

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 139-2023/V1/02062023**

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de filgotinib (Jyseleca®) en colitis ulcerosa

**Fecha de publicación: 02/06/2023**

## INTRODUCCIÓN

La Colitis Ulcerosa (CU) pertenece al grupo de Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII), y está definida por una activación inmunitaria crónica o recidivante en el tracto intestinal de etiología desconocida multifactorial. Se caracteriza por una inflamación de la mucosa y submucosa intestinales, acompañada de pérdida de integridad de la barrera epitelial. La CU se clasifica fenotípicamente, por la extensión de la afectación del colon, desde una proctitis (limitada al recto) hasta una colitis extensa (cuando supera la flexura esplénica) (1, 2). Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, rectorragia, diarrea sanguinolenta, urgencia defecatoria, fatiga, falta de apetito, pérdida de peso, y anemia debido al sangrado intestinal. Además, existen otras complicaciones asociadas, como megacolon tóxico, así como riesgo de requerir colectomía o sufrir cáncer colorrectal, de tal forma que hasta el 1,3 % de los pacientes precisan cirugía en el primer año tras el diagnóstico (3).

La evolución de la CU, en términos de actividad clínica, ha sido analizada en una revisión sistemática (4). El curso clínico incluye periodos de remisión intercalados con periodos de enfermedad activa. Durante el curso de la enfermedad hasta el 20-30 % de los pacientes requieren hospitalización por un brote grave. Asimismo, de forma general, el riesgo de presentar nuevos brotes pasados 10 años del diagnóstico es del 70-80 %, y el riesgo de hospitalización, del 50 % (4).

Según los datos recogidos en el estudio epidemiológico multicéntrico EPICURE, en 2011, la CU se presentó con una tasa de prevalencia de 88,7/100.000 habitantes (5). Los datos de incidencia procedentes de otro estudio epidemiológico más reciente, EpidemIBD sobre EII, indican que la incidencia de CU en el año 2017 se estimó en 8 casos/100.000 habitantes/año (6). Por último, el Registro de Atención Especializada del Conjunto Mínimo de Datos (RAE-CMBD) del Ministerio de Sanidad, recoge datos de incidencia basados en tasas ajustadas de hospitalización anuales que oscilan entre 7,8-8,6/ 100.000 habitantes durante el período 2016-2020 (7).

Desde el estudio de Truelove y Witts en 1955, en el que se incorpora un índice basado en parámetros clínicos de evaluación endoscópica (8), se han desarrollado numerosas escalas para evaluar la gravedad de la CU a partir de diversas variables como son los síntomas clínicos, los estudios de laboratorio y la evaluación endoscópica (9, 10). Una de las escalas más utilizadas en los ensayos clínicos (EC) es el índice de actividad de la Clínica Mayo, (MCS,

por sus siglas en inglés, *Mayo Clinical Score*) que incluye parámetros clínicos más la evaluación endoscópica. Cada variable considerada (frecuencia de deposiciones, sangrado rectal, hallazgos endoscópicos y evaluación global por el médico) tiene 4 niveles (0-3), siendo las puntuaciones más altas indicativas de una mayor gravedad. Otras escalas utilizadas son la escala UCEIS (por sus siglas en inglés, *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) (11), índice de Seo (12), índice de Lichtiger (13), así como el índice PUCAI en población pediátrica (14).

Los objetivos actuales del tratamiento farmacológico son: control de la sintomatología clínica (signos y síntomas de la CU) asociada a enfermedad activa, y alcanzar la remisión clínica (mantener la remisión clínica a largo plazo y minimizar la pérdida de respuesta del paciente evitando nuevos brotes), sin precisar esteroides (15). El control adecuado de la inflamación de la mucosa, además, requiere una disminución del desarrollo de lesiones malignas a largo plazo. Es importante reducir las necesidades de corticoides durante la inducción y mantenimiento de la remisión y minimizar la necesidad de una colectomía; así como lograr un incremento en la calidad de vida, con una integración adecuada de los pacientes en su medio laboral y social, ya que la CU, afecta principalmente a adultos entre los 30-40 años y se asocia con múltiples síntomas físicos con gran impacto psicosocial, que influyen directamente en los costes sanitarios.

La terapéutica actual para el abordaje de la CU depende de varios factores como el debut, la gravedad y el patrón evolutivo, que incluye frecuencia de recaídas, evolución individual, respuesta a tratamientos previos, efectos secundarios de los tratamientos previos y manifestaciones extraintestinales (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Generalmente, la base del tratamiento farmacológico de la CU leve a moderada son los aminosalicilatos (5-ASA) que logran inducir y mantener la remisión. En pacientes con CU activa moderada-grave, la remisión de la enfermedad puede requerir glucocorticoides tópicos, orales o parenterales, aunque estos no son utilizados en mantenimiento de remisión debido a su perfil de Eventos Adversos (EA). En este sentido, para disminuir la utilización de esteroides se han usado inmunosupresores tiopurínicos como azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP). Los agentes biológicos del tipo anti-factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) como infliximab (vía intravenosa o subcutánea) o adalimumab o golimumab (uso subcutáneo) se usan también en los casos moderados-graves. Como alternativas a los anti-TNF- $\alpha$  se utilizan otros medicamentos biológicos y medicamentos inmunomoduladores. Los anticuerpos anti-integrinas

(vedolizumab), o anti-interleucinas 12-23 (ustekinumab), y los inhibidores de la familia de quinasas Janus (JAK, por sus siglas en inglés, *Janus Kinases*) como tofacitinib o el medicamento objeto de evaluación en este IPT, filgotinib (24, 25), se utilizan en el tratamiento de pacientes con CU refractaria al tratamiento convencional, o a un medicamento biológico (16-23). Recientemente, se ha aprobado el uso de ozanimod, modulador de receptores de esfingosina-1-fosfato para el tratamiento de la CU (ya autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple) con un mecanismo de acción diferente pero menor experiencia clínica (26, 27) (ver Tabla 1 de Alternativas Terapéuticas del Anexo).

En pacientes que requieren tratamiento biológico para inducir la remisión, se suele utilizar el mismo tratamiento para mantenerla, aunque en ocasiones puede haber pérdida de respuesta, que puede requerir intensificación de dosis o el cambio a otro biológico. En la actualidad, existe un número importante de pacientes con CU moderada a grave que no responden (en mayor medida a terapia anti-TNF- $\alpha$ ), o que experimentan una pérdida de respuesta (tras haber logrado la respuesta inicial) o que son intolerantes a las terapias disponibles. Es por ello que existe una necesidad de nuevos tratamientos eficaces y con seguridad aceptable, que puedan ser utilizados como segunda o tercera línea de tratamiento en estos casos.

La cirugía con colectomía se asocia a una morbilidad significativa, por lo que se reserva a casos de colitis aguda fulminante o casos resistentes, así como para tratamiento preventivo de cáncer en pacientes con displasia de alto grado (23).

### **FILGOTINIB (JYSELECA®)**

Filgotinib (Jyseleca®) está indicado en pacientes adultos con CU activa moderada a grave, que han tenido respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta, o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (24, 25).

Se presenta en comprimidos de 100 mg y 200 mg recubiertos con película para administración por vía oral.

Para el tratamiento de la CU, la dosis recomendada para la inducción y el mantenimiento es de 200 mg una vez al día. En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 10, 12 semanas adicionales de tratamiento de inducción con 200 mg una vez al día pueden proporcionar un alivio adicional de los síntomas. Los pacientes que no hayan demostrado ningún beneficio terapéutico tras 22 semanas de tratamiento deben interrumpirlo.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la CU. Se debe realizar un seguimiento analítico con medidas de recuento absoluto de neutrófilos, recuento absoluto de linfocitos, y hemoglobina, antes del inicio del tratamiento y posteriormente. El recuento de parámetros lipídicos debe realizarse 12 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, según recomienden las guías

clínicas internacionales para la hiperlipidemia. Se debe interrumpir el tratamiento en los pacientes que contraen una infección grave (definida como aquella que requiere hospitalización, es oportunista, o pone en riesgo la vida del paciente), hasta que esté controlada.

Filgotinib no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ClCr]  $\geq$  60 ml/min) o insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal terminal, insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), ni en menores de 18 años por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa o infecciones graves activas y durante el embarazo, y no debe utilizarse durante la lactancia. Filgotinib puede producir efectos perjudiciales en el feto y no se puede excluir el riesgo en recién nacidos.

### **Farmacología**

Filgotinib es un inhibidor competitivo y reversible del adenosín trifosfato (ATP), molécula que se precisa para activar la familia de las quinasas JAK, enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citoquinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular. Estas enzimas están involucradas en una amplia gama de procesos celulares como la inflamación, la hematopoyesis y la función inmune. Filgotinib inhibe de manera preferente JAK1, permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune (24).

### **Eficacia**

El objetivo de los ensayos ha sido estudiar el efecto del tratamiento con filgotinib en pacientes con CU moderada-grave y que presentan una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, o que han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico. La eficacia de filgotinib se evaluó en un estudio de fase 2b/3 aleatorizado, doble-ciego, frente a placebo y multicéntrico (GS-US-418-3898, SELECTION) (28). Además, se llevó a cabo otro estudio adicional, de extensión a largo plazo (GS-US-418-3899, SELECTION LTE)(Ver Figura 1 del Anexo).

Las dosis evaluadas en el programa CU se basaron en los resultados de un estudio de fase 2 GLPG0634-CL-211 (FITZROY) que evaluó la seguridad y eficacia de filgotinib en sujetos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave. En general, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*) consideró que no se podía sacar una conclusión relevante con respecto a la dosis adecuada en base a los datos proporcionados en este estudio. Sin embargo, los resultados de eficacia y seguridad del estudio principal de fase 2b/3 GS-US-418-3898 fueron considerados

suficientes por el CHMP para determinar el régimen de dosificación.

#### **Estudio principal: GS-US-418-3898 (SELECTION) (25)**

En el estudio se incluían dos cohortes de pacientes, la cohorte A, del estudio UC-1, con pacientes sin tratamiento previo con medicamentos biológicos, y la cohorte B, del estudio UC-2, con pacientes con tratamiento previo con fármacos biológicos.

Los estudios de inducción tuvieron una duración de 11 semanas y los pacientes fueron aleatorizados en una ratio 2:2:1 para recibir filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg o placebo, respectivamente. El comparador utilizado en los estudios fue siempre el placebo.

Los pacientes que completaron los estudios de inducción y alcanzaron remisión o respuesta según MCS en la semana 10 del tratamiento fueron aleatorizados para el estudio de mantenimiento, UC-3 (llevado a cabo de la semana 11 a la 58). Los pacientes que no cumplieron con los criterios pre-especificados para continuar con la fase de mantenimiento, o que cumplieron con los criterios de empeoramiento de la enfermedad en el estudio de mantenimiento, interrumpieron el tratamiento cegado y tuvieron la opción de recibir filgotinib 200 mg en un estudio abierto de extensión a largo plazo, el GS-US-418-3899 (SELECTION LTE).

Como criterio de inclusión, los pacientes debían presentar CU con actividad de moderada a grave, MCS de 6 a 12, subíndice endoscópico  $\geq 2$ , subíndice de sangrado rectal  $\geq 1$ , subíndice de frecuencia de deposiciones  $\geq 1$  y subíndice de Evaluación Global Médica  $\geq 2$ . Además, en la cohorte A, los sujetos incluidos debían presentar una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al menos a uno de los siguientes tratamientos: prednisona ( $\leq 30$  mg/día), azatioprina, 6-mercaptopurina, o metotrexato. En el caso de la cohorte B, los sujetos incluidos debían presentar, además, respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al menos a uno de los siguientes tratamientos: antagonistas anti-TNF- $\alpha$  o vedolizumab.

Las características basales de enfermedad y demográficas de los pacientes de la cohorte A fueron, en general, comparables y balanceadas en todos los grupos. En la cohorte B había pacientes previamente tratados con biológicos que presentaban un índice de actividad mayor y una duración de la enfermedad más prolongada que en los pacientes sin tratamiento previo a biológicos; al menos un tercio de los pacientes (30,9 %) había usado al menos tres biológicos y la mitad de los pacientes (50,9 %) había usado anti-TNF- $\alpha$  y vedolizumab.

La variable principal combinada fue el índice EBS (por sus siglas en inglés, *Endoscopy, Bleeding, Stool frequency*): remisión endoscópica/ausencia de sangrado/frecuencia de deposiciones en la semana 10 o 58. Las variables finales secundarias estuvieron basadas en las diferentes sub-puntuaciones de la variable combinada, como la sub-puntuación endoscópica, remisión basada en índice MCS, y remisión histológica (basada en el índice Geboes (29)), que incorpora criterios histopatológicos, de disminución de la inflamación, ausencia de neutrófilos/ ausencia de erosión/

úlceras y ausencia de destrucción de criptas intestinales (30). Por otro lado, la respuesta endoscópica, la respuesta MCS, una definición alternativa de remisión EBS y el cambio parcial en la puntuación MCS en cada visita, así como las variables basadas en calidad de vida (índices SF-36, por sus siglas en inglés, *36-Item Short Form Health Survey*; WPAI, por sus siglas en inglés, *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*; EQ-5D, por sus siglas en inglés, *EuroQol-5 Dimensions*; e IBDQ, por sus siglas en inglés, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) y los biomarcadores (Proteína C Reactiva, PCR en suero, y calprotectina fecal) se consideraron criterios de valoración exploratorios.

En los estudios UC-1 y UC-2, se permitió a los pacientes utilizar dosis estables de tratamientos concomitantes, incluidos los aminosalicilatos orales, los corticosteroides orales (dosis equivalente de prednisona de hasta 30 mg/día) e inmunomoduladores (azatioprina, 6-MP, o metotrexato). Pero en el estudio UC-3, se requirió una disminución gradual de los corticosteroides tres semanas después de entrar en el estudio de mantenimiento. La distribución de pacientes con uso concomitante de inmunomoduladores o corticosteroides se dio de forma homogénea en los diferentes grupos.

El análisis principal para los resultados de eficacia fue el denominado “Conjunto de análisis completo” (FAS, por sus siglas en inglés *Full Analysis Set*). En las cohortes A y B, FAS incluyó a todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco en el período de inducción correspondiente (del día 1 a la semana 10). En el estudio de mantenimiento, FAS incluyó a todos los sujetos reasignados al azar que cumplieron con la definición del protocolo de remisión de EBS o respuesta de MCS en la semana 10 y recibieron al menos 1 dosis del fármaco en el estudio de mantenimiento (semanas 11 a 58). Para los análisis basados en FAS, los sujetos se agruparon según el tratamiento al que fueron aleatorizados.

#### **Estudios de inducción UC-1 y UC-2**

La variable principal para UC-1 y UC-2 fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 10, según el índice EBS. Las principales variables secundarias incluyeron remisión basada en índice MCS, remisión endoscópica y remisión histológica (índice Geboes) en la semana 10.

UC-1 tuvo una duración de 11 semanas con 659 pacientes con CU que no habían recibido tratamiento biológico previo, con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides o inmunomoduladores. De ellos, 245 pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día, 277 pacientes filgotinib 100 mg y 137 pacientes recibieron placebo. En UC-1, 618 sujetos (93,8 %) completaron el estudio de inducción en la cohorte A. Los principales motivos de la suspensión del tratamiento fueron debido a decisión del sujeto y por EA, con una distribución similar entre los grupos aleatorizados.

UC-2 tuvo una duración de 11 semanas con 689 pacientes con CU que habían recibido tratamiento biológico, con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a

antiTNF- $\alpha$  o vedolizumab. De ellos, 262 pacientes recibieron filgotinib 200 mg una vez al día, 285 pacientes filgotinib 100 mg y, 142 pacientes recibieron placebo. En UC-2, 623 sujetos (90,4 %) completaron el estudio de inducción en la cohorte B. Las razones para la suspensión del tratamiento fueron las mismas que en la cohorte A.

En los estudios UC-1 y UC-2, una proporción significativa de pacientes que recibieron filgotinib 200 mg alcanzaron la remisión clínica en la semana 10 comparado con los pacientes que recibieron placebo.

En el estudio UC-1, la remisión de EBS en la semana 10, se logró en un 26,1 % en el grupo de 200 mg de filgotinib, en un 19,1 % en el grupo de 100 mg de filgotinib, y en un 15,3 % en el grupo de placebo. Solo la dosis más alta, filgotinib 200 mg, logró un resultado estadísticamente significativo frente a placebo (diferencia de proporciones 10,8 %, Intervalo de Confianza, IC 95 %: 2,1 % a 19,5 %, valor de  $p = 0,0157$ ) (Ver Tabla 2).

Los resultados de todas las variables secundarias con 200 mg de filgotinib, estaban en consonancia con la variable final principal, incluyendo la variable basada en remisión MCS (el 24,5 % de los pacientes). El 12,2 % logró la remisión endoscópica. Además, la remisión histológica se observó en el 35,1 % de los pacientes en el grupo de 200 mg de filgotinib y en el 16,1 % en el grupo de placebo (la diferencia en las proporciones fue del 19,0 % (IC95 %: 9,9 % a 28,2 %, valor de  $p < 0,0001$ ) (Ver Tabla 2).

Tabla 2.- Estudio de inducción UC-1 en la cohorte A (24).

<i>GS-US-418-3898 (SELECTION)</i>		
<i>Estudio de inducción UC-1</i>		
Variable principal <sup>(a)</sup> y secundarias <sup>(b)</sup>	Filgotinib vs Placebo (n/N) Diferencia (IC 95 %)	Valor de p
<b>Filgotinib 200 mg vs Placebo</b>		
Remisión clínica EBS (%) <sup>a</sup>	26,1 % (64/245) vs 15,3 % (21/137) 10,8 % (2,1 %, 19,5 %)	0,0157
Remisión MCS (%) <sup>b</sup>	24,5 % (60/245) vs 12,4 % (17/137) 12,1 % (3,8 %, 20,4 %)	0,0053
Sub-puntuación endoscópica de 0 (%) <sup>b</sup>	12,2 % (30/245) vs 3,6 % (5/137) 8,6 % (2,9 %, 14,3 %)	0,0047
Remisión histológica Geboes (%) <sup>b</sup>	35,1 % (86/245) vs 16,1 % (22/137) 19,0 % (9,9 %, 28,2 %)	< 0,0001
<b>Filgotinib 100 mg vs Placebo</b>		
Remisión clínica EBS (%) <sup>a</sup>	19,1 % (53/277) vs 15,3 % (21/137) 3,8 % (-4,3 %, 12,0 %)	0,3379
Remisión MCS (%) <sup>b</sup>	17,0 % (47/277) vs 12,4 % (17/137) 4,6 % (-3,1 %, 12,2 %)	0,2295
Sub-puntuación endoscópica de 0 (%) <sup>b</sup>	5,8 % (16/277) vs 3,6 % (5/137) 2,1 % (-2,6 %, 6,8 %)	0,3495
Remisión histológica Geboes (%) <sup>b</sup>	23,8 % (66/277) vs 16,1 % (22/137) 7,8 % (-0,7 %, 16,2 %)	0,0672

Análisis de superioridad del filgotinib vs el placebo a la semana 10 (Los datos faltantes fueron atribuidos por imputación de no-respondedores, análisis "Conjunto de análisis completo" (FAS, por sus siglas en inglés, *Full Analysis Set*)). **a = variable principal; b = variables secundarias.** IC= Intervalo de Confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EBS = índice de variable combinada basada en remisión endoscópica/ausencia de sangrado/frecuencia de deposiciones; MCS = índice de la Clínica Mayo. La remisión según MCS se definió como MCS  $\leq 2$  sin una sub-puntuación individual de  $>1$ . La remisión endoscópica se definió como una sub-puntuación endoscópica según MCS de 0. La remisión histológica se evaluó mediante puntuaciones histológicas de Geboes y se definió como Grado 0 de  $\leq 0,3$ , Grado 1 de  $\leq 1,1$ , Grado 2a de  $\leq 2A,3$ , Grado 2b de 2B,0, Grado 3 de 3,0, Grado 4 de 4,0 y Grado 5 de 5,0. El IC al 95 % se calculó basándose en una aproximación de la normal corregida. Los valores de p se basan en el test CMH estratificado por uso oral concomitante de corticosteroides sistémicos (Si o No) e inmunomoduladores (Si o No) a día 1.

En el estudio UC-2, en los pacientes tratados previamente con biológicos, la remisión de EBS en la semana 10 se logró en un 11,5 % en el grupo de 200 mg de filgotinib, un 9,5 % en el grupo de 100 mg de filgotinib y un 4,2 % en el grupo de placebo. De nuevo, sólo la dosis más alta fue estadísticamente significativa frente al placebo en esta variable principal (la diferencia en las proporciones fue del 7,2 %, IC 95 %: 1,6 % al 12,8 %, valor de  $p = 0,0103$ ) (Ver

Tabla 3). Aunque para la remisión histológica había una mejora en los pacientes tratados con filgotinib 200 mg (19,8 % vs 8,5 %), otras variables secundarias no fueron significativas. Sólo el 3,4 % de los pacientes lograron la remisión endoscópica. Para aclarar este punto en relación con la relevancia clínica de estos datos, ya que la remisión endoscópica es uno de los objetivos a largo plazo en estos pacientes, se analizaron por separado las sub-puntuaciones de respuesta clínica y endoscópica del índice EBS. El principal resultado de eficacia logrado a partir del criterio de valoración de remisión basado en EBS se basó principalmente en una sub-puntuación de respuesta sintomática (36,3 % frente a 10,6 %, diferencia de proporciones 26,6 %, IC 95 %: 18,6 % a 34,6 %). Pero también se pudo ver una respuesta numéricamente mejor en la parte endoscópica del punto final de remisión de EBS, 17,2 % frente a 7,7 %, diferencia en proporciones 9,4 % (IC 95 %: 2,5 % a 16,7 %). Además, el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) presentó datos sobre la cicatrización de la mucosa que mostraron que una proporción numéricamente mayor de sujetos con tratamiento previo de biológicos lograron la cicatrización de la mucosa en el grupo de 200 mg de filgotinib en comparación con el grupo de placebo tanto a la semana 10 (9,9 % frente a 4,2 %, diferencia en las proporciones de 6,0%, IC 95 %: 0,4 % a 11,7 %) como a la semana 58 (fase de mantenimiento, UC-3) (22,8 % frente a 4,5 %, diferencia en proporciones 18,3%, IC 95 %: 6,0 % a 30,0 %).

#### Estudio de mantenimiento UC-3

La variable principal en UC-3 fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 58 basándose en el índice EBS. Las principales variables secundarias incluyeron, remisión clínica sin corticosteroides durante 6 meses, remisión clínica sostenida, remisión basada en el índice MCS, remisión endoscópica y remisión histológica en la semana 58.

UC-3 tuvo una duración de 47 semanas en 558 pacientes con CU que alcanzaron una respuesta clínica o remisión en la semana 10 de los ensayos UC-1 y UC-2. Los pacientes fueron aleatorizados de nuevo en la semana 11 para recibir la dosis de mantenimiento de filgotinib o placebo hasta la semana 58.

De los 1241 sujetos que completaron los estudios de inducción, 664 sujetos continuaron con el estudio de mantenimiento (53,5 %). Los 571 sujetos tratados con filgotinib en la fase de inducción se volvieron a aleatorizar en una proporción de 2:1 para continuar con el régimen de filgotinib asignado o cambiar a placebo. Los 93 sujetos que fueron tratados con placebo en la fase de inducción continuaron con el tratamiento con placebo también durante la fase de mantenimiento. Un total de 401 pacientes (60,4 %) completaron la fase de mantenimiento, numéricamente más en el grupo de filgotinib 200 mg que en los otros grupos. El motivo principal de la interrupción del tratamiento fue el empeoramiento de la enfermedad en todos los grupos, siendo mayores los porcentajes en los grupos tratados con placebo.

Tabla 3.- Estudio de inducción UC-2 en la cohorte B (24).

<b>GS-US-418-3898 (SELECTION)</b>		
<b>Estudio de inducción UC-2</b>		
<b>Variable principal <sup>(a)</sup> y secundarias <sup>(b)</sup></b>	<b>Filgotinib vs Placebo (n/N) Diferencia (IC 95 %)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Filgotinib 200 mg vs Placebo</b>		
Remisión clínica EBS (%)	11,5 % (30/262) vs 4,2 % (6/142) 7,2 % (1,6 %, 12,8 %)	0,0103
Remisión MCS (%) <sup>b</sup>	9,5 % (25/262) vs 4,2 % (6/142) 5,3 % (-0,1 %, 10,7 %)	0,0393
Sub-puntuación endoscópica de 0 (%) <sup>b</sup>	3,4 % (9/262) vs 2,1 % (3/142) 1,3 % (-2,5 %, 5,1 %)	0,4269
Remisión histológica Geboes (%) <sup>b</sup>	19,8 % (52/262) vs 8,5 % (12/142) 11,4 % (4,2 %, 18,6 %)	0,0019
<b>Filgotinib 100 mg vs Placebo</b>		
Remisión clínica EBS (%) <sup>a</sup>	9,5 % (27/285) vs 4,2 % (6/142) 5,2 % (-0,0 %, 10,5 %)	0,0645
Remisión MCS (%) <sup>b</sup>	6,0 % (17/285) vs 4,2 % (6/142) 1,7 % (-3,1 %, 6,6 %)	0,5308
Sub-puntuación endoscópica de 0 (%) <sup>b</sup>	2,1 % (6/285) vs 2,1 % (3/142) -0,0 % (-3,4 %, 3,4 %)	0,9987
Remisión histológica Geboes (%) <sup>b</sup>	13,7 % (39/285) vs 8,5 % (12/142) 5,2 % (-1,4 %, 11,8 %)	0,1286

Análisis de superioridad del filgotinib vs el placebo a la semana 10 (Los datos faltantes fueron atribuidos por imputación de no-respondedores, análisis "Conjunto de análisis completo" (FAS). **a** = variable principal; **b** = variables secundarias. IC = Intervalo de Confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EBS = índice de variable combinada basada en remisión endoscópica/ausencia de sangrado/frecuencia de deposiciones; MCS = índice de la Clínica Mayo. El IC al 95 % se calculó basándose en una aproximación de la normal corregida. Los valores de p se basan en el test CMH estratificado por uso oral concomitante de corticosteroides sistémicos (Si o No) e inmunomoduladores (Si o No), y número de exposiciones previas a agentes biológicos ( $\leq 1$ ,  $>1$ ).

En el estudio UC-3 de mantenimiento, tanto los pacientes que recibieron filgotinib 100 mg, como 200 mg, alcanzaron en una proporción significativa la remisión clínica en la semana 58 comparado con el grupo de placebo.

En la variable principal, la remisión de EBS en la semana 58, se alcanzó en el 37,2 % del grupo de 200 mg de filgotinib y en el 11,2 % del grupo de placebo. La diferencia en las proporciones fue del 26,0 % (IC 95 %: 16,0 % a 35,9 %, valor de  $p < 0,0001$ ) (Ver Tabla 4). Además, una proporción elevada de pacientes alcanzó de manera

significativa la remisión clínica y sintomática libre de corticosteroides durante 6 meses, remisión basada en índice MCS, y remisión endoscópica e histológica en la semana 58 comparado con el grupo de placebo. Y aunque significativo, una proporción baja de pacientes alcanzó remisión sostenida EBS en la semana 58 (18,1 % en el grupo de filgotinib 200 mg y 5,1 % en el grupo de placebo).

Para finalizar, el tratamiento con filgotinib 100 mg, proporcionó diferencias significativas en la variable principal (remisión basada en índice EBS, 23,8 % filgotinib frente a 13,5 % en grupo placebo, diferencia en proporciones de 10,4 %, IC 95 %: -0,0 % a 20,7 %, valor de  $p = 0,0420$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a variables secundarias. Además, el 29,6 % de los pacientes del grupo en tratamiento con filgotinib 100 mg interrumpió el tratamiento debido al empeoramiento de la enfermedad, lo cual no respalda el uso de la dosis más baja en el mantenimiento del tratamiento en la población general con CU.

Los análisis (pre-especificados) del tratamiento con filgotinib 200 mg vs placebo para la variable principal, fueron consistentes en todos los subgrupos de poblaciones según estratificación, factores demográficos, características de la enfermedad e historial biológico previo (eficacia tanto en pacientes sin tratamiento previo con biológicos como en pacientes previamente tratados con terapia biológica).

La proporción de pacientes con tratamiento biológico previo que alcanzaron la remisión EBS en la semana 58 fue de 22/92 (23,9 %) y la proporción de pacientes sin tratamiento previo fue de 52/107 (48,6 %). El mismo beneficio se observó en variables secundarias en ambas cohortes, y los datos apuntaban a un beneficio del filgotinib 200 mg también en la población de pacientes previamente tratada con biológicos, sin embargo, el estudio no estaba diseñado para detectar diferencias en los subgrupos de variables secundarias por lo que los datos se deben interpretar con cautela.

Una proporción numéricamente mayor de pacientes logró la remisión EBS en la semana 58 en comparación con el placebo en los subgrupos de pacientes con fallo previo a los anti-TNF- $\alpha$ , vedolizumab o los refractarios a ambas dianas. También se realizó un análisis de subgrupos de pacientes en remisión EBS sostenida en la semana 58 y en remisión EBS sin corticosteroides a los 6 meses en la semana 58 (que habían recibido tratamiento previo con corticosteroides sistémicos, o inmunomoduladores al inicio del estudio) y en estos análisis, la eficacia del tratamiento con filgotinib 200 mg frente a placebo fue consistente.

Para finalizar, la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) era una variable estudiada como punto final exploratorio. Hubo diferencias numéricas a favor de filgotinib en varios índices de resultados informados por los pacientes relacionados con la calidad de vida. La diferencia mínima clínicamente importante (MCID, por sus siglas en inglés, *Minimum Clinically Important Difference*) se definió como un aumento desde el inicio de la inducción de lo siguiente:  $\geq 16$  en la puntuación total del cuestionario de enfermedad intestinal, IBDQ,  $\geq 5$  en el resumen del

componente físico o mental del cuestionario de calidad de vida de 36 preguntas, SF-36, y  $\geq 10$  en el EQ-5D-VAS (por sus siglas en inglés, *EuroQoL Visual Analogue Scale*), y una disminución de  $\geq 7$  % desde el inicio de la inducción en cada sub-puntuación del índice que mide productividad laboral y deterioro de la actividad, WPAI. La proporción de pacientes que lograron una MCID fue en general mayor en el grupo de filgotinib frente al grupo placebo, con la excepción del WPAI, donde la proporción de pacientes que lograron una MCID en absentismo, presentismo y pérdida de productividad laboral fue similar en el grupo de filgotinib y el de placebo.

#### **Estudio de extensión a largo plazo: GS-US-418-3899 (SELECTION LTE)**

Aunque el objetivo principal de este estudio era la seguridad a largo plazo, también se estudió eficacia a largo plazo en pacientes que habían completado el estudio de inducción o que habían suspendido el estudio siguiendo criterios específicos de interrupción.

Los pacientes que no lograron respuesta clínica o remisión a la semana 10 en UC-1 o UC-2 tuvieron la opción de recibir filgotinib 200 mg en el estudio abierto SELECTION LTE (con la excepción de pacientes masculinos de EEUU y Corea que no eran refractarios a ambos tratamientos, y que recibieron 100 mg de filgotinib). Por otro lado, los que habían completado el estudio SELECTION continuaron cegados a la misma dosis y tratamiento recibido.

Un análisis intermedio (el estudio aún está en curso) demostró que el tratamiento continuo con 200 mg de filgotinib proporcionó beneficio clínico sintomático medido por el descenso en el tiempo del índice MCS a partir de la semana 2 (y confirmado con las evaluaciones de calidad de vida), que se ha mantenido a largo plazo hasta la semana 108. El cambio medio desde el inicio en el índice MCS fue mayor con filgotinib 200 mg que con filgotinib 100 mg. El resultado mostró que los pacientes de la cohorte A y la cohorte B lograron una remisión parcial de MCS (17,1 % y 16,7 %, respectivamente) y una respuesta parcial MCS (65,7 % y 62,2 %, respectivamente) después de 12 semanas de tratamiento adicional en el estudio LTE.

**Tabla 4.- Estudio de mantenimiento UC-3 (24).**

<b>GS-US-418-3898 (SELECTION)</b>		
<b>Estudio de mantenimiento UC-3</b>		
<b>Variable principal <sup>(a)</sup> y secundarias <sup>(b)</sup></b>	<b>Filgotinib vs Placebo (n/N) Diferencia (IC 95 %)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Filgotinib 200 mg vs Placebo</b>		
Remisión clínica EBS (%) <sup>a</sup>	37,2 % (74/199) vs 11,2 % (11/98) 26,0 % (16,0 %, 35,9 %)	<0,0001
Remisión EBS 6-meses libre de corticosteroides (%) <sup>b</sup>	27,2 % (25/92) vs 6,4 % (3/47) 20,8 % (7,7 %, 33,9 %)	0,0055
Remisión sostenida EBS (%) <sup>b/c</sup>	18,1 % (36/199) vs 5,1 % (5/98) 13,0 % (5,3 %, 20,6 %)	0,0024
Remisión MCS (%) <sup>b</sup>	34,7 % (69/199) vs 9,2 % (9/98) 25,5 % (16,0 %, 35,0 %)	<0,0001
Sub-puntuación endoscópica de 0 (%) <sup>b</sup>	15,6 % (31/199) vs 6,1 % (6/98) 9,5 % (1,8 %, 17,1 %)	0,0157
Remisión histológica Geboes (%) <sup>b</sup>	38,2 % (76/199) vs 13,3 % (13/98) 24,9 % (14,6 %, 35,2 %)	<0,0001
<b>Filgotinib 100 mg vs Placebo</b>		
Remisión clínica EBS (%) <sup>a</sup>	23,8 % (41/172) vs 13,5 % (12/89) 10,4 % (-0,0 %, 20,7 %)	0,0420
Remisión EBS 6-meses libre de corticosteroides (%) <sup>b</sup>	13,6 % (11/81) vs 5,4 % (2/37) 8,2 % (-4,2 %, 20,6 %)	0,1265
Remisión sostenida EBS (%) <sup>b/c</sup>	8,7 % (15/172) vs 7,9 % (7/89) 0,9 % (-7,0 %, 8,7 %)	0,7951
Remisión MCS (%) <sup>b</sup>	22,7 % (39/172) vs 13,5 % (12/89) 9,2 % (-1,1 %, 19,5 %)	0,0658
Sub-puntuación endoscópica de 0 (%) <sup>b</sup>	13,4 % (23/172) vs 7,9 % (7/89) 5,5 % (-2,9 %, 13,9 %)	0,1808
Remisión histológica Geboes (%) <sup>b</sup>	27,9 % (48/172) vs 18,0 % (16/89) 9,9 % (-1,3 %, 21,2 %)	0,0521

Análisis de superioridad del filgotinib vs el placebo a la semana 58. Los datos faltantes fueron atribuidos por imputación de no-respondedores, análisis "Conjunto de análisis completo" (FAS). a = variable principal; b = variables secundarias; c = el denominador de porcentaje es el número de sujetos del análisis FAS que tenían un

tratamiento con corticosteroides al inicio del estudio de mantenimiento. IC = Intervalo de Confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; EBS = índice de variable combinada basada en remisión endoscópica/ausencia de sangrado/frecuencia de deposiciones. MCS = índice de la Clínica Mayo. El IC al 95 % se calculó basándose en una aproximación de la normal corregida. Los valores de p se basan en el test CMH estratificado por uso oral concomitante de corticosteroides sistémicos (Si o No) e inmunomoduladores (Si o No), estado basal y por participación en el estudio de inducción como cohorte A o como cohorte B.

### Seguridad

La seguridad de filgotinib en CU se evaluó teniendo en cuenta el análisis de tres cohortes de pacientes, con los datos agrupados del estudio de fase 2b/3 aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo (GS-US-418-3898, SELECTION) cohorte 1 del estudio de inducción que incluía las cohortes A y B del estudio de eficacia; cohorte 2 que incluía a los pacientes del estudio de mantenimiento; y cohorte 3 que además de los del estudio de mantenimiento incluía los datos del estudio en fase 3 de extensión a largo plazo, GS-US-418-3899 SELECTION-LTE.

Cabe mencionar que, filgotinib, y otros inhibidores de JAK, tienen un comportamiento similar a tofacitinib (Tabla 1 del Anexo). El Comité de la EMA encargado de evaluar cuestiones de farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) ha llevado a cabo una revisión para determinar si ciertos problemas de seguridad graves observados (especialmente, problemas cardiovasculares MACE (por sus siglas en inglés, *Major Adverse Cardiovascular Event*), riesgo de desarrollar cáncer, muerte debida a cualquier causa, infecciones graves, y coágulos de sangre en los pulmones (tromboembolismo venoso, TEV)) están asociados con todos los inhibidores de JAK autorizados en la UE o sólo al tratamiento con tofacitinib, para el tratamiento de trastornos inflamatorios, y si deben modificarse las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos (31). Recientemente se han publicado los resultados finales del estudio *ORAL Surveillance* (32), que indican que los pacientes tratados con tofacitinib para la AR y que presentaban determinados factores de riesgo, mostraron una mayor incidencia con respecto los anti-TNF- $\alpha$ , no pudiéndose demostrar la no inferioridad en determinados EA. En particular se observó un aumento de riesgo de neoplasias malignas, MACE, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad, en comparación con los que recibieron inhibidores del TNF- $\alpha$ . Además, de los estudios en animales, se sabe, que los inhibidores de JAK tienen efectos fetotóxicos y teratogénicos, y su uso está contraindicado durante el embarazo para todo el grupo terapéutico (24, 33, 34, 35, 36, 37, 38). De este estudio, se han obtenido las siguientes conclusiones: los riesgos extraídos del estudio *ORAL Surveillance* se consideran efectos de clase para todos los inhibidores de la quinasa Janus indicados en enfermedades inflamatorias. Según esto, los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de la quinasa Janus únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas. En pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, se realizará una especial vigilancia. En caso

de tratar algún paciente con alguno de los factores de riesgo mencionados, por no disponer de otra alternativa terapéutica, se deberá reducir la dosis. Por último, se recomienda realizar a todos los pacientes tratados con inhibidores de la quinasa Janus un examen dermatológico periódico.

En general, el perfil de seguridad observado en los pacientes con CU tratados con filgotinib fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con AR.

En ninguno de los estudios se observaron cambios clínicamente relevantes en lo que respecta a los signos vitales, el peso corporal o el índice de masa corporal.

Analizando los estudios de inducción y de mantenimiento, se observó, que, por lo general, había una mayor incidencia de EA en el grupo de filgotinib 200 mg con respecto al grupo de tratamiento con 100 mg. Esta incidencia de EA fue superior en el brazo placebo que los brazos de tratamiento con filgotinib durante las fases de inducción: y sin embargo durante la fase de mantenimiento, la incidencia de EA fue mayor en los grupos de tratamiento con filgotinib frente al brazo con placebo. Sin embargo, no se observó una relación dosis-dependiente en la ocurrencia de EA, EA graves o EA que contribuyesen al abandono o interrupción del tratamiento. Por otro lado, considerando únicamente el brazo de tratamiento con 200 mg de filgotinib, la frecuencia de EA, EA de grado 3 o mayores, y EA graves, era más frecuente en la cohorte de pacientes tratados previamente con biológicos, que en la cohorte sin tratamiento biológico previo.

Los EA más frecuentes se describieron según la tasa ajustada de EA por exposición (definida como el número de sujetos expuestos al medicamento y que experimentaron un evento dividido por el tiempo total de exposición de todos los sujetos que están en riesgo por el evento). En los periodos de inducción (cohorte 1), en los brazos de tratamiento con filgotinib, los EA más frecuentes fueron: nasofaringitis (tasa ajustada para los grupos de tratamiento con filgotinib de 24,8 a 25,6), dolor de cabeza (19,7 a 28,7), evolución desfavorable de CU (17,8 a 24,3), anemia (17,9 a 18,8), náuseas (14,1 a 16,2), dolor abdominal (8,4 a 11,2), artralgia (7,4 a 11,9), infecciones del tracto respiratorio superior (5,0 a 14,1), pirexia (3,3 a 10,2), náuseas (5,9 a 7,4) y astenia (4,2 a 4,6).

Para el período de mantenimiento y de extensión a largo plazo (cohorte 3), los EA más frecuentes reportados en los brazos de tratamiento con filgotinib fueron: evolución desfavorable de la CU (tasa ajustada de EA que variaba de 17,3 a 22,1), nasofaringitis (tasa de 15,1), dolor de cabeza (7,5 a 13,5), infección del tracto respiratorio superior (6,2 a 6,8), anemia (5,7 a 8,1), artralgia (5,6 a 6,7), dolor abdominal (3,7 a 6,7), náuseas (4,2 a 8,1), pirexia (3,2 a 4,0), dolor de espalda (3,5 a 3,8), hipertensión (2,9 a 3,2), infecciones del tracto urinario (1,6 a 4,0), hipofosfatemia (3,2 a 4,0), linfopenia (1,9 a 4,0), vómitos (2,2 a 3,0) y diarrea (1,9 a 3,2). En particular, en los periodos de inducción, la nasofaringitis, el dolor de cabeza, las náuseas y las infecciones del tracto respiratorio superior fueron superiores en al menos una de las dosis de filgotinib que en

el grupo placebo. En el período de mantenimiento y seguimiento a largo plazo (cohorte 3), las tasas de incidencia de nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, náuseas, anemia, e infección del tracto urinario e hipofosfatemia fueron más altas al menos en uno de los grupos de filgotinib que en el grupo de placebo.

*Acontecimientos adversos de especial interés:* los EA de interés incluyeron todas las infecciones; infecciones graves; infecciones por herpes zóster; infecciones oportunistas; malignidad (excluyendo el Cáncer de Piel No Melanoma [CPNM]); CPNM; perforaciones gastrointestinales; y eventos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa, embolia pulmonar (EP), trombosis arterial y eventos cerebrovasculares). Las cifras incluidas en este apartado en forma de tasa ajustada de EA por exposición proceden de la cohorte 3.

☒ **Infecciones:** La tasa de incidencia de infecciones fue mayor para el grupo de 200 mg de filgotinib que para los grupos de 100 mg de filgotinib y placebo (tasa ajustada de EA de 69,5 en el grupo de filgotinib 200, frente a 58,5 en el grupo de filgotinib 100, y 61 en el de placebo). Para infecciones graves, no se observó una relación de dosis, y la tasa ajustada de EA varió del 2,2 a 3,5 en los grupos de filgotinib, y de 2,2 en el grupo placebo. Para el herpes zóster, hubo un riesgo claramente mayor para el grupo de 200 mg de filgotinib (tasa ajustada de EA de 1,8 frente a 0,3 en los otros dos brazos de tratamiento). Se incluyó el riesgo de reactivación viral en la ficha técnica (FT).

☒ **Neoplasias malignas:** La tasa de incidencia de neoplasias malignas ajustada por exposición fue mayor para ambas dosis de filgotinib que para el placebo (0,8 a 1,3 en los brazos de tratamiento con filgotinib frente a 0 con placebo). No se observó un patrón específico con respecto a las neoplasias malignas, salvo casos de adenocarcinoma de colon, que son más frecuentes en la población de pacientes con CU. El riesgo de malignidad se evaluará en profundidad a través del estudio GS-EU-418-5980, un estudio de seguridad post-comercialización no intervencionista que evaluará el tratamiento con filgotinib en pacientes con CU activa de moderada a grave. Se notificaron casos de carcinoma de células basales en los pacientes de los brazos de tratamiento con filgotinib, tanto en la cohorte 1 (dos casos) como en la cohorte 3 (siete casos). Sólo dos casos estaban relacionados con el tratamiento con filgotinib. No se comunicaron perforaciones gastrointestinales.

☒ **Eventos tromboembólicos:** Hubo un caso de EP en el brazo de filgotinib de 200 mg y tres casos de trombosis venosa en el brazo de placebo. Con respecto a la trombosis arterial, se informaron tres casos en el brazo de filgotinib 200 mg (dos infartos de miocardio, un accidente cerebrovascular isquémico), un caso en el brazo de filgotinib 100 mg (ataque isquémico transitorio), y ningún caso en el brazo de placebo.

☒ **Fallecimientos:** Se comunicaron cinco muertes, todas ellas en el brazo de tratamiento con filgotinib 200 mg, una debida a arterioesclerosis grave y fallo del ventrículo izquierdo (fallecimiento que ocurrió en el día 81 del estudio



de mantenimiento, de esta persona no se conocía la existencia de factores de riesgo cardiovascular), otra debido a asma, otra debido a infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico (de la que tampoco se conocían factores de riesgo cardiovascular), y dos debidas a infección por COVID-19. Las dos últimas no se consideraron debidas al tratamiento con filgotinib, ya que las infecciones ocurrieron entre 1,5 y 2 años posteriores al inicio del tratamiento con filgotinib, teniendo en cuenta además el contexto de una pandemia. Además, en una de ellas, el tratamiento con filgotinib se había interrumpido un mes antes debido a la detección de un cáncer de endometrio. En los datos agrupados de pacientes tratados con filgotinib en AR y CU, el riesgo de muerte parece similar en todos los grupos de tratamiento (filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg y placebo). Sin embargo, aunque no hay evidencia suficiente de que filgotinib confiera mayor riesgo de MACE por sí mismo, existe un pequeño desequilibrio numérico en la muerte cardiovascular y se debe de tener en cuenta a la hora de tratar pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

*Alteraciones en pruebas analíticas:* se observó un ligero aumento en los valores de hemoglobina y una disminución en los valores de neutrófilos en ambos brazos del filgotinib en la fase de inducción (pero estables en fase de mantenimiento). El riesgo de neutropenia se ha indicado apropiadamente en la FT. Los valores de plaquetas también disminuyeron durante la fase de inducción, mayormente en los grupos de tratamiento con filgotinib. Los valores medios de inmunoglobulinas disminuyeron también en las fases de inducción, pero se mantuvieron estables durante la fase de mantenimiento. Los valores de Alanina Aminotransferasa (ALT) aumentaron sensiblemente durante la fase de inducción, pero se mantuvieron durante la de mantenimiento, sin embargo, los valores de Aspartato Transferasa (AST) fueron más elevados en los grupos tratados con filgotinib. Los valores de creatinina quinasa y colesterol total, así como los de c-LDL (lipoproteínas de baja densidad, del inglés *Low-Density Lipoproteins*) y HDL (lipoproteínas de alta densidad, del inglés *High-Density Lipoproteins*) aumentaron en los brazos de tratamiento con filgotinib, aunque la ratio LDL/HDL permaneció inalterada.

*Seguridad en determinados grupos poblacionales:* los análisis de subgrupos con respecto a la edad, sexo y la raza, indicaron que, aunque durante la fase de inducción, la tasa de incidencia ajustada por exposición de los EA fue mayor en el grupo de filgotinib 200 mg con respecto al del filgotinib 100 mg en pacientes de 65 años o más, no fue mayor que para placebo. Durante la fase de mantenimiento, los EA fueron más frecuentes entre los pacientes mayores de 65 años en todos los grupos de tratamiento. Hubo dos muertes durante la fase de mantenimiento, ambas en pacientes mayores de 65 años tratados con filgotinib 200 mg. Durante la inducción, la tasa de incidencia de infecciones fue menor entre los pacientes mayores de 65 años que entre los pacientes más jóvenes. Durante la fase de mantenimiento, el riesgo de infecciones no pareció depender de la dosis en el grupo de pacientes más mayores. Considerando el sexo, los EA y los EA graves fueron numéricamente algo mayores en mujeres que en hombres, sin haberse notificado una diferencia clínica significativa.

Para finalizar, no se observaron diferencias basadas en el grupo étnico.

La tasa de incidencia global de EA con respecto a las infecciones parece más alta en la cohorte de pacientes tratados previamente con medicamentos biológicos que en pacientes sin tratamiento previo con anti TNF- $\alpha$  o vedolizumab, en ambas cohortes de seguridad 1 y 2 (inducción y mantenimiento respectivamente), y en cualquiera de las dosis de filgotinib. Sin embargo, esta elevada incidencia también se observó en el grupo placebo. Es por ello, que después de un análisis pormenorizado, no hubo evidencias que sugiriesen un aumento de la tasa de incidencia ajustada por exposición en los EA en los grupos de filgotinib en comparación con el grupo de placebo. Además, se argumentó que la cohorte de pacientes previamente tratada con biológicos, también tienen una enfermedad más grave y se trata de pacientes que han usado de manera concomitante inmunosupresores (incluidos corticosteroides), de los que se conoce su riesgo potencial de desarrollar infecciones (incluida la posibilidad de desarrollar herpes zóster).

Las pacientes embarazadas o en periodo de lactancia fueron excluidas del estudio y está contraindicado su uso durante el mismo. No obstante, se produjeron dos embarazos de pacientes tratados con filgotinib que terminaron en una finalización electiva sin defectos estructurales señalados y un embarazo ectópico. El efecto de filgotinib sobre la fertilidad masculina se ha estudiado a través de los estudios MANTA y MANT-RAY (estudio MANTA, GS-US-418-4279; y estudio MANTA-RAY, GLPG0634-CL-227). El estudio MANTA incluye de manera específica pacientes con CU y enfermedad de Crohn (EII), mientras que el MANTA-RAY incluye pacientes tratados con filgotinib en otras patologías (AR, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica). Basándose en los análisis provisionales de estos estudios, el CHMP ha revisado que los datos proporcionados no revelan diferencias entre los grupos de tratamiento en la proporción de pacientes con una reducción en el 50 % o más de los parámetros seminales desde la visita basal hasta la semana 13 y semana 26. Tampoco se observaron datos sobre cambios relevantes en los niveles de hormonas sexuales en ninguno de los grupos de tratamiento. Así, el CHMP a su vez ha concluido que estos datos clínicos no son sugestivos de un efecto de filgotinib en la función testicular y ha eliminado esta advertencia y precaución que originalmente estaba en la FT. Los resultados de los embarazos de parejas de sujetos de estudio masculinos fueron: dos bebés sanos, un bebé con evidencia de EA, una terminación electiva y un embarazo del que se desconoce su finalización.

#### **Limitaciones, validez y utilidad práctica**

Como limitaciones de los EC, a nivel metodológico, cabe mencionar que no se discutieron las razones por las que no se controló el error de tipo I entre la etapa de inducción y la de mantenimiento; sin embargo, el CHMP concluyó que no afectó a la decisión final.

En lo que respecta a la utilización como variable principal de la variable combinada índice EBS, no está totalmente

alineada con las recomendaciones de la directriz aplicable (14), que establece que la remisión endoscópica y la remisión clínica deben evaluarse como criterios de valoración co-primarios), el CHMP consideró aceptable la definición anterior de remisión basada en el índice EBS, porque abarcaba tanto la remisión sintomática como la endoscópica y los niveles de sub-puntuación elegidos son consistentes con las pautas de la directriz. El estudio comenzó antes de la publicación de la directriz actualizada de la EMA y es por ello, que se entienden estas limitaciones.

Las principales variables secundarias incluyeron la remisión basada en índice MCS, remisión clínica sostenida (estudio de mantenimiento), remisión clínica sin corticosteroides durante 6 meses (estudio de mantenimiento), y remisión endoscópica e histológica en la semana 10 y/o 58. Estas variables cumplen con las pautas definidas en la directriz de la EMA (14).

Los criterios de valoración secundarios de tiempo hasta la remisión y tiempo hasta la respuesta recomendados en la directriz de la EMA no se han incluido en los resultados del estudio. Sin embargo, se han proporcionado, en su lugar, los cambios desde el inicio, en puntuaciones sintomáticas (tales como la frecuencia de las deposiciones y en la sub-puntuación de sangrado rectal del criterio principal de valoración MCS hasta la semana 10 en los estudios de inducción) y en biomarcadores (cambios desde el inicio en los niveles de PCR sérica y calprotectina fecal hasta la semana 10 de los estudios de inducción que se mantuvieron hasta la semana 58 de los estudios de mantenimiento).

Por otro lado, no se ha incluido ningún comparador activo (ni inmunomoduladores, ni terapia biológica), lo que puede limitar la validez externa del estudio.

Cabe destacar que los pacientes con CU aguda grave son un importante subgrupo de pacientes con CU de los que no hay estudios en estos ensayos clínicos. En este sentido, el análisis de la respuesta al tratamiento en pacientes con manifestaciones extra-intestinales (como lesiones oculares, lesiones cutáneas, artritis y colangitis esclerosante primaria) debería de haberse analizado en este estudio.

Por otro lado, los resultados del ensayo de extensión a largo plazo, han permitido comprobar que, entre otras cosas, había una mejoría sintomática en los pacientes hasta las 108 semanas. Pero la evidencia a partir de la semana 108 es muy baja, ya que había pocos pacientes, por lo que será necesario obtener más datos a partir de esta semana, para valorar los efectos del filgotinib a más largo plazo (ya que suelen ser tratamientos crónicos que pueden durar décadas), como es el desarrollo de infecciones oportunistas, y/o el potencial tumorigénico.

Dado que el curso clínico de la CU suele implicar períodos de remisión intercalados con períodos de enfermedad activa, uno de los objetivos del tratamiento de la CU es inducir una remisión rápida seguida de un tratamiento de mantenimiento si el paciente responde. Como el estudio no evaluó el efecto de una dosis de inducción más alta seguida de una dosis de mantenimiento más baja, a petición del CHMP, el TAC aceptó realizar un estudio que explorará una reducción de la

dosis de mantenimiento en un estudio post-comercialización.

#### **Evaluación por otros organismos**

En Francia, el organismo evaluador de tecnologías sanitarias, HAS (por sus siglas en francés, *Haute Autorité de Santé*) ha concluido que filgotinib no proporciona ningún valor clínico añadido respecto al resto de alternativas en el manejo de la CU, su beneficio clínico es moderado, y por lo tanto solo se cubre la financiación en mujeres adultas con CU activa moderada a grave que han presentado respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los tratamientos convencionales, al menos a un anti-TNF $\alpha$  y a vedolizumab, siendo insuficiente en el resto de la población (39).

En Alemania, el IQWiG-G-BA (por sus siglas en alemán, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen- Gemeinsamer Bundesausschuss*), ha notificado que filgotinib no presenta un beneficio adicional frente a sus comparadores en el tratamiento de la CU, y se incluirá en un grupo de precios de referencia con una financiación válida durante dos años renovable (mecanismos habitual) (40).

En Inglaterra, el NICE (por sus siglas en inglés, *National Institute of Clinical Excellence*) ha concluido que no hay evidencias de comparaciones directas que permitan comparar filgotinib con el resto de medicamentos empleados después de los tratamientos convencionales y que las comparaciones indirectas sugieren que es probable que filgotinib tenga la misma eficacia que el resto de alternativas. Por tanto, ha recomendado su uso como una opción de tratamiento en CU activa moderada a grave en pacientes adultos que han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o han tenido respuesta insuficiente o una pérdida de respuesta a estos tratamientos (41).

En Escocia, el SMC (por sus siglas en inglés, *Scottish Medicines Consortium*) ha concluido que filgotinib representa una opción de tratamiento adicional dentro del grupo de los inhibidores de JAK en CU activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o intolerancia a los tratamientos convencionales o a un medicamento biológico (42).

#### **Valoración del beneficio clínico**

Se ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante frente a placebo en el tratamiento con filgotinib 200 mg en la población de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, o eran intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico. La relevancia del beneficio clínico ha sido medida mediante la variable de remisión EBS, tanto en el tratamiento de inducción como en el de mantenimiento.

En pacientes previamente tratados con terapia biológica, el efecto del tratamiento era modesto, si bien el TAC presentó

datos de mejora endoscópica y mejora histológica de la mucosa a largo plazo (no solo en la etapa de inducción sino hasta semana 58 de mantenimiento) en este grupo de pacientes que justificaban la eficacia en este grupo. Además, los análisis de subgrupos demostraron el beneficio del filgotinib 200 mg en la remisión EBS, en pacientes con fallo previo a antagonistas del TNF- $\alpha$ , vedolizumab o refractarios a ambas dianas.

Los datos proporcionados de seguridad son consistentes con lo ya observado en la utilización de los inhibidores JAK en el tratamiento de la AR, y deberán de considerarse caso por caso en la población de pacientes de CU tratados.

No existen estudios comparativos directos del uso de filgotinib en CU con otros medicamentos usados en la práctica clínica.

### Evaluación económica (EE)

#### Revisión estudios de EE publicados

A fecha 08 de septiembre de 2022, se ha realizado una búsqueda de evaluaciones económicas publicadas en los últimos cinco años para filgotinib en CU en las bases de datos *Medline*, *Embase* y *Cinahl*. Asimismo, se ha realizado una búsqueda en las páginas web de las siguientes instituciones:

- ☒ *Center for the evaluation of value and risk in health. Tufts Medical Center (CEVR).*
- ☒ NICE.
- ☒ NHS Economic evaluation database.
- ☒ *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).* Informes de reembolso (Reimbursement review reports).
- ☒ *Institute for Clinical and Economic Review (ICER).*

En esta búsqueda no se ha encontrado ninguna evaluación económica publicada en las revistas indexadas en las bases de datos buscadas.

De las instituciones en las que se ha buscado información, se ha encontrado sólo un informe en la web del NICE (43), del que se presenta un resumen en la Tabla 2 del Anexo, aunque por motivos de confidencialidad se dispone de muy poca información. El informe concluye que filgotinib es una opción coste-efectiva según el umbral del NICE. Sin embargo, no hay evidencia directa que compare filgotinib con los tratamientos que se utilizan en segunda línea cuando los medicamentos convencionales no han funcionado. Las comparaciones indirectas sugieren que filgotinib es tan eficaz como otros tratamientos con biológicos para la CU de moderada a grave (adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab y vedolizumab).

A pesar de esto, el informe recalca que existe incertidumbre en el modelo de Markov presentado por el laboratorio, concretamente destaca varios aspectos entre los cuales incluye:

- ☒ Ausencia de evidencia de eficacia de filgotinib en tercera línea para los pacientes que ya han sido tratados con medicamentos biológicos.
- ☒ Los resultados de filgotinib en la etapa de mantenimiento según el NMA (metanálisis en red en inglés) son inciertos.
- ☒ El orden de los tratamientos utilizados con los comparadores no refleja completamente la práctica clínica.
- ☒ La compañía asumió una pérdida de respuesta constante a lo largo del tiempo. Se asumió un escenario de un 25 % de reducción de respuesta después del primer año de mantenimiento, pero existe incertidumbre sobre si esto refleja la realidad clínica.

#### Eficacia/efectividad

##### *Revisión del modelo del TAC*

El TAC ha presentado un modelo de coste-utilidad basado en un NMA propio no publicado, que también es el NMA que el NICE incluyó en su informe de evaluación de tecnologías sanitarias (**Error! Marcador no definido.**). Dado que el NMA mencionado no está publicado y que el NICE tiene como confidenciales varios datos necesarios para su análisis, no se puede realizar una revisión crítica para ser incluida en este informe.

##### *Costes*

Se han descrito los costes, diferenciando el primer año (donde se incluye el tratamiento de inducción) y el segundo año de tratamiento, de todas las alternativas financiadas en España para CU de moderada a grave, incluyendo filgotinib ya que es un medicamento financiado para la AR. Todos los costes se encuentran descritos en la Tabla 3 del Anexo, que se ha realizado en base a los precios notificados públicos de cada uno de los medicamentos. No se han incluido los costes de la utilización de corticoides y aminosalicilatos asumiendo que es común para las alternativas. Tampoco se han incluido ozanimod ni upadacitinib a pesar de tener la indicación autorizada por la EMA, por estar a fecha de redacción de este informe en proceso de estudio de precio y financiación en España. No se han tenido en cuenta costes de administración para las alternativas de administración parenteral.

#### Impacto presupuestario

Para su elaboración se ha tomado la población española mayor de 18 años según el Instituto Nacional de Estadística (INE). Para el cálculo de la población susceptible de tratamiento con filgotinib, se ha utilizado el dato de prevalencia publicado por EPICURE (2016) (5) ajustando la población de una segunda línea a aquellos que podrían ser susceptibles de recibir un tratamiento biológico, siempre que la primera línea de tratamiento biológico, siempre que estos pacientes puedan recibirlo, sería un medicamento con mecanismo de acción antiTNF- $\alpha$  y la introducción de filgotinib no desplazaría la utilización de estos antiTNF- $\alpha$  como primera línea de tratamiento (Ver Tabla 4 del Anexo). La Tabla 5 del Anexo muestra la cuota de mercado de cada

alternativa tanto en el escenario actual como en el potencial, siendo los porcentajes asunciones internas de la DG.

Se realiza un impacto presupuestario con una cohorte basada en datos de prevalencia anuales, teniendo en cuenta que en el estudio SELECTION UC-3, estudio de mantenimiento con filgotinib, tuvo una duración de 47 semanas tras las 10 del estudio de inducción y se realizó con los pacientes respondedores al tratamiento de inducción. Por ello, para el análisis del impacto presupuestario, se tienen en cuenta los costes de todos los pacientes que comienzan el tratamiento, de tal manera que pacientes respondedores a la inducción, siguen el mantenimiento con el mismo medicamento, y los pacientes no respondedores a la inducción, cambian a otro tratamiento y se imputa el coste de esa alternativa (Ver Tabla 6 del Anexo). Los datos relativos a la respuesta se han obtenido de las referencias bibliográficas utilizadas por el laboratorio en su modelo coste-utilidad y de los datos del NMA de Lohan et al. (44). Se ha prorrateado el coste de la inducción entre las 52 semanas del año.

Asunciones para el impacto, caso base:

- En el escenario actual, se incluyen todas las opciones financiadas en esta indicación excepto filgotinib. En el escenario potencial, entraría filgotinib. La distribución de los medicamentos en el escenario actual y en el escenario potencial son propias de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia (DGCCSNSYF) (Ver Tabla 5 del Anexo).
- Se realizan asunciones propias de la DGCCSNSYF para cuantificar la muestra de pacientes con respuesta sub-óptima a las primeras líneas de tratamiento. Ver Tabla 4 del Anexo, para el flujo de pacientes.
- A los pacientes no respondedores en la fase de inducción se les imputa el coste de tratamiento hasta las semanas especificadas en la FT de cada medicamento, donde se describe la evaluación de la eficacia, y el resto del año se les imputa el coste del tratamiento nuevo. Se tiene en cuenta que el cambio a filgotinib puede venir de un tratamiento previo con anti-TNF- $\alpha$ , de anti-IL o de anti-integrina. La asignación de los tratamientos alternativos para no respondedores está basada en asunciones propias de la DGCCSNSYF.
- Dado que existe la posibilidad de intensificación de la pauta en algunos medicamentos (posibilidad descrita en algunas de las fichas técnicas de estos medicamentos), ante la no respuesta (45), se asume una proporción de pautas intensificadas: del 0 % en el caso base y de un 20 % en el escenario alternativo 1, siendo las intensificadas mantenidas durante todo el primer año de tratamiento.

- No se contempla en el impacto presupuestario las terceras líneas de tratamiento.
- En el impacto presupuestario se asume que aquellos que comienzan pauta de mantenimiento, responden al mismo durante las semanas restantes hasta terminar el año completo.

Se ha realizado un análisis de impacto presupuestario con un horizonte temporal de 3 años.

Se realiza un análisis de sensibilidad del coste anual de filgotinib, mediante una reducción del precio del medicamento entre un 5 y un 10 % para observar cómo influye este en el impacto presupuestario.

#### *Resultados de impacto presupuestario*

Los resultados del caso base del impacto presupuestario se encuentran reflejados en la Tabla 7 del Anexo, y los resultados del escenario alternativo 1 en la Tabla 8 del Anexo. En el caso base, el impacto a tres años supone un gasto de 733.627 € asumido por el SNS, mientras que en el escenario alternativo el impacto a tres años se reduce a 708.562 €.

Teniendo en cuenta el análisis de sensibilidad, en el que se asume una reducción del coste anual de filgotinib en esta indicación de 5-10 %, el gasto oscilaría entre 549.114 € y 364.600 € (Ver Tabla 9 del Anexo).

## **DISCUSIÓN**

La CU es una enfermedad crónica que cursa con periodos de curación de la mucosa (remisión endoscópica/histológica), intercalados con periodos de enfermedad clínicamente activa, con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas de salud.

Filgotinib, ha demostrado a través de los EC SELECTION y SELECTION-LTE, un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante medido por la remisión de EBS para la dosis de 200 mg en comparación con placebo tanto en el tratamiento de inducción como de mantenimiento de remisión, en la población diana de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta, o son intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico. En la semana 10, la diferencia en las proporciones fue del 10,8 %, y en la semana 58 del 26,0 %. Los criterios de valoración secundarios, como remisión basada en índice MCS, remisión endoscópica y remisión histológica (índice Geboes) a las 10 y 58 semanas, y remisión de 6 meses libre de corticosteroides, así como remisión sostenida EBS a las 58 semanas, también demostraron evidencias de mejora para la dosis de 200 mg.

En pacientes con terapia biológica previa, el efecto del tratamiento en términos de eficacia en la variable principal fue considerado modesto, aunque significativo, y solo resultó estadísticamente significativo para la variable secundaria de remisión MCS, y la variable histológica Geboes, a la dosis de 200 mg. En el resto de variables

secundarias no se alcanzó significación estadística en la fase de inducción a ninguna dosis. Además, solo el 3,4 % de los pacientes lograron la remisión endoscópica en el estudio de inducción. Por otro lado, en el estudio de mantenimiento, cuando se estudió la remisión libre de corticosteroides durante 6 meses en la semana 58, en pacientes con experiencia previa de tratamiento con biológicos, la remisión se debía principalmente a los síntomas clínicos, y menos a la cicatrización de la mucosa. Este grupo de pacientes presenta una enfermedad de una clínica más grave y de mayor duración, donde la remisión clínica y endoscópica puede alcanzarse de forma más tardía. En los EC presentados existen algunas limitaciones (previamente comentadas en el apartado de *limitaciones, validez y utilidad práctica*) pero una de las más relevantes es el hecho de que en los estudios no existe comparador activo, lo cual reduce las posibilidades de lograr un mejor posicionamiento de este medicamento.

En lo que respecta a los resultados en los subgrupos, tras revisión de los datos, se concluyó que el tratamiento con filgotinib 200 mg es consistente en todos los subgrupos poblacionales (factores demográficos, características de la enfermedad e historial biológico precedente). En los subgrupos de pacientes con tratamiento previo y fallo a anti-TNF- $\alpha$ , vedolizumab o ambos, o con tratamiento previo con corticosteroides sistémicos o inmunomoduladores al inicio del estudio, la eficacia del filgotinib 200 mg fue consistente en todos los subgrupos. No se ha demostrado su efecto en pacientes con insuficiencia renal terminal o hepática grave, pacientes pediátricos y los subgrupos de enfermedad con CU aguda severa o con manifestaciones extra-intestinales.

El perfil de seguridad de filgotinib es consistente con su mecanismo de acción observado en la AR y con el observado en otros inhibidores de quinasas Janus en enfermedades inflamatorias intestinales (32). Respecto a la seguridad de los inhibidores JAK frente a anti-TNF, hay que destacar que en el estudio ORAL Surveillance (32), EC de no inferioridad, donde se compararon los resultados de seguridad de tofacitinib frente a anti-TNF en pacientes con AR mayores de 50 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular. En este estudio, la incidencia de MACE y neoplasias fue superior con tofacitinib que con anti-TNF, no pudiéndose así, demostrar la no inferioridad. La incidencia de otros EA, como infección por herpes zóster o eventos hepáticos fue también superior con tofacitinib. Así con todo, el tratamiento con filgotinib está asociado a nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, náuseas, anemia, hipofosfatemia, e infecciones del tracto urinario. También se ha reportado una mayor frecuencia de desarrollo de infecciones, trombosis arterial, de cáncer. Podría conferir un mayor riesgo de eventos MACE, en particular muertes de origen cardiovascular, si bien no existe suficiente evidencia disponible. Además, se han reportado algunos cambios en las pruebas analíticas, destacando la disminución del número de neutrófilos, plaquetas y anticuerpos; así como riesgo de hipercolesterolemia. Con respecto a otros medicamentos con la misma indicación (Tabla 1 del Anexo 1), los EA notificados están en línea con los observados con otros inmunomoduladores, en particular con los observados con tofacitinib, si bien tofacitinib parece

que presenta mayor riesgo de infección por herpes zóster. Con filgotinib existía una preocupación sobre el riesgo de disminución de la fertilidad, y alteración de la espermatogénesis en los órganos reproductores masculinos observado en los estudios de preclínica, pero cuando se ha evaluado en humanos, el CHMP ha concluido que no se han observado efectos relacionados con el tratamiento con filgotinib en la función testicular. No obstante, como se trata de un perfil de seguridad complejo, el médico prescriptor deberá realizar una monitorización estrecha y evaluar caso por caso el medicamento seleccionado, ya que todas las alternativas presentan EA graves que hay que considerar.

Filgotinib no cubre de manera específica ninguna necesidad en el tratamiento de la CU, ni puede ser posicionado por un beneficio determinado en alguna subpoblación. La administración oral puede resultar una ventaja frente a otros medicamentos que se utilizan por vía parenteral (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, o ustekinumab). La mayoría de los pacientes con CU son pacientes jóvenes, por lo que utilizar infusiones intravenosas podría suponer una limitación en lo que se refiere a su calidad de vida (46). En este sentido, también existen alternativas terapéuticas de administración subcutánea con pautas posológicas variadas. Además, al igual que tofacitinib, filgotinib es un medicamento de síntesis química, y la inmunogenicidad no suele ser una preocupación, al contrario de lo que ocurre con anticuerpos monoclonales quiméricos como infliximab, o humanizados como adalimumab que pueden generar anticuerpos neutralizantes (47).

Existe una revisión sistemática y metaanálisis en red que incluye EC aleatorizados de distintos tratamientos (upadacitinib, infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, etrolizumab, tofacitinib, filgotinib 100 y 200 mg, y ozanimod) utilizados para inducir remisión o mantenimiento de remisión en CU (48). La clasificación relativa de los distintos medicamentos para cada resultado (es decir, remisión clínica, mejora endoscópica, EA y EA graves) se expresó como superficie bajo la curva acumulada (SUCRA), que representaba el porcentaje de eficacia y seguridad alcanzado por cada tratamiento comparado con un tratamiento ideal que sería siempre el mejor comparador sin incertidumbre. Mayores valores de SUCRA correlacionaban con mejor eficacia y valores más bajos SUCRA con mayor seguridad. Upadacitinib fue superior en inducir la remisión y tenía el valor más elevado SUCRA. En lo que se refiere a seguridad, no se encontraron diferencias significativas en lo que respecta a los EA y los EA graves, no obstante, vedolizumab se clasificó con menos SUCRA y por lo tanto menos EA en general, upadacitinib con mayor número de EA, y ozanimod presentó un mayor número de EA más graves. Filgotinib era el segundo que menos EA generaba, pero el tercero que producía mayores EA graves (48).

Otro metaanálisis en red, evalúa la eficacia y seguridad de diferentes inhibidores de quinasas JAK (filgotinib, peficitinib, tofacitinib y upadacitinib) basándose en variables como la remisión clínica, respuesta clínica, remisión endoscópica o la curación de la mucosa, o cambios en el índice MCS en CU (31, 49). En este estudio se observa

que, en función de la dosis de cada inhibidor, se obtiene una mayor puntuación para cada parámetro estudiado, y en términos de perfil de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para los EA, por lo que en base a estos resultados no se pudo posicionar un tratamiento como mejor que otro (49).

En otra revisión sistemática y metaanálisis en red (50), se evaluó cual era el mejor tratamiento (lo cual incluye upadacitinib 45 mg, infliximab 5 mg/kg, infliximab 10 mg/kg, tofacitinib 10 mg, golimumab 400/200 mg, ozanimob 1 mg, vedolizumab 300 mg, adalimumab 160/160 mg, golimumab 200/100 mg, ustekinumab 130 mg, etrolizumab 105 mg, y filgotinib 100 y 200 mg) en alcanzar la eficacia (usando remisión clínica, mejoría endoscópica o respuesta clínica) y seguridad en función de una exposición previa o no exposición a anti-TNF- $\alpha$ . Los datos se reportaron según RR con IC al 95 %. Se usó un modelo de efectos aleatorios. Todos los medicamentos evaluados (salvo adalimumab 160/160mg, adalimumab 80/40mg, y filgotinib 100 mg) fueron superiores frente a placebo. Upadacitinib 45 mg ocupó el primer lugar en remisión clínica (tanto en pacientes previamente tratados con anti-TNF- $\alpha$  como los que no), frente a placebo (RR = 0,73; IC del 95 %: 0,68-0,80; P-score 0,98), con infliximab 5 mg/kg y 10 mg/kg segundo y tercero, respectivamente. Infliximab 10 mg/kg se clasificó el primero según la variable de mejoría endoscópica (RR = 0,61; IC 95 % 0,51-0,72, puntuación P 0,97), con upadacitinib 45 mg segundo, e infliximab 5mg/kg, el tercero. Por último, en lo que respecta a la respuesta clínica, todos los medicamentos, excepto adalimumab 80/40 mg, fueron superiores al placebo, y upadacitinib 45 mg se clasificó el primero (RR de ninguna respuesta clínica = 0,36; IC del 95 %: 0,29 a 0,43; puntuación P 1,00), seguido de infliximab 10 mg/kg, ustekinumab 6 mg/kg e infliximab 5 mg/kg cuarto. En lo que respecta upadacitinib presentó una probabilidad más elevada de provocar EA. Las infecciones fueron significativamente más probables con tofacitinib que con placebo (RR = 1,41; IC del 95 %: 1,03-1,91), y con vedolizumab 300 mg las menos probables.

Para el tratamiento de CU activa de moderada a grave, los EC, de inducción OCTAVE para tofacitinib demostraron que tofacitinib 10 mg administrado vía oral dos veces al día obtuvo una diferencia en la variable principal de remisión (remisión clínica medida mediante el índice de puntuación MCS a las 8 semanas de tratamiento con un 10-13 % frente a placebo en pacientes que habían fracasado o que eran intolerantes a tratamiento convencional y/o biológico (51). Los resultados en el ensayo de mantenimiento OCTAVE Sustain demostraron para la variable principal de remisión a las 52 de tratamiento, diferencias del 30 y 23 % frente a placebo para la administración oral de 10 mg o 5 mg, dos veces al día respectivamente (51). Los resultados, aún y cuando la variable principal no es la misma están en consonancia con lo obtenido con el filgotinib.

En este sentido y en vista a estos estudios, hay que mencionar que se trata de comparaciones indirectas con las limitaciones propias de las mismas.

Debido a la amplia experiencia de uso y evidencia, así como a la existencia de biosimilares, las principales guías de práctica clínica (16-20, **Error! Marcador no definido.**), recomiendan tanto anti-TNF- $\alpha$  como ustekinumab, vedolizumab e inhibidores de quinasas JAK en segunda línea de tratamiento en pacientes con respuesta insuficiente o intolerantes a tratamiento convencional, basando la decisión, entre otros factores, en las características individuales de cada paciente, la preferencia de los mismos, la rapidez de respuesta o el riesgo potencial y los estudios disponibles (21-23), aunque en algunos casos se sugiere dar prioridad al uso de anti-TNF- $\alpha$ , como segunda línea de tratamiento en pacientes que no hayan sido tratados previamente con terapia biológica ya que son los medicamentos de los que hay mayor experiencia de uso disponible. En tercera línea, en aquellos previamente tratados con un anti-TNF- $\alpha$ , se plantea el uso de otro tratamiento anti-TNF- $\alpha$ , u otros inmunomoduladores como vedolizumab, ustekinumab e inhibidores de quinasas JAK, valorando factores como la presencia de anticuerpos anti-medicamento neutralizantes, el perfil de seguridad del medicamento y las preferencias del paciente. En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o con mayor riesgo de infecciones, incluyendo las personas mayores, se prefiere el uso de vedolizumab y ustekinumab (52) frente a inhibidores de quinasas JAK. No obstante, ante la pérdida de respuesta o no respuesta primaria a estos medicamentos, se sugiere un cambio de tratamiento con un medicamento que tenga un mecanismo de acción diferente y/u optimizar la dosis del medicamento utilizado intensificando la dosis. En general, la terapia combinada de un inmunomodulador con un agente biológico anti-TNF- $\alpha$ , es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de los tratamientos disponibles.

Filgotinib es otro inhibidor JAK que se presenta, como una alternativa más en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta, o son intolerantes a la terapia convencional y a un agente biológico anti-TNF- $\alpha$ . El tratamiento presenta ciertas incertidumbres de seguridad que deberán de ser aclaradas y convenientemente evaluadas en los estudios a largo plazo. No obstante, la decisión terapéutica final deberá de tomarse tras llevar a cabo una evaluación individualizada y personalizada de cada paciente, y tras tener en cuenta el perfil de seguridad y EA específicos de cada tratamiento, en cualquier caso siguiendo las recomendaciones de la EMA (31)

El impacto presupuestario muestra un impacto de 733.627 € para el caso base, que descenderían a 549.114 € y 364.600 € si el coste anual de filgotinib disminuyese un 5 % y un 10 % respectivamente

## CONCLUSIÓN

Se ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante frente a placebo medido por la remisión clínica EBS para filgotinib 200 mg, tanto como tratamiento de inducción como de mantenimiento, en la población diana de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada,

una pérdida de respuesta, o son intolerantes a la terapia convencional o a un agente biológico. En los estudios UC-1 y UC-2, una proporción significativa de pacientes que recibieron filgotinib 200 mg alcanzaron la remisión clínica EBS en la semana 10 comparado con los pacientes que recibieron placebo (26,1 % con filgotinib frente a 15,3 % con placebo en UC-1, y de 11,5 % con filgotinib frente a 4,2 % con placebo en UC-2). Lo mismo ocurrió en UC-3, donde la remisión clínica EBS en la semana 58, se alcanzó en el 37,2 % del grupo de filgotinib y en el 11,2 % del grupo de placebo.

En general, existen evidencias de la eficacia de filgotinib 200 mg, en criterios de valoración secundarios que evalúan diferentes aspectos de la enfermedad. Sin embargo, para los pacientes con terapia biológica previa, el efecto del tratamiento en términos de eficacia en la variable principal fue modesto y solo en algunas de las variables secundarias de la fase de inducción se alcanzó la significación estadística. No obstante, este grupo de pacientes estaba formado por pacientes con una enfermedad más grave y de mayor duración, refractarios a terapias biológicas previas.

El perfil de seguridad de filgotinib es consistente con su mecanismo de acción observado en la indicación AR, y con el observado en otros inhibidores JAK en enfermedades inflamatorias intestinales (32), pero deberá de consensuarse para cada paciente de forma individualizada según los EA específicos de cada tratamiento. Según las recomendaciones de la EMA (31), y dado que el riesgo de MACE y neoplasias es superior con tofacitinib que con otros anti-TNF, y estos EA se consideran efectos de clase, parece prudente reservar el uso de inhibidores de JAK a pacientes  $\leq 65$  años y no fumadores o sin historial de tabaquismo que no disponen de otras alternativas terapéuticas adecuadas. En pacientes con riesgo de accidente de tromboembolismo venoso deben de utilizarse con precaución. Y en caso de tratar algún paciente con factores de riesgo de tromboembolismo venoso, problemas cardiovasculares o riesgo de neoplasias, se deberá de reducir la dosis.

No se dispone de datos comparativos directos con las alternativas terapéuticas disponibles. Los resultados de los estudios realizados hasta el momento, no permiten establecer una diferencia relevante entre filgotinib y otros medicamentos biológicos o inmunomoduladores que tienen la misma indicación. Así con todo, en base a la experiencia de uso, y tras las recomendaciones de seguridad emitidas por la EMA debido a los EA de clase observados de los inhibidores de quinasas JAK este medicamento puede considerarse una opción válida de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional, y terapia biológica con anti-TNF- $\alpha$ , debiendo tenerse en cuenta el perfil de seguridad del mismo, los riesgos ya determinados en los EC y las incertidumbres sobre los mismos.

Cuando se introduce filgotinib en el SNS, se produce un incremento en el coste del tratamiento de pacientes con respuesta subóptima a biológicos de primera línea. Este incremento del gasto es la diferencia entre el escenario actual (sin filgotinib) y el escenario potencial (con filgotinib) y supone un incremento promedio de 118 € por

paciente y año en el caso base, bajando a 59 € por paciente si el coste anual de filgotinib disminuyera un 10 % respecto al precio utilizado para el caso base y a 89 € si la disminución fuera de solo el 5% (Tabla 9 del Anexo).

## **GRUPO DE EXPERTOS**

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia**

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas, Subnodo de Patología Digestiva.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Patología Digestiva, la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, la Asociación de Economía de la Salud, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Confederación de Asociaciones de enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.



ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas terapéuticas

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS								
Nombre	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Vedolizumab	Ustekinumab	Tofacitinib	Ozanimod	Filgotinib
Presentación	Solución para perfusión// solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Solución inyectable en pluma precargada para administración subcutánea.	Solución para perfusión // Solución inyectable en pluma precargada para administración subcutánea.	Solución para perfusión // Solución inyectable en jeringa precargada para administración subcutánea.	Comprimidos con película.	Cápsulas duras.	Comprimidos recubiertos con película.
Posología	Se administran 5 mg/kg en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. // Por vía subcutánea, tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de infliximab es 120 mg una vez cada 2 semanas.	En la semana 0 se administran 160 mg 0 (administrada mediante 4 inyecciones de 40 mg en un día o con 2 inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrada mediante 2 inyecciones de 40 mg en un día)	Peso corporal inferior a 80 kg: se administra como una dosis inicial de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Peso corporal superior o igual a 80 kg: se administra como una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.	Se administran vía intravenosa, 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. // Se administran 108 mg mediante inyección por vía subcutánea cada 2 semanas, tras al menos 2 perfusiones por vía intravenosa.	El tratamiento se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. A las 8 semanas se administra subcutáneamente una dosis de 90 mg que luego se continúa cada 8 o 12 semanas.	Se administran 5 mg administrados por vía oral dos veces al día (inducción de 10 mg dos veces al día por vía oral durante 8 semanas).	Se administran 0,92 mg una vez al día y se debe alcanzar de forma escalonada consistente en que los pacientes tomen 0,23 mg/día los días 1 a 4 de tratamiento, 0,46 mg/día los días 5 a 7 de tratamiento y 0,92 mg/día a partir del 8 día de tratamiento.	Se administran 200 mg una vez al día.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.	Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presenten intolerancia o contraindicaciones a dichos tratamientos.	Tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presenten intolerancia o contraindicaciones a dichos tratamientos.	Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).	Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.	Tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.	Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o no han tolerado el tratamiento convencional o con fármacos biológicos.	Tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

## ReValMed SNS

### Comisión Permanente de Farmacia

Eventos adversos	<p>Los EA más frecuentes son infecciones víricas como gripe o herpes labial, neutropenia, leucopenia, anemia y linfopenopatía, dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas sinusitis, infecciones del tracto urinario, náuseas, dolor abdominal, depresión, insomnio, conjuntivitis, taquicardia, palpitación, trastornos hepatobiliares, nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, artralgia, mialgia, dolor de espalda reacciones relacionadas con la perfusión o inyección y dolor.</p> <p>Las reacciones adversas más graves son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero, reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal, y reacciones graves a la perfusión.</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus); cáncer de piel excluido el melanoma, neoplasia benigna, leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia; hipersensibilidad, alergias incremento de lípidos; ansiedad, insomnio, cefalea; alteración visual, conjuntivitis, vértigo; taquicardia; hipertensión, rubor, hematomas; asma, disnea; dolor abdominal, náuseas y vómitos; incremento de enzimas hepáticas; dolor abdominal y musculoesquelético; insuficiencia renal; reacción en el lugar de inyección.</p> <p>Las reacciones adversas graves incluyen infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).</p> <p>También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves.</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones de del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis); leucopenia (que incluye neutropenia), anemia; reacciones alérgicas depresión, insomnio; mareo y cefalea; hipertensión; asma y síntomas relacionados; dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias; alteraciones hepáticas; prurito, erupción, alopecia, dermatitis.</p> <p>Las reacciones adversas más graves que se han notificado son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (que incluye reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia.</p>	<p>Los EA más frecuentes son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, piroxia, fatiga, tos y artralgia. También se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (con síntomas como disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca).</p>	<p>Los EA más frecuentes (&gt; 5 %) fueron nasofaringitis y dolor de cefalea. La mayoría se consideró leve y no requirió la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más grave son reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia.</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron nasofaringitis, neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, Faringitis; anemia; cefalea; dolor abdominal, Vómitos, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia; hipertensión; tos; erupción; artralgia; piroxia, edema periférico, fatiga</p> <p>Las reacciones adversas graves fueron los trastornos gastrointestinales y las infecciones, y la reacción adversa grave más frecuente fue el empeoramiento de la CU.</p>	<p>Los EA más frecuentes fueron nasofaringitis, faringitis, infección vírica del tracto respiratorio, infección del tracto urinario, herpes zóster, herpes simple; linfopenia, cefalea; bradicardia; hipertensión, hipotensión ortostática; edema periférico, aumentos reversibles de las enzimas.</p>	<p>Los EA más frecuentes son colitis ulcerosa, nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior.</p> <p>Se observó una mayor incidencia en todas las infecciones; infecciones graves; infecciones por herpes zóster; infecciones oportunistas; malignidad (excluyendo el cáncer de piel no melanoma [CPNM]); CPNM y en la incidencia de trombosis arterial. No está claro que filgotinib aumente el riesgo de MACE por sí mismo, pero, existe un pequeño desequilibrio numérico en la muerte cardiovascular y se debe de tener en cuenta a la hora de tratar pacientes con factores de riesgo cardiovascular.</p>
Utilización de recursos*	Administración intravenosa.			Administración intravenosa// Primera dosis por vía intravenosa.	Primera dosis por vía intravenosa.			



MINISTERIO DE SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA COMÚN DE SERVICIOS DEL SNS Y FARMACIA

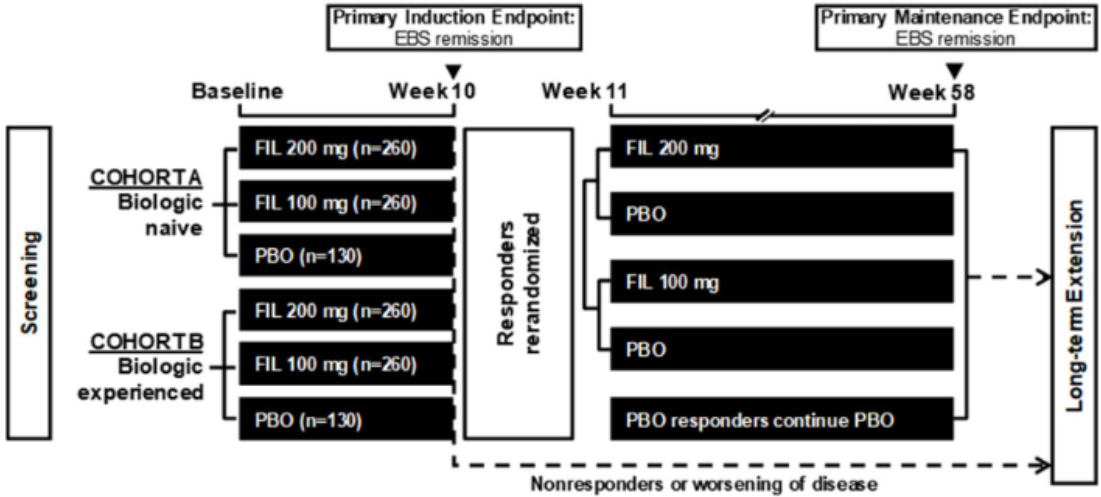
agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## ReValMed SNS

### Comisión Permanente de Farmacia

Conveniencia**	Precauciones durante la perfusión. Infliximab no se debe administrar a pacientes que hayan tenido episodios de hipersensibilidad al fármaco o que sean hipersensibles a las proteínas de ratón o a otros ingredientes del fármaco. No se debe administrar a pacientes con tuberculosis, otras infecciones graves o insuficiencia cardíaca moderada o grave.	Adalimumab no se debe administrar a pacientes con tuberculosis, otras infecciones graves o insuficiencia cardíaca moderada o grave.		Precauciones durante la perfusión inicial. Vedolizumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis (infección en la sangre), listeriosis (infección por bacterias denominadas Listeria) u infecciones oportunistas, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva.	Precauciones durante la perfusión inicial. Ustekinumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis ni en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de sus excipientes.	Tofacitinib no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa, infecciones graves o cualquier infección oportunista. Tampoco debe administrarse a pacientes con función hepática gravemente reducida o mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.	El uso de ozanimod precisa descartar las siguientes condiciones: a) alteración grave de la función hepática (Child-Pugh C), b) hipersensibilidad al principio activo o excipientes, c) inmunodepresión, d) ocurrencia de un infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca clase III/IV o que haya precisado hospitalización en los 6 meses previos, e) antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo II o bloqueo auriculoventricular de tercer grado o síndrome del seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento, f) pacientes con infecciones activas graves como hepatitis y tuberculosis y con neoplasias activas. Ozanimod tiene un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, y riesgo de presentar neoplasias malignas, incluidas las cutáneas. Ozanimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.	No se recomienda el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con filgotinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Filgotinib no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa, infecciones graves o cualquier infección oportunista. Tampoco debe administrarse a pacientes con función renal terminal o hepática grave (Child-Pugh C) o mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
Otras características diferenciales						Administración oral.	Administración oral.	Administración oral.
<p>* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.  ** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.</p>								

**Figura 1.-** Diseño del estudio principal y del estudio de extensión (24).



EBS = índice EBS (remisión endoscópica/ausencia de sangrado/frecuencia de deposiciones); FIL = filgotinib; PBO = placebo. Los respondedores a la inducción (semana 10) o el tratamiento de mantenimiento (de semana 11 a 58) alcanzaron la remisión basada en el índice EBS.

**Tabla 2.** Resumen de la evaluación económica incluida en el documento TA792 del NICE (37).

Extracción de datos de la evaluación económica publicada
<p><b>Referencia:</b> Filgotinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis (TA792). NICE 2022</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tipo de estudio:</b> Estudio coste-utilidad coste-efectividad</li> <li>- <b>Alternativas comparadas:</b> adalimumab, golimumab, infliximab, tofacitinib, ustekinumab y vedolizumab.</li> <li>- <b>Fuente de datos:</b> Los datos de eficacia de filgotinib provienen en su mayoría del estudio SELECTION.</li> <li>- <b>Modelización:</b> El NICE evaluó el modelo presentado por la compañía que era un modelo de Markov con estados de salud definidos por: <ul style="list-style-type: none"> <li>- el tipo de tratamiento ( tratamiento avanzado, tratamiento <b>convencional</b>, cirugía, postcirugía).</li> <li>- grado de control de la enfermedad que se identifica con la evolución de la enfermedad de colitis ulcerosa: remisión o respuesta sin remisión.</li> </ul> </li> <li>- <b>Perspectiva:</b> Sistema Sanitario.</li> <li>- <b>Población del escenario base:</b> Pacientes del estudio SELECTION.</li> <li>- <b>Variables principales de resultado:</b> respuesta clínica, remisión clínica e infecciones graves.</li> <li>- <b>Horizonte temporal:</b> toda la vida del paciente.</li> <li>- <b>Costes incluidos en el estudio:</b> No se notifica esta información</li> <li>- <b>Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud, ...):</b> No se reporta esta información</li> <li>- <b>Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:</b> 3.5%</li> <li>- <b>Valores de utilidad considerados:</b> No se notifica esta información, pero se indica que se utilizaron utilidades a las 10 semanas para respuesta sin remisión.</li> <li>- <b>Análisis de sensibilidad:</b> No se reporta esta información.</li> </ul> <p><b>Conflicto de intereses:</b> No se declaró ningún conflicto de interés en relación a este trabajo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Resultados:</b> No se notifica esta información.</li> </ul>

**Tabla 3.** Coste del tratamiento con el medicamento y alternativas terapéuticas.

ANÁLISIS DE COSTES DE LAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES										
Principio activo (mecanismo de acción)	infiximab iv + iv (antiTNFalfa)	infiximab iv + sc (antiTNFalfa)	adalimumab (antiTNFalfa)	golimumab (antiTNFalfa)	ustekinumab(antiIL)	ustekinumab(antiIL)	vedolizumab iv + sc(antiintegrina)	vedolizumab iv + sc(antiintegrina)	tofacitinib (modificador JAK)	Filgotinib (modificador JAK)
MEDICAMENTO Y FORMATO	Infiximab 100 mg 1 vial	Remsima 120 MG solución inyectable en jeringa precargada 1 jeringa precargada automática de 1 ml + 2 almohadillas con alcohol (sólo para mantenimiento)	Adalimumab 40 mg 1 pluma precargada	Simponi 50mg 1 pluma precargada	Stelara 130 mg 1 vial (sólo para inducción)	Stelara 90 mg 1 jeringa precargada	Entyvio300 MG 1 vial	Entyvio 108 MG solución en jeringa precargada (sólo para mantenimiento)	Xeljanz 5 mg 56 comp comprimidos recubiertos con película.	Jyseleca 200 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos
Vía de administración	IV	SC	SC	SC	IV	SC	IV	SC	oral	oral
Precio notificado por vial o OPR 21(*)	234,63 €*	281,55 €*	313,5 €*	1.117,00 €	3.100,00 €	3.100,00 €	3.466,00 €	933,15 €	824,00 €	1.008,00 €
Coste mg (de todas las presentaciones)	2,35 €	2,35 €	7,84 €	22,34 €	23,85 €	34,44 €	11,55 €	9,33 €	2,94 €	10,08 €
COSTE PAUTA NORMAL CT paciente/año 1	7.184,37 €	8.399,61 €	9.405,00 €	20.664,50 €	NA	20.677,00 €	30.327,50 €	30.260,75 €	12.360,00 €	12.227,04 €
COSTE PAUTA NORMALCT paciente/años siguientes	5.337,83 €	7.320,30 €	8.151,00 €	14.521,00 €	NA	13.423,00 €	22.529,00 €	24.261,90 €	10.712,00 €	12.227,04 €

iv+iv= inducción y mantenimiento vía intravenosa; iv+ sc = inducción vía intravenosa y mantenimiento vía subcutánea.

**Tabla 4. Flujo de pacientes.**

Parámetro	Valor	Fuente
Prevalencia de colitis ulcerosa en España	0,09%	EPICURE
Población española mayor de 18 años año 2021	39.154.892	INE 2021
Pacientes diagnosticados con CU	80%	Asunción propia de la DGCCSNSYF
Pacientes candidatos a biológicos	40%	Asunción propia de la DGCCSNSYF
Pacientes en segunda línea biológicos	15%	Asunción propia de la DGCCSNSYF
Población diana		2.067

DGCCSNSYF = Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

**Tabla 5.** Cuota de mercado de los medicamentos.

Penetración de los medicamentos			
	Escenario actual		
	Año 1	Año 2	Año 3
Infliximab iv + iv	24%	26%	26%
Infliximab iv + sc	10%	10%	10%
Adalimumab	25%	27%	27%
Golimumab	3%	3%	3%
Ustekinumab	18%	18%	18%
Vedolizumab iv + sc	14%	13%	13%
Tofacitinib	6%	3%	3%
Filgotinib	0%	0%	0%
Escenario potencial			
Infliximab iv + iv	23%	23%	19%
Infliximab iv + sc	10%	10%	9%
Adalimumab	25%	25%	24%
Golimumab	3%	3%	3%
Ustekinumab	20%	11%	10%
Vedolizumab iv + sc	13%	11%	10%
Tofacitinib	3%	1%	1%
Filgotinib	3%	16%	24%

Nota: En todas las alternativas se utiliza el mismo medicamento para inducción y para mantenimiento.

iv + iv = inducción y mantenimiento vía intravenosa; iv + sc = inducción vía intravenosa y mantenimiento vía subcutánea.

**Tabla 6.** Manejo de la respuesta.



	Manejo de la respuesta en fase de inducción							
Tiempo hasta respuesta (semanas)	14	16	10	8	8	8	14	16
Tratamiento inicial	infliximab iv + iv (antiTNFalfa)	infliximab iv + sc (antiTNFalfa)	adalimumab (antiTNFalfa)	golimumab (antiTNFalfa)	ustekinumab(antiIL)	vedolizumab iv + sc(antiintegrina)	tofacitinib (modificador JAK)	Filgotinib (modificador JAK)
Tratamiento no respondedor	ustekinumab(antiIL)	ustekinumab_intensif	infliximab iv + iv (antiTNFalfa)	vedolizumab iv + sc(antiintegrina)	vedolizumab iv + sc(antiintegrina)	tofacitinib (modificador JAK)	ustekinumab(antiIL)	vedolizumab iv + sc(antiintegrina)
Respondedores	37%	37%	22%	33%	32%	31%	31%	32%
No respondedores	63%	63%	78%	67%	68%	69%	69%	68%

iv+iv = inducción y mantenimiento vía intravenosa; iv+ sc = inducción vía intravenosa y mantenimiento vía subcutánea.

La información contenida en esta tabla proviene de un NMA realizado por la compañía y que no ha sido publicado y por tanto no se puede referenciar y del NMA de Lohan et al. (46)

**Tabla 7.** Resultados del caso base.

	Caso base		
	Año 1	Año 2	Año 3
Total escenario actual	18.444.061,98 €	8.721.100,77 €	8.721.100,77 €
Total escenario potencial	18.884.747,84 €	8.746.565,29 €	8.988.577,47 €
Impacto	440.685,87 €	25.464,52 €	267.476,70 €

**Tabla 8.** Resultados del escenario alternativo.

	Escenario Alternativo 1		
	Año 1	Año 2	Año 3
Total escenario actual	18.877.815,71 €	8.764.418,54 €	8.764.418,54 €
Total escenario potencial	19.309.782,36 €	8.782.905,42 €	9.022.527,16 €
Impacto	431.966,65 €	18.486,88 €	258.108,63 €

**Tabla 9.** Análisis de sensibilidad por el coste anual de filgotinib, asumiendo una reducción del precio del 5 o del 10 %.

	Análisis de sensibilidad CTA filgotinib		
	Caso base	disminución del 5% sobre el CTA	disminución del 10% sobre el CTA
Impacto en tres años	733.627 €	549.114 €	364.600 €
Impacto anual por paciente	118 €	89 €	59 €

CTA = Coste Tratamiento Anual

## REFERENCIAS

- 1 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017. 389(10080):1756-1770.
- 2 Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, Ziade N, Hashash JG. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019. 65(12):100851.
- 3 Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S. Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021. 10 (13):2885.
- 4 Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018. 16:343-356.
- 5 Marín-Jiménez I, Saro C, Díaz V, Acosta MB, Gómez-García M, Casbas AG. Epidemiology and hospital resources use in the treatment of ulcerative colitis at gastroenterology units in Spain (EPICURE study). *Drugs Context*. 2018. 7:212505.
- 6 Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021. 10(13):2885.
- 7 Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada, Conjunto Mínimo Básico de Datos – RAE-CMBD. Dirección de la web: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/PUBLICOSNS>.
- 8 Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *British Medical Journal*. 1956.1(4979):1315-8.
- 9 Samaan M, Mahmoud M, Sandborn W, Feagan B, D’Haens G, Dubcenco E et al. A Systematic Review of the Measurement of Endoscopic Healing in Ulcerative Colitis Clinical Trials. *Inflammatory bowel diseases*. 2014. 20: 1465–1471.
- 10 Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, Baker KA, MacDonald JK, Zou GY et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 5: CD011256.
- 11 Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, Osawa S, Kawasaki S, Iida T, et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis*. 2016. 10(3):286–295.
- 12 Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992. 87:971-6.
- 13 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994. 330:1841-5.
- 14 Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007. 133: 423-32.
- 15 Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1.
- 16 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019. 114 (3): 384-413.
- 17 Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020. 1-12.
- 18 Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020. 43(Supl 1): 1-57.
- 19 Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annesse V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022. 16 (1): 2–17.
- 20 Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019. 68:s1-s106.
- 21 De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D’Haens GR. The future of Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017. 11(7):885-893.
- 22 Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018. 47: 162-175.
- 23 D’amico F, Magro F, Peyrin-Biroulet L, Danese S, et al. Positioning Filgotinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021. XX, 1-10.
- 24 Ficha técnica de Jyseleca®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_en.pdf).
- 25 CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Jyseleca. International non-proprietary name: filgotinib. Procedure No. EMEA/H/C/005113/II/0001.
- 26 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) group of variations including an extension of indication assessment report. Zeposia. International non-proprietary name: ozanimod. Procedure No. EMEA/H/C/004835/II/0002/G.
- 27 Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ozanimod. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_65-2022-Zeposia.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_65-2022-Zeposia.pdf)
- 28 Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021. 397(10292):2372-2384.

- 29 Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 2000. 47(3):404-9.
- 30 Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, Svrcek M, Borralho P, Walsh A, et al. ECCO Position Paper: Harmonization of the Approach to Ulcerative Colitis Histopathology. *J Crohns Colitis*. 2020. 14(11):1503-1511.
- 31 Información disponible en página web de la EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>.
- 32 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2022. 386(4):316-326.
- 33 Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases - Part 2: Pharmacodynamics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022. 20(12):1621-1631.
- 34 Ficha técnica de Cibingo®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibingo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibingo-epar-product-information_es.pdf).
- 35 Ficha técnica Jakavi®, comprimidos. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_es.pdf).
- 36 Ficha técnica Olumiant®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf).
- 37 Ficha técnica Rinvoq®, comprimidos de liberación prolongada. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf).
- 38 Ficha técnica Xeljanz®, comprimidos recubiertos con película. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf).
- 39 Información disponible en la página web HAS: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3343855/en/jyseleca-filgotinib-rectocolite-hemorragique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3343855/en/jyseleca-filgotinib-rectocolite-hemorragique)
- 40 Información disponible en la página web GBA: [https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8514/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Filgotinib\\_D-743\\_TrG\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8514/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_TrG_EN.pdf).
- 41 Información disponible en la página web NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta792/resources/filgotinib-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82611613942981>
- 42 Información disponible en la página web del SMC: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/filgotinib-jyseleca-uc-abb-smc2467>.
- 43 Filgotinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis Technology appraisal guidance Published: 1 June 2022 [www.nice.org.uk/guidance/ta792](http://www.nice.org.uk/guidance/ta792)
- 44 Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C, et al. Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019. 6(1):e000302.
- 45 Gemayel NC, Rizzello E, Atanasov P, Wirth D, Borsi A. Dose escalation and switching of biologics in ulcerative colitis: a systematic literature review in real-world evidence. *Curr Med Res Opin*. 2019. 35(11):1911-1923.
- 46 Overton PM, Shalet N, Somers F, et al. Patient preferences for subcutaneous versus intravenous administration of treatment for chronic immune system disorders: a systematic review. *Patient Prefer Adherence* 2021. 15:811-834.
- 47 Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf*. 2016.15(1):43–52.
- 48 Lasa J, Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022. 7:161-70.
- 49 Li Y, Yao C, Xie MSM F, Luo MSM L, Li MSM T, Feng P. Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis. *J Clin Pharm Ther*. 2022. 47: 851– 859.
- 50 Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2021.
- 51 Sandborn WJ, Chinyu S, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017. 376:1723-1736.
- 52 Guía del uso de ustekinumab en el tratamiento de la CU moderada-grave. Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/resources/ustekinumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf>.