

Autres populations particulières

Poids, sexe, race et âge
Le poids corporel, le sexe, la race et l'âge n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique (ASC) du filgotinib ou du GS-829845.

Personnes âgées
Il n'y avait aucune différence cliniquement pertinente des expositions (ASC et C_{max}) moyennes du filgotinib et du GS-829845 entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients adultes âgés de < 65 ans.

Insuffisance rénale
Les pharmacocinétiques du filgotinib et du GS-829845 n'ont pas été affectées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCr 60 à < 90 mL/min). Des augmentations des expositions (ASC) du filgotinib, du GS-829845 et de l'ASC_{eff} combinée (multipliées par ≤ 2) ont été observées chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30 à < 60 mL/min). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr 15 à < 30 mL/min), l'exposition (ASC) du filgotinib a été multipliée par 2,2 et l'exposition du GS-829845 a augmenté de manière significative de 3,5 fois, ce qui a entraîné une augmentation de 3 fois de l'ASC_{eff}. La pharmacocinétique du filgotinib n'a pas été étudiée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

Insuffisance hépatique
Aucune modification cliniquement pertinente des expositions (ASC) du filgotinib et du GS-829845 individuellement ou de leur exposition combinée (ASC_{eff}) n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (grade B de Child-Pugh). La pharmacocinétique du filgotinib n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Grade C de Child-Pugh).

Effet du filgotinib sur d'autres médicaments

Les interactions potentielles entre le filgotinib et les médicaments co-administrés sont répertoriées dans le Tableau 9 ci-dessous (une augmentation est indiquée par « ↑ », une diminution par « ↓ », et une absence de changement par « ↔ » ; les variations dans les limites 70 % à 143 % sont considérées sans effet sauf indication contraire).

Tableau 9 : Études d'interactions avec le filgotinib[1]

Médicament par classe thérapeutique/Mécanisme d'interaction possible	**Effets sur les concentrations des médicaments. Changement moyen de pourcentage d'ASC, C_{max}**	**Recommandation concernant la co-administration avec le filgotinib**
ANTI-INFECTIEUX		
Antimycobactériens		
Rifampicine (600 mg une fois par jour)[2] (Induction de la P-gp)	Filgotinib : ASC : ↓ 27 % C_{max} : ↓ 26 % GS-829845 : ASC : ↓ 38 % C_{max} : ↓ 19 % ASC_{eff} [6] : ↓ 33 %	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Antifongiques		

Itraconazole (200 mg dose unique)[3] (Inhibition de la P-gp)	Filgotinib : ASC : ↑ 45 % C_{max} : ↑ 64 % GS-829845 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ ASC_{eff} : ↑ 21 %	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ GASTRIQUE		
Famotidine (40 mg deux fois par jour)[2] (Augmente le pH gastrique)	Filgotinib : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-829845 : ASC : ↔ C_{max} : ↔	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Oméprazole (40 mg une fois par jour)[2] (Augmente le pH gastrique)	Filgotinib : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 27 % GS-829845 : ASC : ↔ C_{max} : ↔	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE		
Atorvastatine (40 mg dose unique) (Inhibition des CYP3A4/ OATP/BCRP)	Atorvastatine : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 18 % 2-hydroxy-atorvastatine : ASC : ↔ C_{max} : ↔	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Pravastatine (40 mg dose unique)[4] (Inhibition des OATP)	Pravastatine : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 25 %	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Rosuvastatine (10 mg dose unique)[4] (Inhibition des OATP et de la BCRP)	Rosuvastatine : ASC : ↑ 42 % C_{max} : ↑ 68 %	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
ANTI-DIABÉTIQUES ORAUX		
Metformine (850 mg dose unique)[4] (Inhibition des OCT2, MATE1 et MATE-2K)	Metformine : ASC : ↔ C_{max} : ↔	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Éthinylestradiol (0,03 mg dose unique)/lévonorgestrel (0,15 mg dose unique)[4]	Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Lévonorgestrel : ASC : ↔ C_{max} : ↔	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam (2 mg dose unique)[4,5] (Inhibition du CYP3A4)	Midazolam : ASC : ↔ C_{max} : ↔ 1'OH-midazolam : ASC : ↔ C_{max} : ↔	En cas de co-administration, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

GS-829845 : métabolite principal du filgotinib.
1 Toutes les études d'interactions ont été menées chez des volontaires sains.

2 Étude menée avec une dose unique de filgotinib 200 mg.
3 Étude menée avec une dose unique de filgotinib 100 mg.
4 Étude menée avec filgotinib 200 mg une fois par jour.
5 Les limites de bioéquivalence sont de 80 – 125 % pour le midazolam et le 1'OH-midazolam.
6 Dans la mesure où tant le filgotinib que le GS-829845 contribuent à l'efficacité, leurs expositions ont été combinées en un seul paramètre, ASCeff. L'ASCefff est l'ASC combinée du filgotinib et du GS-829845, corrigée en fonction de leurs poids moléculaires et puissances respectifs.

Effet potentiel du filgotinib sur d'autres médicaments
In vitro, les données indiquent que le filgotinib et le GS-829845 ne sont pas des inhibiteurs de l'activité de : CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7 à des concentrations cliniquement pertinentes. Le potentiel du filgotinib à induire *in vivo* le métabolisme médié par le récepteur constitutif de l'androstane (CAR) du CYP2B6 est inconnu. Aucune conclusion ne peut être tirée des données *in vitro* en ce qui concerne le potentiel du filgotinib à inhiber ou induire le CYP1A2. Les données *in vivo* disponibles ont démontré l'absence d'inhibition ou d'induction du métabolisme médié par le CYP3A4.

Les études *in vitro* indiquent que le filgotinib et le GS-829845 ne sont pas des inhibiteurs de P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 ou OAT4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel cancérogène du filgotinib a été évalué dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique rasH2 et une étude de 2 ans chez le rat. Le filgotinib n'était pas cancérogène chez les souris à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, ce qui a entraîné des expositions environ 25 et 12 fois celles observées chez l'homme aux doses de 100 mg et 200 mg une fois par jour, respectivement. Dans l'étude de 2 ans chez le rat, le traitement par le filgotinib a entraîné une augmentation de l'incidence et une diminution de la latence des tumeurs bénignes à cellules de Leydig à la dose maximale de 45 mg/kg/jour (expositions d'environ 4,2 fois les expositions chez l'homme à la dose de 200 mg une fois par jour) ; la pertinence clinique de cette observation est minime.

Le filgotinib n'était ni mutagène ni clastogène dans le test de mutation inverse bactérien *in vitro*, le test d'aberration chromosomique *in vitro* et le test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Des effets indésirables de dégénération/nécrose d'améloblastes d'incisives ont été faites chez le rat à des expositions de 21 à 28 fois supérieures aux expositions cliniques à la dose de 200 mg de filgotinib, avec des marges d'exposition aux niveaux sans effet nocif observé (NOAEL) allant de 3,5 à 8 fois. La pertinence de ces effets dentaires chez l'homme est considérée comme faible puisqu'à la différence des patients adultes, les améloblastes chez le rat persistent à l'âge adulte pour soutenir la croissance continue à vie des incisives.

Une altération de la spermatogenèse et des effets histopathologiques sur les organes reproducteurs mâles (testicules et épididyme) ont été observés avec le filgotinib chez les rats et les chiens. Aux niveaux sans effet nocif observé chez les chiens (l'espèce la plus sensible), la marge d'exposition est multipliée par 2,7 par rapport à la dose de 200 mg une fois par jour chez l'homme. La gravité des effets histologiques dépendait de la dose. Les effets spermatogéniques et histopathologiques n'étaient pas entièrement réversibles à des marges d'exposition d'environ 7 à 9 fois l'exposition à la dose de 200 mg une fois par jour chez l'homme.

Des études sur le développement embryofœtal chez les rats et les lapins ont démontré l'embryolétalité et la tératogénicité à des expositions comparables à 200 mg de filgotinib une fois par jour chez l'homme. Des malformations et/ou des variations viscérales et squelettiques ont été observées à toutes les doses de filgotinib.

Le filgotinib a été administré à des rates gravides à des doses de 25, 50 et 100 mg/kg/jour. Des augmentations liées à la dose de l'incidence de l'hydrocéphalie interne, des uretères dilatés et des anomalies vertébrales multiples ont été observées à toutes les doses. À 100 mg/kg/jour, un nombre accru de résorptions précoces et tardives ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus viables ont été observés. En outre, le poids des fœtus a diminué.

Chez le lapin, le filgotinib a provoqué des malformations viscérales principalement dans les poumons et le système cardiovasculaire, à une dose de 60 mg/kg/jour. Le filgotinib a provoqué des malformations du squelette affectant la région de la colonne vertébrale à des doses de 25 et 60 mg/kg/jour, principalement dans les vertèbres, les côtes et les sternèbres. Des sternèbres fusionnés sont également apparus à la dose de 10 mg/kg/jour de filgotinib. Une ossification squelettique retardée a été mise en évidence à la dose de 60 mg/kg/jour.

Aucun effet délétère sur le développement pré/postnatal n'a été observé chez les rats dans une étude sur le développement pré/postnatal du filgotinib et du GS-829845. Le filgotinib et le GS-829845 ont été détectés chez des ratons allaités après l'administration du filgotinib à des rates en lactation du 6e jour de la gestation jusqu'à 10 jours après la mise-bas à des doses de 2, 5 et 15 mg/kg/jour, probablement en raison de la présence du filgotinib dans le lait. À la dose maximale testée, l'exposition systémique maternelle (ASC) au filgotinib chez les rates était environ 2 fois plus élevée que l'exposition humaine à la dose de 200 mg une fois par jour ; l'exposition des ratons allaités était inférieure à 6 % de l'exposition maternelle au 10e jour après la mise-bas. En raison de la faible exposition des animaux, l'étude sur le développement pré/postnatal a été jugée non concluante.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Amidon prégélatinisé
Dioxyde de silicium colloïdal
Acide fumarique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD), fermés par un bouchon à vis en polypropylène (PP) avec une sécurité enfant, revêtus d'une feuille d'aluminium scellée par induction. Chaque flacon contient une cartouche ou un sachet contenant un déshydratant à base de gel de silice.

Les présentations suivantes sont disponibles : emballages extérieurs contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et emballages extérieurs contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés

EU/1/20/1480/001
EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés

EU/1/20/1480/003
EU/1/20/1480/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 septembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.