

## FILGOTINIB - JYSELECA<sup>®</sup>

Cette fiche rédigée en 2022 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé.

Elle est destinée aux patients atteints de MICI car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation de ce médicament dans cette maladie.

Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID ([www.getaid.org](http://www.getaid.org)).

### INDICATIONS ET EFFICACITÉ

#### Comment Jyseleca<sup>®</sup> agit-il ?

Le principe actif de Jyseleca<sup>®</sup>, le filgotinib, est un inhibiteur sélectif de la famille des Janus Kinases (JAK). Le Filgotinib inhibe particulièrement les JAK1 et est à l'origine d'une diminution de la synthèse de molécules de l'inflammation dans le tube digestif (interleukines et interférons).

#### Quelles études ont été menées, et quel est le bénéfice démontré par Filgotinib/Jyseleca au cours de ces études ?

Jyseleca<sup>®</sup> a obtenu une première AMM en France dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en 2019 et une AMM européenne pour le traitement de la RCH fin 2021. Son remboursement est effectif depuis novembre 2022 en France dans la RCH modérée à sévère en cas de perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou biologique.

Les essais cliniques du filgotinib ont inclus plusieurs centaines de patients atteints de MICI. Au cours de la RCH, l'essai de phase IIb/III (SELECTION) incluant 659 patients a comparé le filgotinib au placebo. A la semaine 10 la proportion de rémission clinique était de 26,1 % dans le groupe filgotinib 200 mg contre 15,3 % dans le groupe placebo et à la semaine 58, respectivement de 37,2% contre 11,2 %. A noter que dans ces études, le filgotinib était plus efficace que le placebo, quel que soit le nombre de lignes de traitements reçus auparavant et quel que soit le mode d'action de ces précédents traitements.

### MODALITÉS D'UTILISATION

Le filgotinib s'administre par voie orale sous forme de comprimés. La posologie, indépendante du poids, est de 200 mg par jour en une seule prise pour la majorité des patients en traitement d'induction et en traitement d'entretien.

En l'absence d'alternative thérapeutique, chez les patients atteints de RCH âgés de 65 ans ou plus, ou en cas de risque accru de maladie thrombo-embolique, d'évènements cardio-vasculaires indésirables majeurs ou de tumeurs malignes, la dose recommandée est de 200 mg une fois par jour en dose d'induction puis 100 mg une fois par jour en dose d'entretien. En cas de réponse partielle après 10 semaines, il est possible de poursuivre jusqu'à 12 semaines supplémentaires compte tenu de la possibilité de réponse tardive.

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (Clairance entre 15 et 60 ml/min) devront prendre le traitement à demi-dose soit 100 mg/j en induction et en entretien.

### PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débiter le traitement par filgotinib, votre gastroentérologue s'assurera de l'absence de contre-indication relative ou absolue telles que :

- Une hypersensibilité à la substance active ou au lactose.
- Une tuberculose active ou latente, des infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes.

- **Un cancer au cours des 5 dernières années** (principe de précaution devant la crainte qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne favorise pas la récurrence).
- Une insuffisance rénale terminale.
- Une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).
- Grossesse et allaitement (cf paragraphe ci-dessous).

La classe thérapeutique des inhibiteurs de JAK a fait l'objet d'une révision globale de leur tolérance suite à l'observation d'une augmentation des accidents thromboemboliques (phlébite, embolie pulmonaire), des évènements cardiovasculaires (AVC, infarctus) et de certains cancers chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés traités par tofacitinib forte dose (10 mg deux fois par jour). L'agence européenne du médicament (EMA) au travers du Comité (européen) d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) a émis les recommandations suivantes sur l'utilisation des inhibiteurs de JAK.

- **Ils ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique et à posologie réduite chez les patients :**
  - Âgés de 65 ans et plus.
  - Ou présentant des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs tels que AVC ou infarctus du myocarde.
  - Avec facteurs de risque de cancers.
  - Avec un tabagisme actuel ou passé mais important.
  - Avec des facteurs de risque de MTEV (antécédents de cancer, de maladie héréditaire de la coagulation, de thrombose, ainsi que chez les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés, traitements hormonaux substitutifs, intervention chirurgicale importante ou patients immobiles), quelle que soit l'indication et la posologie.

L'instauration d'un traitement par filgotinib est l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous traitement: fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement.

En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, du Covid-19 de l'hépatite B ou du pneumocoque peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

## **SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES**

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

### **1. L'HYPERSENSIBILITE AU FILGOTINIB**

Dans le cadre de l'expérience accumulée post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associée à l'administration de filgotinib ont été rapportés. L'angio-œdème et l'urticaire comptent parmi les réactions allergiques. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration de filgotinib doit être immédiatement interrompue.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### **2. INFECTION**

Le filgotinib augmente le risque d'infection bactérienne, virale, fongique et opportuniste au sens large, justifiant d'une surveillance rapprochée. L'infection grave la plus fréquemment rapportée est la pneumonie

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés au cours des études cliniques avec le filgotinib. Chez les patients traités avec filgotinib, l'incidence du zona semble augmentée. Une sérologie contre le virus de la varicelle et du zona (VZV) est donc conseillée en l'absence de

documentation d'une varicelle et de notion de vaccination antérieure. En cas de sérologie négative, une prophylaxie antivirale peut être également proposée.

Du fait de la modification de l'immunité induite par le filgotinib, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de **fièvre**.

### 3. ANOMALIES BIOLOGIQUES POTENTIELLES

Le filgotinib peut diminuer le nombre de globules blancs et de globules rouges. En cas d'anémie (Hb <8g/dl), de neutropénie < 1000/mm<sup>3</sup> ou de lymphopénie < 500 /mm<sup>3</sup>, le traitement ne doit pas être initié ou doit être interrompu au moins temporairement. Un suivi biologique par NFS est recommandé avant l'instauration du traitement puis conformément à la prise en charge habituelle du patient.

Il peut également modifier le bilan lipidique en augmentant le taux de cholestérol total et de HDL. En cas d'élévation, un traitement par statine peut être proposé. Il est recommandé de réaliser un contrôle du bilan lipidique 12 semaines après l'instauration du traitement.

### 4. MALADIES TUMORALES

Il est possible que le filgotinib altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes. Une augmentation du risque de CCNM a été rapportée sous filgotinib de façon modérée et nécessite un examen cutané annuel des patients prenant du filgotinib.

L'effet du filgotinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.

### 5. PRECAUTION POUR LA FERTILITE, LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une baisse de la fertilité, une altération de la spermatogénèse et des effets histopathologiques sur les organes reproducteurs mâles. Deux études spécifiques de phase II (MANTA et MANTA RAY) visant à évaluer la fertilité masculine n'ont pas révélé d'effet sur les paramètres spermatiques ni les taux d'hormones sexuelles après 26 semaines de traitement. La HAS a donné un avis favorable le 1<sup>er</sup> février 2023 pour l'utilisation du Filgotinib chez l'homme. La parution au JO est en attente au moment de la publication de cette fiche.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du filgotinib chez la femme enceinte. Sur la base des résultats obtenus chez l'animal, le filgotinib peut avoir un effet nocif sur le fœtus. Par mesure de précaution, l'utilisation du filgotinib pendant la grossesse est contre-indiquée.

Il est nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'elles devront utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec le filgotinib et pendant au moins 1 semaine après l'administration de la dernière dose.

L'excrétion dans le lait maternel humain du filgotinib est inconnue. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'utilisation du filgotinib pendant l'allaitement est contre-indiquée.

**Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin.**

**Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation.**

**La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin**

**Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice – doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.**