

Adalimumab, golimumab, infliximab, vedolizumab i tofacitinib per al tractament de la colitis ulcerosa en pacients adults

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
19 de desembre de 2019**

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro.
- Membres consultors del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Natalia Borruei.
- Experts clínics externs: Jordi Guardiola (Servei de Patologia Digestiva de l'Hospital de Bellvitge) i Elena Ricart (Servei de Patologia Digestiva de l'Hospital Clínic).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes, Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Anna Feliu, Laura Villamarin.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Adalimumab, golimumab, infliximab, vedolizumab i tofacitinib per al tractament de la colitis ulcerosa en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: adalimumab, golimumab, infliximab, vedolizumab, tofacitinib, biològics, inhibidor JAK, colitis ulcerosa.

Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	7
3.1. Mecanisme d'acció	8
3.2. Indicacions i data d'autorització	8
3.3. Posologia i forma d'administració	9
3.4. Utilització en poblacions especials	9
3.5. Dades farmacocinètiques	10
4. Evidència disponible	10
4.1. Assaigs clínics	12
5. Avaluació de la seguretat	24
5.1. Esdeveniments adversos	24
5.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	28
5.3. Pla de gestió de riscos	29
6. Validesa interna i aplicabilitat	30
7. Àrea econòmica	34
7.1. Cost del tractament	34
7.2. Estimació del nombre de pacients candidats	36
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	37
Annex 2. Informació sobre els estudis	40
Bibliografia	41

1. Punts clau

- Es disposa de 4 agents biològics (3 anti-TNF: adalimumab, golimumab i infliximab; i un anti integrina: vedolizumab) i un inhibidor de la JAK (tofacitinib) aprovats per al tractament de la colitis ulcerosa moderada a greu. Per aquesta indicació, el primer fàrmac autoritzat va ser IFX al 2006 i l'últim tofacitinib al 2018.
- Els fàrmacs anti-TNF han rebut l'aprovació en segona línia de tractament, després de les teràpies sistèmiques convencionals. Vedolizumab també està autoritzat en cas de fallada a anti-TNF i tofacitinib en cas de fallada a biològics.
- Actualment es disposa de biosimilar per a adalimumab i infliximab.
- Els fàrmacs biològics s'administren via endovenosa o subcutània i amb una freqüència entre 15 dies i 8 setmanes; en funció del fàrmac. Tofacitinib s'administra per via oral 2 cops al dia. Tots els fàrmacs avaluats contemplen la intensificació del tractament en cas de fracàs secundari.
- La resposta òptima consisteix en assolir la remissió clínica dels símptomes i curació mucosa.
- Tots els fàrmacs avaluats han demostrat ser eficaços en pacients amb CU en comparació amb placebo en la inducció i manteniment de la remissió i la curació mucosa.
- En pacients naïf a anti-TNF (segona línia de tractament sistèmic) tots els fàrmacs han mostrat eficàcia tant en la fase d'inducció com de manteniment.
- En pacients pretractats amb anti TNF (3a línia de tractament sistèmic), només es disposa de dades d'adalimumab, vedolizumab i tofacitinib provinents dels estudis pivot que no tenien potència suficient per detectar diferències.
- Els estudis pivot mostren superioritat de tots els fàrmacs avaluats vers placebo. L'estudi VARSITY mostra superioritat de vedolizumab vers adalimumab. Les metanàlisis que inclouen tots els fàrmacs avaluats, donen suport a la superioritat d'infliximab vers els altres tractaments en pacients naïf a anti-TNF.
- Es disposa de dades de seguretat a >5 anys per a tots els fàrmacs avaluats provinents d'estudis realitzats en colitis ulcerosa o altres indicacions aprovades. Adalimumab, golimumab i infliximab, presenten un perfil de seguretat ben conegut atès que porten al mercat des del 2003, 2009 i 1999 respectivament. En el cas de vedolizumab i tofacitinib, encara hi ha estudis en marxa.
- Tots els fàrmacs incrementen el risc d'infeccions generals i greus, excepte vedolizumab. Els anti-TNF s'associen a risc de reactivació de VHB, d'empitjorament d'ICC i malalties desmielinitzants. En el cas de tofacitinib, els efectes adversos diferencials són la infecció i reactivació d'herpes zòster, alteracions hematològiques, lipídiques i hepàtiques en molts casos dosi depenents. Per tofacitinib cal destacar una alerta de seguretat relativa al risc d'embolisme pulmonar en pacients en tractament amb dosis de 10mg que presentin factors de risc.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut ^{1, 2, 3}

La colitis ulcerosa (CU) és una malaltia inflamatòria intestinal (MII) crònica i recidivant que afecta a recte i colon amb diferents graus d'extensió i gravetat (proctitis, colitis esquerra o distal, i colitis extensa o pancolitis).²

La incidència de la CU és molt variable. Les majors taxes d'incidència s'observen a països del món occidental. A Europa la incidència és molt variable entre països, però sembla haver augmentat als del sud i de l'est durant els darrers anys. La taxa d'incidència i prevalença estimada a Espanya és de 5,8 i 88,6 casos per 100.000 habitants, respectivament⁴.

La CU és un trastorn complex. L'etiologia exacta encara és desconeguda, però es creu que es desenvolupa en persones amb predisposició genètica com a conseqüència de la interacció amb factors ambientals. Troballes recents fan pensar que es produeix una hiperestimulació o una regulació insuficient del sistema immunitari de la mucosa, conduint a una inflamació de la mucosa del colon.

El curs de la malaltia es caracteritza per exacerbacions de l'activitat inflamatòria que s'alternen amb períodes de remissió. Es pot produir la remissió espontània d'un brot en un 50% dels pacients, però s'observen recaigudes durant el primer any després del diagnòstic entre el 50% i el 70% dels casos⁵. En els 3-7 primers anys després del diagnòstic, aproximadament el 25% dels pacients assoleixen remissió de la malaltia mentre que el 18% presenten recaigudes anuals i el 57% presenten recaigudes intermitents⁶. Entre el 24% i el 30% dels pacients necessita cirurgia en els 10 anys següents al diagnòstic⁶⁻⁷

Els principals símptomes de la CU inclouen sagnat rectal, diarrea, dolor abdominal, urgència, incontinença, tenesme i fatiga. L'avaluació de la gravetat i l'extensió de la malaltia són fonamentals per a la selecció del tractament adequat. A més dels símptomes clàssics, hi ha complicacions més greus (colitis fulminant, megacòlon) que poden requerir hospitalització i cirurgia (fins a 15% dels casos), i que poden comprometre la vida del pacient. També poden aparèixer manifestacions extraintestinals: colangitis esclerosant primària, manifestacions oculars, dermatològiques i articulars. Alguns pacients poden presentar colitis fulminant que es caracteritza per més de 10 deposicions diàries, sagnat constant, dolor abdominal, distensió i símptomes sistèmics, i tenen risc a progressar a un megacòlon tòxic i perforació intestinal. Els pacients amb CU presenten un major risc de desenvolupar càncer colorectal.

La CU afecta per igual a ambdós sexes. Pot aparèixer a qualsevol edat però presenta un pic d'incidència entre els 15 i els 25 anys.³

El diagnòstic de la CU s'estableix en base als símptomes clínics, descartant causes infeccioses, i a la confirmació mitjançant proctosigmoidoscòpia o colonoscòpia i biòpsia. L'activitat de la malaltia s'estratifica en lleu, moderada, greu en base a la simptomatologia i alteracions en paràmetres de laboratori (hemoglobina i velocitat de sedimentació glomerular), i en alguns casos en base a paràmetres endoscòpics. Es disposa d'una gran varietat d'indicadors clínics com la classificació de

Montreal, índex de Truelove i Witts, puntuació Mayo, però cap d'ells ha estat adequadament validat.

2.2. Tractament de la malaltia ^{8,9}

No hi ha un tractament curatiu de la CU. Els objectius del tractament són aconseguir induir i mantenir la remissió dels símptomes així com reduir i eliminar la inflamació de la mucosa per reduir les hospitalitzacions i la necessitat de cirurgia, limitar l'exposició a corticoides i millorar la qualitat de vida dels pacients.

Alguns estudis consideren que la resposta adequada al tractament és la resposta clínica (absència de símptomes o símptomes lleus), tot i que les guies de la ECCO consideren que una resposta òptima seria la remissió clínica i endoscòpica (definida com una freqüència de deposicions ≤ 3 /dia, absència de sagnat rectal i observació de mucosa normal a l'endoscòpia).

Existeixen diversos tractaments per a la CU. L'elecció del tractament ve determinada per l'extensió, patró i gravetat de la malaltia. En general, es recomana una estratègia de tractament esglaonada per induir i mantenir la remissió.

Els 5-aminosalicilats són el tractament de primera línia en la malaltia lleu-moderada. En pacients amb malaltia extensa moderada a greu, es fan servir corticoides per induir la remissió de la CU, però no estan indicats com a tractament de manteniment a llarg termini per manca d'eficàcia i toxicitat associada. L'azatioprina i la 6-mercaptopurina, es fan servir per al manteniment de la remissió. La ciclosporina, els fàrmacs biològics i els inhibidors de la janus kinasa (JAK) són considerats la segona línia de tractament, quan els pacients no responen als tractaments sistèmics convencionals o bé presenten contraindicacions o intolerància a aquests.

Al 2006, es va aprovar el primer agent biològic per al tractament de la CU, infliximab. Actualment es disposa de 4 agents biològics aprovats per al tractament de la CU: infliximab, adalimumab i golimumab (anti-TNF) i vedolizumab (anti integrina). Recentment s'ha aprovat tofacitinib el primer agent sintètic dirigit inhibidor JAK. Tots els fàrmacs estan aprovats per a la inducció i manteniment de la remissió en pacients amb colitis ulcerosa de moderada a greu amb fallada o intolerància al tractament convencional. En el cas de vedolizumab també poden haver fracassat, ser intolerants o amb contraindicació a un fàrmac anti-TNF. En el cas de tofacitinib també poden haver fracassat, ser intolerants o amb contraindicació a un fàrmac anti-TNF o anti integrina. (veure taula 3)

Segons un estudi el 30% dels pacients tractats amb biològics són no responedors primaris i un elevat percentatge de pacients (13-25%/any) perden la resposta; probablement degut a factors farmacodinàmics i farmacínètics, activitat de la malaltia i immunogenicitat¹⁰.

Entre el 25%-45% dels pacients amb CU poden requerir intervenció quirúrgica (colectomia o proctocolectomia amb ileostomia o reservori). La cirurgia pot considerar-se curativa, però molts pacients presenten una elevada taxa de complicacions postoperatòries com incontinença, disfunció sexual i infertilitat en dones, i fins en un 50% dels pacients poden presentar reservoritis.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques dels fàrmacs biològics avaluats

Fàrmac	Adalimumab (ADA)		Golimumab (GLM)	Infliximab (IFX)		Vedolizumab (VDZ)	Tofacitinib (TFB)
Nom comercial Laboratori	Humira® Amgevita® ¹ Hulio® 1 Hyrimoz® 1 Imraldi® 1	Abbvie Amgen Mylan Sandoz Samsung	Simponi® Janssen	Remicade® Flixabi® 1 Inflectra® 1 Remsima® 1	Janssen Biogen Pfizer Limited Kern Pharma S.L.	Entyvio® Takeda Pharma A/S	Xeljanz® Pfizer Limited
Estructura	Anticòs monoclonal (IgG humanitzada)		Anticòs monoclonal (IgG humanitzada)	Anticòs monoclonal (IgG quimèrica)		Anticòs monoclonal (IgG humanitzada)	Química
Presentacions	Humira® / Amgevita® 20 mg solució injectable en xeringa precarregada Humira®/ Amgevita® / Hulio® / Hyrimoz® / Imraldi® 40 mg solució injectable en xeringa precarregada Humira®/ Amgevita® / Hulio® / Hyrimoz® / Imraldi® 40 mg solució injectable en ploma precarregada Humira® 80 mg solució injectable en xeringa precarregada Humira® 80 mg solució injectable en ploma precarregada Hulio® 40 mg/0,8 ml solució injectable		Simponi® 100 mg ploma precarregada Simponi® 50 mg ploma precarregada 0,5 ml	Remicade® / Flixabi® / Inflectra® / Remsima® Vial 100 mg pols per a concentrat per a solució per a perfusió		Entyvio® Vial 300 mg pols per a concentrat per a solució per a perfusió	Xeljanz® 5 mg comprimits recoberts amb pel·lícula Xeljanz® 10 mg comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria						Sacarosa	Lactosa
Codi ATC	L04AB04: Immunosupressors. Inhibidors del TNF-α		L04AB06 Immunosupressors. Inhibidors del TNF-α	L04AB02: Immunosupressors. Inhibidors del TNF-α		L04AA33: Immunosupressors selectius	L04AA29: Immunosupressors selectius
Data de comercialització							27/04/2017*
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)		Centralitzat (EMA)	Centralitzat (EMA)		Centralitzat (EMA)	Centralitzat (EMA)
Condicions de dispensació	Hospitalària		Hospitalària	Hospitalària		Hospitalària	Hospitalària

Es recomana consultar les fitxes tècniques per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

¹ Biosimilar.

*Data de finançament de la indicació (01/09/2019)

3.1. Mecanisme d'acció

Taula 2. Mecanisme d'acció

Fàrmac	ADA	GLM	IFX	VDZ	TFB
Mecanisme d'acció	Inhibidor del TNF- α	Inhibidor del TNF- α	Inhibidor del TNF- α	Anti integrina $\alpha 4\beta 7$	Inhibidor de JAK*

* selectiu per JAK3 i JAK1, i amb menys potència per JAK2 o TYK2

3.2. Indicacions i data d'autorització

Taula 3. Indicacions autoritzades per l'EMA i l'AEMPS dels fàrmacs biològics per a la colitis ulcerosa

Fàrmac	ADA#	GLM	IFX##	VDZ	TFB
Data aprovació del fàrmac per EMA/AEMPS	09/2003	10/2009 11/2009	08/1999 09/1999	06/2014	03/2017 09/2017
Data d'aprovació per a CU a l'EMA	02/2013	07/2013	02/2006	06/2014	05/2018
Indicació en CU	Sí	Sí	Sí, >6 anys		
CU activa, de moderada a greu, en pacients adults que han presentat una resposta inadequada o contraindicacions					
- al tractament <u>convencional</u> , inclosos corticoides i 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA).	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
- o a un <u>anti-TNF</u>	-	-	-	Sí	-
- o a un <u>medicament biològic (anti-TNF o anti-integrina)</u>	-	-	-	-	Sí
Altres indicacions aprovades					
Malaltia de Crohn	Sí, > 6 anys	-	Sí, > 6 anys	Sí	-
Artritis reumatoide	Sí	Sí	Sí	-	Sí
Espondilitis anquilosant	Sí	Sí	Sí	-	-
Espondilitis axial no radiogràfica	Sí	Sí	-	-	-
Artritis psoriàsica	Sí	Sí	Sí	-	Sí
Psoriasis en plaques	Sí, > 4 anys	-	Sí	-	-
Artritis idiopàtica juvenil	Sí ¹	-	Sí ²	-	-
Hidradenitis supurativa	Sí, > 12 anys	-	-	-	-
Uveïtis no infecciosa	Sí, > 2 anys	-	-	-	-

1 artritis idiopàtica juvenil poliarticular > 2 anys; artritis associada a entesitis : > 6 anys;

2 artritis idiopàtica juvenil poliarticular: nens \geq 40 kg.

Biosimilars d'adalimumab comercialitzats a Espanya: Amgevita®, Hyrimox®, Imraldi®, Hulio®: aprovats per l'EMA al març de 2017, juliol 2018, agost de 2017 i setembre 2018 i comercialitzats a Espanya a setembre, novembre de 2018 i març 2019, respectivament. Tenen les mateixes indicacions que el fàrmac de referència (Humira®).

Biosimilars d'infliximab comercialitzats a Espanya: aprovats per l'EMA el setembre de 2013 (Remsima® i Inflectra®) i maig de 2016 (Flixabi®) i comercialitzats a Espanya des de juny de 2014 (Remsima®), febrer de 2015 (Inflectra®) i desembre de 2016 (Flixabi®) amb les mateixes indicacions que el fàrmac de referència (Remicade®).

3.3. Posologia i forma d'administració

Taula 4: posologia i forma d'administració

Fàrmac	ADA	GLM	IFX	VDZ	TFB
Posologia	<u>I</u> : 160mg S0 80 mg S2 <u>M</u> : a partir de S4 40 mg S4 i c/2S	<u>I</u> : 200 mg S0, 100 mg S2 <u>M</u> : a partir de S6 [∞] <80 kg: 50 mg/4S >80 kg:100 mg/4S	<u>I</u> : 5 mg/kg S0,S2 i S6 <u>M</u> : a partir de S14 5 mg/kg/8S	<u>I</u> : 300 mg S0, S2, S6 ^Ω <u>M</u> : a partir de S14 300 mg/8S	<u>I</u> : 10 mg b.i.d (b.i.d) durant 8S* <u>M</u> : 5 mg b.i.d **
Forma d'administració	Autoadministració sc	Autoadministració sc	Administració ev hospital de dia	Administració ev hospital de dia	Autoadministració vo
Avaluació de la resposta	S8 (4 dosis): suspendre el tractament si no s'obté resposta.	S12-14 (4 dosis): reconsiderar el tractament si no s'obté resposta.	S14 (3 dosis): Suspendre el tractament si no s'obté resposta	S14 (3-4 dosis): suspendre el tractament si no s'obté resposta.	S16: suspendre el tractament si no s'obté resposta.
Intensificació de tractament en fracàs secundari	Pot ser beneficiós incrementar la pauta a 40 mg/S o 80mg/2S	Pot ser beneficiós continuar amb 100mg la S6 i després cada 4S.	Existeixen dades limitades de pacients que poden recuperar la resposta amb una dosi >5mg/kg/8S.	Pot ser beneficiós incrementar la pauta a 300 mg/4 S.	Pot ser beneficiós incrementar la pauta a 10 mg b.i.d.
Aturada, reinici de tractament i reducció de dosi	Sense dades a fitxa tècnica.	Sense dades a fitxa tècnica.	Sense dades a fitxa tècnica.	Si després de la interrupció del tractament hi ha la necessitat de reiniciar-lo, es pot considerar la seva administració cada 4S [‡] .	Si després de la interrupció del tractament hi ha la necessitat de reiniciar-lo, es pot considerar una nova inducció [‡] .

I: fase inducció; M: fase manteniment; S: setmana; ev: endovenós; vo: via oral; b.i.d: dues vegades al dia

[∞] En pacients que no assolixin un benefici terapèutic adequat en la S6, es poden beneficiar de continuar amb 100 mg la S6 i posteriorment cada 4S independentment del pes.

* En pacients que no assolixin un benefici terapèutic adequat a la S8, la dosi d'inducció es pot estendre durant 8 setmanes addicionals.

** En alguns pacients, per exemple en els que han fracassat a anti-TNF, s'ha de considerar el manteniment amb 10 mg dos cops al dia. En cas de disminució de resposta durant la fase de manteniment també es pot incrementar la dosi a 10 mg dos cops al dia.

^Ω S 6: Si el pacient no respon pot ser beneficiós administrar la següent dosi a la setmana 10.

[‡] El període d'interrupció del tractament en assajos clínics va tenir una durada màxima d'un any.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 5. Poblacions especials

Fàrmac	ADA	GLM	IFX	VDZ	TFB
Edat avançada	No és necessari ajustar la dosi	No és necessari ajustar la dosi	No és necessari ajustar la dosi	No és necessari ajustar la dosi	No és necessari ajustar la dosi (es disposa de dades limitades en pacients de ≥75 anys)
Pediatria	Indicat en artritis idiopàtica juvenil poliarticular (>2 anys), malaltia de Crohn pediàtrica (>6 anys), psoriasi en plaques, uveïtis no infecciosa (> 2 anys) i hidroadenitis (>12 anys)	No es disposa de dades	Indicat en colitis ulcerosa i malaltia de Crohn pediàtriques (>6anys)	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en nens de 0 a 17 anys	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en nens de 2 a 18 anys
Insuficiència renal	No es disposa de dades	No es disposa de dades	No es disposa de dades	No es disposa de dades	CICr: 30 – 80 ml/min: sense canvis CICr<30 ml/min: reducció de dosi *
Insuficiència hepàtica	No es disposa de dades	No es disposa de dades	No es disposa de dades	No es disposa de dades	Moderada (Child-Pugh B): 5mg/24h Greu (Child-Pugh C): ús no recomanat
Embaràs	Només utilitzar durant l'embaràs si és clarament necessari. Es recomana fer servir un mètode anticonceptiu eficaç ≥5 mesos després de l'última dosi.	No es recomana utilitzar durant l'embaràs. Es recomana fer servir un mètode anticonceptiu eficaç ≥6 mesos després de l'última dosi.	Només utilitzar durant l'embaràs si és clarament necessari. Es recomana fer servir un mètode anticonceptiu eficaç ≥6 mesos després de l'última dosi.	No es recomana el seu ús. Valorar si el benefici és superior al risc. Es recomana fer servir un mètode anticonceptiu eficaç ≥4.5 mesos després de l'última dosi.	Contraindicat
Lactància	Espaiar ≥ 5 mesos després del tractament	Espaiar ≥ 6 mesos després del tractament	Espaiar ≥ 6 mesos després del tractament	No es disposa de dades	Contraindicat

* Dosi 10 mg bid: dosi reduïda 5 mg bid; dosi 5mg bid: dosi reduïda 5mg/d.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 6. Dades farmacocinètiques

Fàrmac	ADA	GLM	IFX	VDZ	TFB
Absorció	Tmàx: 5 dies BD: 64%	Tmàx: 2-6 dies BD: 51%	-	-	Tmàx: 0.5-1 hora BD: 74%
Distribució	V _d : 5 - 6 L	V _d : 115 L	V _d : 3 - 4,1L	V _d : 5 L	V _d : 87 L
Metabolisme	-	-	-	-	Biotransformació: 70% (CYP3A4 i 2C19)
Semivida d'eliminació	2 setmanes	Aprox. 2 setmanes	8-9,5 dies	25 dies	3 hores
Formació d'anticossos*	3,9%	3%	3-28% associat a reaccions infusionsals	10%	No aplica

Tmàx: temps màxim; BD: biodisponibilitat; V_d: volum de distribució.

*Cal tenir en compte que la antigenicitat es mesura amb assaigs diferents i no és directament comparable entre els fàrmacs.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de setembre de 2019. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'aquests fàrmacs en el tractament de la CU de moderada a greu prové dels estudis següents :

- **ADALIMUMAB (ADA)**

- **ULTRA 1/M06-826 (NCT00385736)^{11,12}**: respecte placebo de 8 setmanes, seguit d'una fase d'extensió oberta* amb durada total de l'estudi de 52 setmanes. Estudi d'inducció de la remissió.
- **ULTRA 2/M06-827 (NCT00408629)^{13,14}**: respecte placebo de 52 setmanes, seguit d'una fase d'extensió oberta* amb durada total de l'estudi de 65 setmanes. Estudi d'inducció i manteniment de la remissió.

Els pacients que van completar els estudi ULTRA1 i ULTRA2 es van incloure a un estudi de fase d'extensió oberta M10-223 de 240 de seguiment.

- **GOLIMUMAB (GOL)**

- **PURSUIT-SC / C0524T17 (NCT00487539)¹⁵**: respecte placebo de 6 setmanes de durada. Estudi d'inducció de la remissió.
- **PURSUIT-M / C0524T18 (NCT00488631)^{16,17}**: respecte placebo de 54 setmanes de durada. Estudi de manteniment de la remissió. Els pacients que van completar l'estudi es van incloure en un estudi d'extensió fase oberta de 228 setmanes de durada¹⁸

- **INFLIXIMAB (IFX):**

- **ACT 1/ (NCT00036439)^{19,20}** respecte placebo de 46 setmanes, seguit d'una fase d'extensió oberta. Estudi d'inducció i manteniment.
- **ACT 2/ (NCT00096655)^{19,20}** respecte placebo de 22 setmanes, seguit d'una fase d'extensió oberta. Estudi d'inducció i manteniment.

- **VEDOLIZUMAB (VDZ):**
 - **GEMINI I/ C13006** (NCT00783718)^{21,22,23} estudi d'enriquiment respecte placebo de 52 setmanes seguit d'una fase d'extensió oberta a partir de la setmana 52. Durada total de l'estudi de 5 anys. Estudi d'inducció i manteniment.
 - **VARSITY** (NCT02497469)²⁴ vedolizumab vers adalimumab de 52 setmanes de durada. Estudi de manteniment.

- **TOFACITINIB (TFB):**
 - **OCTAVE Induction 1/ A3921094** (NCT01465763)²⁵ respecte placebo de 8 setmanes, seguit d'una fase d'extensió oberta o un estudi de manteniment*.
 - **OCTAVE Induction 2/ A3921095** (NCT01458951)²⁵ respecte placebo de 8 setmanes seguit d'una fase d'extensió oberta o un estudi de manteniment*.
 - **OCTAVE Sustain*/ A3921096** (NCT01458574)²⁵ respecte placebo de 52 setmanes, seguit d'una fase d'extensió oberta.
 - **OCTAVE Open/A3921139** (NCT01470612): fase d'extensió oberta que inclou pacients amb manca de resposta dels estudis d'inducció OCTAVE 1 i 2, i els pacients amb resposta i manca de resposta de l'estudi de manteniment OCTAVE Sustain. Actualment en marxa.

En cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis, a l'informe es reflecteixen les dades extretes dels EPAR²⁶.

4.1. Assaigs clínics

Taula 7. Característiques dels assaigs clínics

Estudi (any)	Grup intervenció	Grup control	Disseny	Variable principal	Criteris d'inclusió
ULTRA1	ADA 160 S0, 80 s2, 40mg c/2S *80 S0, 40 s2, 40mg c/2S	PBO	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, <u>Protocol original:</u> (1:1): n=186 <u>Protocol post esmena 3.</u> Es va incloure una segona branca activa*. Població sobre la qual es va mesurar l'eficàcia. n=390 <u>Fase controlada amb placebo</u> (1:1:1): S0-7 <u>Fase d'extensió oberta:</u> S8-S52 Durant aquesta fase es va permetre canviar el tractament de PBO a ADA, i incrementar la pauta de tractament a c/1S. Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de GC i IS, permetent descens de dosis en CG per qualsevol causa, i de IS per efectes adversos.	<u>Remissió clínica S8</u>	- Adults CU moderada a greu activa* - Manca de resposta o intolerància a tractament convencional (incoent GC, IS) - Pacients <u>naïf a biològics</u>
ULTRA2	ADA 160 S0, 80 s2, 40mg c/2S	PBO	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, n=494 Estratificació per exposició prèvia a IFX o anti-TNF. <u>Fase controlada amb placebo</u> (1:1): S0-52 Pacients amb resposta insuficient a la S12→ canvi a ADA c/2S en fase d'extensió oberta Pacients amb resposta insuficient en 2 visites consecutives en la fase d'extensió oberta→ canvi a ADA c/1S <u>Fase d'extensió oberta</u> S52-66 Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de GC i IS i 5ASA, permetent descens de dosis en CG a partir de la S8 a raó de 5mg/setmana fins assolir dosi de 10 mg/, seguit d'un descens de 2.5mg/S fins discontinuació.	<u>Remissió clínica S8</u> <u>Remissió clínica S52</u>	- Adults CU moderada a greu activa* - Manca de resposta o intolerància a tractament convencional (incoent GC, IS i/o anti-TNF*) *Es van excloure els pacients amb fracàs primari a IFX
PURSUIT-SC	GLM GLM 400/200 mgS0,S2 GLM 200/100 mgS0,S2	PBO	Fase II/III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, n=943 (fase II 169/ fase III 774) •Fase II: avaluació de la relació dosi-resposta i selecció de la posologia d'inducció per CU •Fase III: avaluació de l'eficàcia i seguretat en la inducció Fase controlada amb placebo (1:1:1):	<u>Resposta clínica S6</u>	- Adults CU moderada a greu activa* - Manca de resposta o intolerància a ≥1 tractament convencional (incoent GC, IS o 5ASA) o GC dependents. - Pacients <u>naïf a anti TNF</u>
PURSUIT-M	GLM GLM 100 mg c/4S, GLM 50 mg c/4S	PBO	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, n=464 Inclou els pacients dels esduís PURSUIT-SC i PURSUIT-IV amb resposta clínica a la S6 <u>Fase controlada amb placebo</u> (1:1:1): 52 S S16: pacients que no presentaven resposta-> STOP S52: pèrdua de resposta, es canviava el tractament: PBO→ GOL 100/4S GOL 50 → realeatorització GOL 50/GOL100 GOL 100 → GOL 100 <u>Fase extensió oberta:</u> S53-68 (pels pacients no inclosos en l'estudi d'extensió) Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de GC i IS i 5ASA, permetent descens de dosis en CG a partir de la S6 a raó de 5mg/setmana fins assolir dosi de <20 mg/, seguit d'un descens de 2.5mg/S fins discontinuació.	<u>Resposta clínica mantinguda S54</u>	Criteris inclusió PURSUIT-SC: - Pacients que van presentar resposta clínica a la S8 - Pacients <u>naïf a anti TNF</u>
ACT 1	IFX IFX 5mg/kg S0,2,6 i c/8h IFX 10 mg/kg S0,2,6 i c/8h	PBO	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, n=364 <u>Fase controlada amb placebo</u> (1:1:1): 46 S <u>Fase de seguiment:</u> S47-54 *Es permetia tractament concomitant a dosis constants, excepte per GC els quals s'havien de reduir a partir de la S8 5mg/setmana fins assolir dosi de 20 mg/d. Després la dosi s'anava reduint 2.5mg/S fins discontinuació	<u>Resposta clínica S8</u>	- Adults CU moderada a greu activa* - Manca de resposta o intolerància a tractament convencional (incoent GC±AZA o 6-MP) - Pacients <u>naïf a anti TNF</u>
ACT 2	IFX IFX 5mg/kg S0,2,6 i c/8h IFX 10 mg/kg S0,2,6 i c/8h	PBO	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, n=364 <u>Fase controlada amb placebo</u> (1:1:1): 22 S <u>Fase extensió oberta:</u> S23-30 *Tractament concomitant igual que ACT 2.	<u>Resposta clínica S8</u>	- Adults CU moderada a greu activa* - Manca de resposta o intolerància a tractament convencional (incoent GC±AZA o 6-MP o 5-ASA) - Pacients <u>naïf a anti TNF</u>

GEMINI I	VDZ VDZ 300 S0,S2 c/4S VDZ 300 S0,S2 c/8S	PBO	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, en dos fases Estratificació per: tractament concomitant amb GC, IS o ús previ d'anti-TNF. <u>Fase inducció:</u> mixta Cohort 1 (n=374): VDZ 300mg S0 i 2 vers placebo→ cohort en la que es va avaluar <u>l'eficàcia en la inducció</u> Cohort 2 (n= 521): VDZ 300 mg en la S0 i S2. Fase 2: manteniment (n= 373) <u>Temps de seguiment:</u> 52 setmanes Pacients de la cohort 1 i 2 que van rebre VDZ S0 i S2 i que presenten resposta clínica en la S6 N=373 S6: Aleatorització 1:1:1 VDZ c/4 S (N=125), c/8S (N=122) o placebo (N=126). Els pacients que no van presentar resposta van entrar en una fase oberta de tractament amb VDZ 300 mg c/4S. Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de GC i IS i 5ASA, permetent descens de dosis en CG a partir de la S6.	<u>Fase inducció:</u> Resposta clínica S6 <u>Fase manteniment:</u> Remissió clínica S52	- Adults CU moderada a greu activa* ,** - Manca de resposta o intolerància GC (només fora EEUU) IS o <u>anti.TNF (IFX)</u> .
VARSHY	VDZ VDZ 300 S0,S2, S6 i c/8S	ADA 160 S0, 80 s2, 40mg c/2S	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, <i>head to head</i> Protocol (1:1): n=769 (383 VDZ, 386 ADA) No es permetia intensificar la dosi en cap dels dos grups. Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de GC i IS, permetent descens de dosis en CG per qualsevol causa, i de IS per efectes adversos.	<u>Fase manteniment:</u> Remissió clínica S52	- Adults CU moderada a greu activa* - Manca de resposta o intolerància a tractament convencional (incoent GC, IS i/o <u>anti-TNF*</u>) - *No es van excloure els pacients amb fracàs primari a IFX
OCTAVE Induction 1	TFB 10 mg b.i.d	PBO	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo (N=598) Estratificació per: tractament previ anti-TNF, us basal de GC <u>Fase controlada amb placebo (4:1):</u> 8 setmanes <u>Fase extensió oberta:</u> 4 setmanes (pels pacients no inclosos en l'estudi d'extensió) Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de GC (dosi màxima de prednisona 25mg o equivalent) i 5ASA.	<u>Remissió S8</u>	- Adults CU moderada a greu activa**** - Manca de resposta o intolerància a GCs, IS o <u>anti.TNF</u> (ADA o IFX).
OCTAVE Induction 2	TFB 10 mg b.i.d	PBO	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo (N=541) Estratificació per: tractament previ anti-TNF, us basal de GC, <u>Fase controlada amb placebo(4:1):</u> 8 setmanes <u>Fase extensió oberta:</u> 4 setmanes (pels pacients no inclosos en l'estudi d'extensió) Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de GC (dosi màxima de prednisona 25mg o equivalent) i 5ASA.	<u>Remissió S8</u>	- Adults CU moderada a greu activa**** - Manca de resposta o intolerància a GCs, IS o <u>anti.TNF</u> (ADA o IFX).
OCTAVE Sustain	TFB 10 mg b.i.d 5 mg b.i.d	PBO	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, (n=593) Inclou els pacients dels estudis OCTAVE induction 1 i 2 amb resposta clínica a la S8 <u>Fase controlada amb placebo(1:1:1):</u> 52 setmanes. <u>Fase extensió oberta:</u> 4 setmanes (pels pacients no inclosos en l'estudi d'extensió) Es requeria el descens de dosis CG a partir de la S1 a raó de 5mg/setmana fins assolir dosi de 20 mg/d, seguit d'un descens de 2.5-5mg/S fins assolir dosi de 10 mg, seguit d'un descens de 2.5mg/S fins a discontinuació .	<u>Remissió S52</u>	 criteris inclusió OCTAVE induction 1 i 2: - Pacients que van presentar resposta clínica a la S8

*Colitis Ulcerosa activa, definida per una puntuació en l'escala Mayo Clinic de 6 a 12, amb una subpuntuació sigmoidoscòpica ≥ 2 ,** i la malaltia estesa 15 cm o més del marge anal.

**** Colitis Ulcerosa activa, definida com a la puntuació en la escala Mayo Clinic de 6 a 12, con una subpuntuació sigmoidoscòpica ≥ 2 ,subpuntuació de sagnat >1 .

GC: glucocorticoides, IS: immunosupressors,

Definicions de refractarietat al tractament:

Estudis ADA: CU activa malgrat tractament amb ≥ 20 mg de prednisona o equivalent vo durant 2 setmanes, o a dosis estables < 20 mg/d durant ≥ 40 dies i/o dosis d'AZA ≥ 1.5 mg/kg/d or 6 MP ≥ 1 mg/kg/d durant >90 dies consecutius o les dosis màximes tolerades (per leucopènia, elevació d'enzims hepàtics, nàusees durant el mateix temps).

Estudis GOL: no especificades

Estudis IFX: CU activa malgrat tractament amb 40 mg de prednisona o equivalent vo durant 2 setmanes, o iv durant 1 setmana.

Estudis VDZ: CU activa malgrat tractament amb dosis d'AZA ≥ 1.5 mg/kg/d or 6 MP ≥ 0.75 mg/kg/d. Resposta inadequada a IFX (fracàs primari): CU activa malgrat 2 dosis IFX 5mg/kg separades 2 setmanes. Pèrdua resposta IFX (fracàs secundari) recurrència de símptomes en pacients que havien presentat resposta inicial a IFX. Intolerància a IFX: pacients que van presentar toxicitat relacionada amb IFX:

Estudis TFB:

Variabls utilitzades als assaigs

Taula 8. Variabls utilitzades als estudis

Variabls principals	Comentaris																								
Remissió clínica	Puntuació Mayo global ² ≤2 i subpuntuacions individuals ≤1 (rang 0-3) Als estudis clínics de tofacitinib, la variable utilitzada era més estricta i afegia, subpuntuació de sagnat rectal de 0.																								
Resposta clínica	Disminució de la puntuació Mayo ≥3 punts, ≥30% respecte el basal i una disminució en la subpuntuació de sagnat rectal ≥1 (o puntuació absoluta de sagnat rectal de 0 o 1).																								
Variabls secundàries	Comentaris																								
Clíniques																									
Resposta clínica millorada	Resposta clínica per criteris de puntuació Mayo en el moment d'avaluació de la inducció i el manteniment																								
Remissió clínica perllongada	Remissió clínica per criteris de puntuació Mayo en el moment d'avaluació de la inducció i el manteniment																								
Remissió clínica lliure de corticoides	Remissió clínica lliure de corticoides definida com: proporció de pacients en remissió clínica a la S52 sense tractament concomitant amb glucocorticoides (GC). A continuació es mostren les diferències entre les definicions dels estudis <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADA</th> <th>GLM</th> <th>IFX</th> <th>VDZ</th> <th>TFB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Setmana a partir de la qual era obligatòria la reducció de GC</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Càlcul realitzat sobre la població total (T), sobre la població que prenia GC de forma basal (B) o sobre la població en remissió al final de la inducció (R)</td> <td>T</td> <td>B</td> <td>T</td> <td>B</td> <td>R</td> </tr> <tr> <td>Temps mínim de discontinuació de GC</td> <td>>90d</td> <td>Nd</td> <td>Nd</td> <td>Nd</td> <td>≥28d</td> </tr> </tbody> </table>		ADA	GLM	IFX	VDZ	TFB	Setmana a partir de la qual era obligatòria la reducció de GC	8	6	8	6	9	Càlcul realitzat sobre la població total (T), sobre la població que prenia GC de forma basal (B) o sobre la població en remissió al final de la inducció (R)	T	B	T	B	R	Temps mínim de discontinuació de GC	>90d	Nd	Nd	Nd	≥28d
	ADA	GLM	IFX	VDZ	TFB																				
Setmana a partir de la qual era obligatòria la reducció de GC	8	6	8	6	9																				
Càlcul realitzat sobre la població total (T), sobre la població que prenia GC de forma basal (B) o sobre la població en remissió al final de la inducció (R)	T	B	T	B	R																				
Temps mínim de discontinuació de GC	>90d	Nd	Nd	Nd	≥28d																				
Endoscòpiques																									
Cicatrització mucosa	Subpuntuació endoscòpica de la puntuació Mayo igual a 0 o 1.																								
Qualitat de vida																									
IBDQ	Qüestionari de qualitat de vida per pacients amb malaltia inflamatòria intestinal amb 32 preguntes que avaluen 4 dimensions: símptomes intestinals (deposicions, dolor abdominal), funció sistèmica (fatiga, patró de son), funció social (treball i relacions socials) i estat emocional (depressió, irritabilitat). <u>Rang:</u> 32 (pitjor qualitat de vida)-226 (qualitat de vida perfecta). Puntuació ≥170: remissió simptomàtica, <u>Millora clínicament significativa:</u> increment de 16-32 punts respecte el basal.																								
SF-36	Qüestionari genèric de qualitat de vida amb 36 ítems que avaluen 8 dimensions: funcionament físic, limitació per problemes físics, dolor corporal, funcionament o rol social, salut mental, limitació per problemes emocionals. <u>Millora clínicament significativa:</u> increment de 3-5 punts respecte el basal																								

Nd: dades no disponibles

² **Puntuació Mayo:** rang 0-12 (menor a major gravetat). Valoració global del Mayo Score. CU Lleu 3-5, CU moderada 6-10, CU greu >10.

Inclou 4 subpuntuacions cadascuna amb un rang de 0-3.

- **Freqüència de deposicions.** Normal pel pacient (0), 1-2 més que habitualment (1), 3-4 més que habitualment (2), > 5 més que habitualment (3)
- **Hemorràgia rectal.** No (0), traces de sang (1), sang evident en la majoria e deposicions (2), només sang (3)
- **Troballes sigmoidoscòpiques.** Normal (0), Eritema i/o lleu friabilitat (1), eritema marcat i/o friabilitat evident (2), Hemorràgia espontània (3)
- **Avaluació global per part del metge.** Normal (0), malaltia lleu (1), malaltia moderada (2), malaltia greu (3)

Característiques dels pacients inclosos

Taula 9. Característiques dels pacients inclosos en els assaigs clínics avaluats per a la colitis ulcerosa controlats amb placebo (adaptada de S. Singh et al, 2018 ²⁷):

Assaig	Edad mitjana (anys (SD); Sexe (% homes)	Durada mitjana de la malaltia (anys (SD), extensió de la malaltia (% pancolitis)	Medicació concomitant		PCR mitjana (SD) (mg/L)	Ús previ anti-TNF (%)
			IS (%)	GC (%)		
ULTRA 1 (Inducció)	P: 37 (18-72)e; 64 I: 37 (18-75)e; 64	5.4 (0.3-34.1)e; 56 6.1 (0.2-34.4)e; 46	39.9 39.2	67.6 54.6	3.2 (0.2-280)e 3.3 (0.1-109)e	0 0
ULTRA 2 (Inducció i manteniment)	P: 41 (13); 62 I: 40 (12); 57	8.5 (7.4); 49 8.1 (7.1); 48	50.8 57.7	75.2 80.7	13.1 (36.7) 14.5 (32.1)	41a 39a
PURSUIT Phase 2 and 3 (Inducció)	P: 39 (13); 53 I: 40 (14); 54	6.0 (6.7); 43 6.4 (6.2); 42	32.0 31.7	42.9 44.7	10.7 (16.8) 11.3 (15.3)	0 0
PURSUIT-M,d (Manteniment)	P: 40 (14); 48 I: 39 (13); 58	6.9 (7.0); NR 7.2 (7.0); NR	33.3 31.2	53.2 51.2	9.6 (15.5) 8.9 (14.7)	0 0
ACT 1 (Inducció i manteniment)	P: 41 (14); 60 I: 42 (14); 65	6.2 (5.9); 45 5.9 (5.4); 47	43.8 54.5	65.3 57.9	17 (27) 14 (19)	0 0
ACT 2 (Inducció i manteniment)	P: 39 (14); 58 I: 41 (13); 63	6.5 (6.7); 42 6.7 (5.3); 41	43.9 43.0	48.8 49.6	16 (29) 13 (23)	0 0
GEMINI I (Inducció i manteniment)	P: 41 (13); 62 I: 40 (13); 58	7.1 (7.2); 46 6.8 (6.2); 50	29.5 35.4	56.3 53.2	NR	49b 48b
VARSITY (manteniment)	VDZ: 40.8 (13.7);60.8 ADA: 40.5 (13.4);56	7.3 (7.2); NR 6.4 (6.0);NR	26.2 25.9	36.1 36.3	NR	20.8 21.0
OCTAVE 1 (Inducció)	P: 42 (15); 63 I: 41 (14); 58	6.0 (0.5-36.2)e; 54 6.5 (0.3-42.5)e; 53	NA	47.5 45.0	4.7 (0.1-82.5)e 4.4 (0.1-208.4)e	53 53
OCTAVE 2 (Inducció)	P: 40 (13); 49 I: 41 (14); 60	6.2 (0.4-27.9)e; 51 6.0 (0.4-39.4)e; 49	NA	49.1 46.2	5.0 (0.2-205.1)e 4.6 (0.2-156.0)e	58 58
OCTAVE-Sustain,d (Manteniment)	P: 43 (14); 59 I 5 bid: 42 (14); 52 I 10 bid:43 (14) ; 56	7.2 (0.6-42.7)e; 55 6.5 (0.6-40.3)e; 52 6.8(0.6-35.7);53	0 0 0	50.5 51.0 44,2%	1.0 (0.1-45.0)e 0.7 (0.1-33.7)e 0,9 (0,1-74,3) e	46.5 45.5 51.3

I: grup intervenció; P: grup placebo; PCR-proteïna C reactiva; GC: glucocorticoides; IS: immunosupressors

^a Raons per discontinuació del tractament amb anti-TNF: manca de resposta primària 0%; pèrdua de resposta secundària o intolerància 100%.

^b Raons per discontinuació del tractament amb anti-TNF: manca de resposta primària 48%; pèrdua de resposta secundària 38%; intolerància 14%.

^emediana (rang)

Resultats

Només es comenten les dades de les dosis aprovades.

Adalimumab:

• Inducció:

ADA 160/80 ha demostrat ser superior a PBO en la inducció de la remissió clínica mesurada a la setmana 8 als estudis ULTRA 1 (18.5% vs 9.2% RAR 9.2%,) i ULTRA 2 (16,5% vs 9.3% RAR 7,2%). Les variables secundàries (resposta clínica i cicatrització mucosa) només van presentar resultats estadísticament significatius respecte placebo a l'assaig ULTRA 2. Tot i que les taxes de resposta clínica i cicatrització mucosa del grup tractat amb ADA als 2 estudis són similars, les taxes de resposta del grup placebo a l'assaig ULTRA1 són molt elevades, i no s'observa significació estadística entre els 2 grups de tractament.

• Manteniment:

A l'estudi ULTRA2 a la setmana 52 s'han observat taxes de remissió clínica i remissió clínica perllongada superiors pel grup tractat amb ADA respecte el tractat amb placebo (17.3% vs 8.5%, RAR 8.8%; i 8.5% vs 4.1%, RAR 4.4% respectivament). A l'ULTRA2 es va fer un anàlisi de subgrups no preespecificat en els pacients que van presentar resposta clínica a ADA durant la inducció (n=123). La taxa de manteniment de la resposta, de remissió i cicatrització mucosa en aquests pacients va ser del 49.6%, 30.9% i 43.1%. Dels pacients en remissió a la S8 el 51% va mantenir la remissió a la S52.

Els resultats de les variables secundàries avaluades durant la fase manteniment (resposta, remissió lliure de glucocorticoides (GC) i cicatrització mucosa) van estar en línia amb la variable principal.

- Resultats en funció del tractament previ amb anti-TNF/biològics:

L'estudi ULTRA2 estava dissenyat per estratificar els resultats en base al tractament previ amb IFX o anti-TNF, però no tenia potència suficient per detectar diferències entre els subgrups.

En els pacients no tractats prèviament amb anti-TNF, el tractament amb ADA va conduir a majors taxes de remissió respecte placebo, tant en la fase d'inducció com la de manteniment (21.3% vs 11% RAR 10.3% i 22% vs 12.4% RAR 9.6%). Els resultats de les variables secundàries van ser consistents amb la variable principal.

En els pacients amb fracàs anti TNF (exclusivament pacients amb pèrdua de resposta), no es va observar un increment de l'eficàcia en la inducció en els pacients tractats amb ADA vers PBO en cap de les variables analitzades.

- Fallada primària (augment de dosi per manca de resposta) i secundària (augment de dosi per pèrdua de resposta):

En la fase d'extensió oberta, es permetia el canvi de pauta d'ADA cada 2 setmanes a setmanal en cas de pèrdua de resposta. Un total de 354/978 (38,2%) pacients van requerir l'augment de dosi. Es va observar que el 15,7% dels pacients assolien la remissió clínica i el 34,2% la resposta clínica després de 52 setmanes de tractament amb adalimumab setmanal, taxes que es van mantenir al llarg del temps (setmana 100: 16,0% i 33,1%, respectivament).

- Qualitat de vida

El tractament amb ADA va millorar la qualitat de vida mesurada per IBDQ respecte placebo a la setmana 8 i 52 (ULTRA 2; taxes de resposta IBDQ \geq 16 del 26.2% vs 16.3 a la S8, i 58.1% vs 45.5% a la S12; $p < 0.005$ respectivament). En els pacients prèviament tractats amb anti-TNF les taxes de resposta IBDQ van ser inferiors a les dels pacients naïf i no es van observar diferències estadístiques respecte placebo.

Infliximab:

- Inducció:

Els pacients tractats amb IFX 5 mg/kg van assolir taxes resposta clínica superiors a placebo a la setmana 8 (ACT 1 69% vs 37% RAR: 32% i ACT 2 64% vs 29% RAR: 33%). Els resultats de les variables secundàries (remissió i cicatrització mucosa) van estar en línia amb la variable principal.

- Manteniment:

A l'estudi ACT 1, una major proporció de pacients tractats amb IFX (5 o 10 mg/kg) van presentar resposta clínica a la setmana 54 respecte els que van rebre placebo (45 % i 44% vers 20 %, $p < 0,001$). Atès que els pacients en els que s'avaluava l'eficàcia en la fase manteniment no tenien per que haver assolit la resposta en la fase d'inducció, es desconeix la taxa de manteniment de la resposta amb IFX.

Els resultats de les variables secundàries avaluades durant la fase manteniment (remissió, remissió lliure de GC i cicatrització mucosa) van estar en línia amb la variable principal. Les dades dels estudis pivot no mostren diferències en eficàcia entre les 2 dosis d'infliximab estudiades (5 i 10mg/kg).

- Resultats en funció del tractament previ amb anti-TNF/biològics:

No es disposa de dades provinents dels estudis pivot ni d'altres estudis aleatoritzats controlats.

- Fallada primària (augment de dosi per manca de resposta) o secundària (augment de dosi per pèrdua de resposta):

Als estudis pivot van utilitzar-se dosis de 5 i 10 mg/kg amb resultats d'eficàcia similars. La fitxa tècnica contempla que els pacients que no responen a la dosi de 5mg/kg es pugui incrementar la dosi de tractament.

- Qualitat de vida:

El percentatge de pacients amb una millora clínicament significativa (IBDQ ≥ 32 , SF36 PCS ≥ 5 i SF-36 MCS ≥ 5) va ser estadísticament superior en el grup tractats amb IFX respecte placebo. Aquest benefici es va mantenir durant 1 any amb el tractament de manteniment amb IFX.

Golimumab:

- Inducció:

Els pacients tractats amb GOL 200/100 van assolir taxes resposta clínica superiors a placebo a la setmana 6 (PURSUIT SC 51% vs 30% RAR: 21%). Els resultats de les variables secundàries d'inducció (remissió i cicatrització mucosa) van estar en línia amb la variable principal.

- Manteniment:

A l'estudi PURSUIT M, una major proporció de pacients tractats GOL van mantenir la resposta assolida a la setmana 6 fins la 54 (45 % i 44% vers 20 %, $p < 0,001$). Els resultats de les variables secundàries avaluades durant la fase manteniment (remissió, remissió lliure de GC i cicatrització mucosa) van estar en línia amb la variable principal, però no es va assolir significació estadística en la taxa de remissió clínica dels pacients tractats amb GOL 50 mg.

- Resultats en funció del tractament previ amb anti-TNF/biològics:

No es disposa de dades provinents dels estudis pivot ni d'altres estudis aleatoritzats controlats.

- Fallada primària (augment de dosi per manca de resposta) o secundària (augment de dosi per pèrdua de resposta):

Una anàlisi post-hoc de l'estudi PURSUIT-M28 mostra que un 28,1% dels pacients amb manca de resposta a la setmana 6 i que per tant se'ls va augmentar la dosi a 100mg cada 4 setmanes, van aconseguir una disminució de l'índex de Mayo parcial a la setmana 14. Addicionalment, la resposta i remissió clínica, cicatrització de la mucosa i la remissió lliure de corticoides en pacients amb manca de resposta a la setmana 6 (43%) que va obtenir un benefici clínic a llarg termini (setmana 54), amb la dosi de 100 mg / 4 setmanes, va ser similar a l'observat en els pacients que havien presentat resposta a la setmana 6 (44% per a la dosi de 50 mg i 46% per a la dosi de 100 mg).

- Qualitat de vida:

Es van observar millores significatives en la qualitat de vida a la S6. El canvi promig en la puntuació IBDQ dels pacients tractats amb GOL va ser de 26.9 \pm 33.96 punts respecte 14.8 \pm 31.25 en els tractats amb placebo. Els canvis en la qualitat de vida també es van mantenir al llarg del temps.

Vedolizumab:

- Inducció:

Els pacients tractats amb VDZ van assolir taxes resposta clínica a la setmana 6 superiors a placebo (GEMINI I 47,1% vers 25,5% RAR: 21,7%). Es van trobar diferències estadísticament significatives front placebo en totes les variables avaluades.

- Manteniment:

A la setmana 52, la taxa de pacients en remissió clínica tractats amb VDZ cada 8 setmanes va superior a placebo (41,8% vers 15,9% RAR 26,1%). Els resultats obtinguts en la branca de tractament de VDZ cada 4 setmanes van ser similars. Les variables secundàries (remissió lliure de GC, resposta clínica mantinguda i cicatrització mucosa) van estar en línia amb la variable principal. L'estudi VARSITY va mostrar superioritat de VDZ vers ADA a la variable de remissió clínica a les 52 setmanes (31,3% vers 22,5% RAR 8,8%). L'estudi estava dissenyat jeràrquicament per mostrar superioritat de VDZ vers ADA a les variables resposta endoscòpica (39,7% vers 27,7% RAR 11,9%) i remissió lliure de corticoides però en aquesta última no es van observar diferències estadísticament significatives (12,6 vers 21,8 RAR -9.3).

- Resultats en funció del tractament previ amb anti-TNF/biològics:

Tot i que a l'estudi GEMINI I es van estratificar els pacients en base al tractament previ amb anti-TNF, els resultats es van analitzar de forma exploratòria en un estudi post-hoc. L'estudi VARSITY va incloure aproximadament un 20% de pacients prèviament tractats amb anti-TNF i no tenia prou potència per mostrar diferències.

En els pacients no tractats prèviament amb anti-TNF, el tractament amb VDZ va conduir a majors taxes de remissió respecte placebo, tant en la fase d'inducció com la de manteniment amb diferències del 16% i 28% respectivament (taxa de remissió en inducció de 23.1% vs 6.6% i remissió en manteniment del 46.9% vs 19%). Els resultats de les variables secundàries van ser consistents amb la variable principal. Al VARSITY s'observen majors taxes de remissió al grup de VDZ (43.1%) que al grup d'ADA (29.5%).

En els pacients amb fràcas a anti TNF (intolerància, resposta inadequada o pèrdua de resposta), també es va observar una major eficàcia en el grup tractat amb VDZ amb una diferència respecte del placebo de 18.7% en la inducció (taxes de resposta 39.0% vs 20.6%) i del 29.5% en el manteniment (taxes de remissió 36.1% vs 5.3%). Els resultats de les variables secundàries van ser consistents amb la variable principal, però només van assolir significació estadística en la fase de manteniment. Al VARSITY s'observen majors taxes de remissió al grup de VDZ (26.6%) que al grup d'ADA (21.0%).

- Fallada primària (augment de dosi per manca de resposta) o secundària (augment de dosi per pèrdua de resposta):

En pacients amb manca de resposta a VDZ a la setmana 6 s'ha observat resposta quan el tractament es perllonga més de 6 setmanes, per la qual cosa es recomana esperar a la setmana 16 per decidir l'aturada de tractament.

- Qualitat de vida

El percentatge de pacients amb una millora clínicament significativa, IBDQ ≥ 16 , SF36 PCS ≥ 5 i SF-36 MCS ≥ 5 i EQ-5D ≥ 10 ; va ser superior en el grup tractat amb VDZ respecte placebo (diferències entre els grups 6.9-19.9%).

Al VARSITY, el percentatge de pacients amb una millora clínicament significativa, IBDQ ≥ 16 va ser superior en el grup tractat amb VDZ respecte ADA (diferències entre els grups 52-42.2%).

Tofacitinib:

- Inducció:

Als assaig d'inducció OCTAVE 1 i 2 la taxa de remissió a les 8 setmanes dels malalts tractats amb tofacitinib va presentar una diferència respecte placebo del 10,3% IC 95% (4,3-16,3) i 13% IC 95% (8,1-17,9). Als dos estudis també es va observar una millora significativa en la curació de la mucosa i en la resposta clínica a les 8 setmanes respecte placebo.

- Manteniment:

A l'assaig de manteniment OCTAVE Sustain, un 34,3% i 40,6% dels pacients van mantenir la remissió a les 52 setmanes, amb dosis de tofacitinib de 5 mg i 10 mg dos cops al dia respectivament, amb diferències estadísticament significatives respecte placebo del 23.2% i 29.5%. Pel que fa a les variables secundàries clau, una proporció significativament major de pacients van aconseguir curació de la mucosa i remissió sostinguda lliure de corticoides amb TFB que amb placebo.

- Resultats en funció del tractament previ amb anti-TNF/biològics:

Anàlisis auxiliars del estudis van demostrar majors efectes de tractament en pacients no tractats prèviament amb anti-TNF.

En els pacients naïve a anti-TNF una major proporció de pacients tractats amb tofacitinib 5 i 10 mg b.i.d va aconseguir la remissió i la cicatrització de la mucosa a la setmana 8 i 52 en comparació a placebo.

En els pacients exposats prèviament a anti-TNF una major proporció de pacients tractats amb ambdues dosis de tofacitinib va aconseguir la remissió i la cicatrització de la mucosa a la setmana 8 i 52 en comparació a placebo. Una anàlisi *post-hoc* va demostrar que en pacients amb fracàs previ a anti-TNF la dosi de manteniment de 10 mg b.i.d al dia va ser més eficaç.

- Fallada primària (augment de dosi per manca de resposta) o secundària (augment de dosi per pèrdua de resposta):

Els pacients que no van assolir la resposta clínica en els estudis d'inducció (OCTAVE Induction 1 i 2) van ser tractats durant 8 setmanes més amb TFB 10 mg bid (dins de l'estudi OCTAVE Open). El 53% (154/293) dels pacients va aconseguir la resposta clínica i el 14% (42/293) dels pacients va aconseguir la remissió.

Els pacients que van perdre la resposta clínica durant el manteniment per la reducció de la dosi de TFB 5 mg bid, van ser tractats amb dosis de TFB 10 mg bid (dins de l'estudi OCTAVE Open). El 35% (20/58) dels pacients van assolir la remissió a les 8 setmanes i el 52% a la setmana 52.

- Qualitat de vida

El percentatge de pacients sense afectació de qualitat de vida (IBDQ \geq 170) o amb una millora clínicament significativa (reducció IBDQ \geq 16) va ser estadísticament superior en el grup de pacients tractats amb TFB respecte placebo a la setmana 8. La millora en la qualitat de vida es va mantenir es va mantenir durant 1 any amb el tractament de manteniment amb TFB.

Taula 10. Resultats dels assaigs clínics dels fàrmacs biològics avaluats per a la colitis ulcerosa controlats amb placebo.

INDUCCIÓ

Estudi (temps avaluació resposta)	Grup intervenció (I)	Grup control (P)	Remissió clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)		Resposta clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Cicatrització mucosa (grup I vs P) RAR (IC 95%)
ULTRA 1 (setmana 8)	ADA 160 so,80s2,40 c/2S (n= 130)	Placebo (n=130)	18,5% vs 9,2% 9,2% (0,9% - 17,6%)		54,6% vs 44,6% NS	46,9% vs 41,5% NS
ULTRA 2 (setmana 8)	ADA 160 so,80s2,40 c/2S (n=248)	Placebo (n=246)	16,5% vs 9,3% 7,2% (1,3 %-13 %)		50,4% vs 34,6% 15,9% (7,2% - 24,5%)	41,1% vs 31,7% 9,4% (1% - 17,9%)
PURSUIT SC (setmana 6)	GOL 200 S0, 100S (n=252)	Placebo (n=258)	17,8% vs 6,4% 11,4% (5,8 – 17,0)		51% vs 30,3% 20,7% (12,3-29,1)	42,3% vs 28,7% 13,6% (5,3 – 21,9)
ACT 1 (setmana 8)	IFX 5 mg/kg (n=121)	Placebo (n=121)	38,8% vs 14,9% 23,9% (nd)		69,4% vs 37,2% 27,2% (nd)	62% vs 33,9% 28,1% (nd)
ACT 2 (setmana 8)	IFX 5 mg/kg (n=121)	Placebo (n=123)	33,9% vs 5,7% 28,2% (nd)		64,5% vs 29,3% 35,2% (nd)	60,3% vs 30,9% 29,4% (nd)

GEMINI I (setmana 6)	VDZ 300 S0,S2 (n=225)	Placebo (n=149)	16,9 % vs 5,4% 11,5% (4,7-18,3)		47,1% vs 25,5% 21,7% (11,6-31-7)	40,9% vs 24,8% 16,1% (6,4-25,9)
OCTAVE Induction 1 (setmana 8)	TFB 10 mg 2D (n=476)	Placebo (n=122)	18,5% vs 8,2% 10,3% (4,3-16,3)		59,9% vs 32,8% 27,1% (17,7-36,5)	31,3% vs 15,6% 15,7% (8,1-23,4)
OCTAVE Induction 2 (setmana 8)	TFB 10 mg 2D (n=429)	Placebo (n=112)	16,6% vs 3,6% 13,0% (8,1-17,9)		55% vs 28,6% 26,4% (16,8-36)	28,4% vs 11,6% 16,8% (9,5-24,1)

MANTENIMENT

Estudi (temps avaluació resposta)	Grup intervenció (I)	Grup control (P)	Remissió clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Remissió clínica lliure de corticoides (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Resposta clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Cicatrització mucosa (grup I vs P) RAR (IC 95%)
ULTRA 2 (setmana 52)	ADA 40mg (n= 245)	Placebo (n=246)	17,3% vs 8,5% 8,8% (2,9 - 14,7)	13,3% vs 5,7% 7,6% (1,0 -14,3)	30,2% vs 18,3% 11,9% (4,5 -19,4)	25% vs 15,4% 9,6% (2,5 -16,6)
PURSUIT M* (setmana 54)	GOL 100 mg (n=154)	Placebo (n=156)	27,8% vs 15,6% 12,2% (nd)	30,5% vs 20,7% ** 9,8% (nd)	49,7% vs 31,2% 18,5% (7,7-29,32)	42,4% vs 26,6% 15,8% (nd)
	GOL 50 mg (n=154)		23,2% vs 15,6% NS	38,5% vs 20,7% ** 17,8% (4-31,5)	47% vs 31,2% 15,8% (5,0-26,6)	41,7% vs 26,6% 15,1% (4,6 - 26,6)
ACT 1[∞] (setmana 54)	IFX 10 mg/kg (n=122)	Placebo (n=121)	34,4% vs 16,5% 17,9% (nd)	16,4% vs 8,9% 7,5% (nd)	44.3% vs 19.8% 24.5% (nd)	46.7% vs 16.5% 30.2% (nd)
	IFX 5 mg/kg (n=121)		34.7% vs 16.5% 18.2% (nd)	25.7% vs 8.9% 16.8% (nd)	45.5% vs 19.8% 25.7% (nd)	45.5% vs 18.2% 27.3% (nd)
GEMINI I (setmana 52)	VDZ c/4 S (n=125)	Placebo (n=126)	44,8% vs 15,9% 29,1% (17,4-40,4)	45,2% vs 13,9% 31,4% (16,646,2)	*52% vs 23.8% 28,5% (16,7-40,3)	56% vs 19,8% 36,3% (24,4-48,3)
	VDZ c/8 S (n=125)		41,8% vs 15,9% 26,1% (14,9-37,2)	31,4% vs 13,9% 17,6% (3,9-31,3)	*56.6% vs 23.8% 32,8% (20,8-44,7)	51,6% vs 19,8% 32% (20,3-43,8)
VARSITY (setmana 52)	VDZ c/8 S (n=383)	ADA 40mg (n= 386)	31.3% vs 22.5% 8,8 (2,5-15,0)	12,6% vs 21,8% NS		37,9% vs 27,7% 11,9 (5,3-18,5)
OCTAVE^b Sustain (setmana 52)	TFB 10 mg 2D (n=197)	Placebo (n=198)	40,6% vs 11,1% 29,5% (21,4-37,6)	47,3% vs 5,1% 42,2% (27,9-56,5)		45,7% vs 13,1% 32,6 (24,2-41)
	TFB 5 mg 2D (n=198)	Placebo (n=198)	34,3% vs 11,1% 23,2% (15,3 - 31,2)	35,4% vs 5,1% 30,3% (17,4-43,2)		37,4% vs 13,1% 24,2 (16-32,5)

Nd: no disponible. NS: no significatiu/a. 2D: dos cops al dia;

* Els pacients inclosos havien presentat resposta clínica a la S6 de l'estudi PURSUIT SC, per tant la resposta està calculada sobre els pacients que van presentar resposta en la inducció. En la resta d'assaigs es calcula sobre el total de pacients que es van incloure independentment de la resposta.

** n= 82/78/87 gol100/gol50/pbo.

[∞] No s'inclouen dades de ACT 2 a setmana 30 atès que es disposa de dades a setmana 54 provinents de l'estudi ACT1

^b Els pacients inclosos en la fase de manteniment estaven en remissió clínica a l'inici de l'estudi.

Taula 11. Resultats dels assaigs clínics dels fàrmacs biològics avaluats per a la colitis ulcerosa controlats amb placebo: dades d'eficàcia disgregades segons exposició prèvia a biològics

Pacients anti-TNF naïf (2a línia tractament sistèmic).

INDUCCIÓ

Estudi (temps avaluació resposta)	Grup intervenció (I)	Grup control (P)	Remissió clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)	xx	Resposta clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Cicatrització mucosa (grup I vs P) RAR (IC 95%)
ULTRA 1 (setmana 8)	ADA 160 S0,80S2,40 c/2S (n= 130)	Placebo (n=130)	18,5% vs 9,2% 9,2% (0,9% - 17,6%)		54,6% vs 44,6% NS	46,9% vs 41,5% NS
ULTRA 2 (setmana 8)	ADA 160 S0,80S2,40 c/2S (n=145)	Placebo (n=150)	21,3% vs 11% 10,3% (nd) p<0.01		59,3% vs 38,6% 20,7% (nd) p<0.01	49,3% vs 35,2% 14,1% (nd) p<0.01
PURSUIT SC (setmana 6)	GOL 200 S0, 100S (n=252)	Placebo (n=258)	17,8% vs 6,4% 11,4% (5,8 - 17,0)		51% vs 30,3% 20,7% (12,3-29,1)	42.3% vs 28,7% 13,6% (5,3 - 21,9)

ACT 1 (setmana 8)	IFX 5 mg/kg (n=121)	Placebo (n=121)	38,8% vs 14,9% 23,9% (nd)		69,4% vs 37,2% 27,2% (nd)	62% vs 33,9% 28,1% (nd)
ACT 2 (setmana 8)	IFX 5 mg/kg (n=121)	Placebo (n=123)	33,9% vs 5,7% 28,2% (nd)		64,5% vs 29,3% 35,2% (nd)	60,3% vs 30,9% 29,4% (nd)
GEMINI I (setmana 6)	VDZ 300 S0,S2 (n=130)	Placebo (n=76)	23,1% vs 6,6% 15,6% (5,1-25,9%)		53,1% vs 26,3% 26,4% (12,4-40,4%)	49,3% vs 25% 23,9% (10-37,7%)
OCTAVE Induction 1 (setmana 8)	TFB 10 mg bid (n=222)	Placebo (n=57)	25,2% vs 15,8% NS		66,2% vs 49,1% 17,1% (2,7-31,5)	39,6% vs 26,3% 13,3% (nd) $p<0,01$
OCTAVE Induction 2 (setmana 8)	TFB 10 mg bid (n=195)	Placebo (n=47)	22,6% vs 8,5% 14,1% (4,2-24,0)		61,5% vs 31,9% 29,6% (14,6-44,6)	36,4% vs 19,1% 17,3% (4,1-30,4)

MANTENIMENT

Estudi (temps avaluació resposta)	Grup intervenció (I)	Grup control (P)	Remissió clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Remissió clínica lliure de corticoides (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Resposta clínica (grup I vs (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Cicatrització mucosa (grup I vs P) RAR (IC 95%)
ULTRA 2 (setmana 52)	ADA 40mg (n= 145)	Placebo (n=150)	22% vs 12,4% 9,6% (nd) $p<0,01$		36,7% vs 24,1% 12,6% (nd) $p< 0,01$	31,3% vs 19,3% 12% (nd) $p<0,01$
PURSUIT M* (setmana 54)	GOL 100 mg (n=154)	Placebo (n=156)	27,8% vs 15,6% 12,2% (nd)	30,5% vs 20,7% ** 9,8% (nd)	*49,7% vs 31,2% 18,5% (7,7-29,32)	42,4% vs 26,6% 15,8% (nd)
	GOL 50 mg (n=154)		23,2% vs 15,6% NS	38,5% vs 0,7% ** 17,8% (4-31,5)	*47% vs 31,2% 15,8% (5,0-26,6)	41,7% vs 26,6% 15,1% (4,6 – 26,6)
ACT 1[∞] (setmana 54)	IFX 10 mg/kg (n=122)	Placebo (n=121)	34,4% vs 16,5% 17,9% (nd)	16,4% vs 8,9% 7,5% (nd)	44,3% vs 19,8% 24,5% (nd)	46,7% vs 16,5% 30,2% (nd)
	IFX 5 mg/kg (n=121)		34,7% vs 16,5% 18,2% (nd)	25,7% vs 8,9% 16,8% (nd)	45,5% vs 19,8% 25,7% (nd)	45,5% vs 18,2% 27,3% (nd)
GEMINI I (setmana 52)	VDZ (n=145)	Placebo (n=79)	46,9% vs 19% 28% (14,9-41,0)	44,6% vs 18,3% 26,3% (8,7-43,9%)		60% vs 24,1% 35,9% (22,3-49,5)
VARSITY (setmana 52)	VDZ c/8 S (n=304)	ADA 40mg (n= 305)	34,2% vs 24,3% nd	14,9% vs 21,7% nd		43,1% vs 29,5% nd
OCTAVE^b Sustain (setmana 52)	TFB 10 mg bid (n=96)	Placebo (n=106)	ND 34,4% (22,9-45,9)	ND 47,2% (29,6-64,9)		52,1% vs 13,2% 38,9% (27-50,8)
	TFB 5 mg bid (n=108)	Placebo (n=106)	ND 30,4% (18,4-41,2)	ND 36,8% (21,2-52,3)		41,7% vs 13,2% 28,5% (17,1-39,8%)

Nd: no disponible. NS: no significatiu/a. 2D: dos cops al dia;

* Els pacients inclosos havien presentat resposta clínica a la S6 de l'estudi PURSUIT SC, per tant la resposta està calculada sobre els pacients que van presentar resposta en la inducció. En la resta d'assaigs es calcula sobre el total de pacients que es van incloure independentment de la resposta.

^b Els pacients inclosos en la fase de manteniment estaven en remissió clínica a l'inici de l'estudi.

Pacients amb intolerància, refractarietat o pèrdua de resposta a anti-TNF (3a línia tractament sistèmic).

INDUCCIÓ

Estudi (temps avaluació resposta)	Grup intervenció (I)	Grup control (P)	Remissió clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)		Resposta clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Cicatrització mucosa (grup I vs P) RAR (IC 95%)
ULTRA 2 (setmana 8)	ADA 160 S0,80S2,40 c/2S (n=248)	Placebo (n=101)	9,2% vs 6,9% NS		36,7% vs 28,7% NS	28,6% vs 26,7% NS
GEMINI I (setmana 6)	VDZ 300 S0,S2 (n=82)	Placebo (n=63)	9,8 % vs 3,2% NS		39% vs 20,6% 18,1% (2,8-33,5)	30,5% vs 20,6% NS
OCTAVE Induction 1 (setmana 8)	TFB 10 mg bid (n=254)	Placebo (n=65)	12,6% vs 1,5% 11,1% (6,0-16,1)		54,3% vs 18,5% 35,9% (24,6-47,1)	39,6% vs 26,3% 13,3% (nd) $p<0,01$
OCTAVE Induction 2 (setmana 8)	TFB 10 mg bid (n=234)	Placebo (n=65)	12% vs 0% 12% (7,8-16,1)		49,6% vs 26,2% 23,4% (11-35,9)	21,8% vs 6,2% 15,6% (7,8-23,5)

MANTENIMENT

Estudi (temps avaluació resposta)	Grup intervenció (I)	Grup control (P)	Remissió clínica (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Remissió clínica lliure de corticoides (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Resposta clínica (grup I vs (grup I vs P) RAR (IC 95%)	Cicatrització mucosa (grup I vs P) RAR (IC 95%)
ULTRA 2 (setmana 52)	ADA 40mg (n= 248)	Placebo (n=101)	10,2% vs 3% 7,2% (p=0,039)		20,4% vs ,9% 11,4% (p<0,05)	15,3% vs 9,9% NS
GEMINI I (setmana 52)	VDZ (n=83)	Placebo (n=38)	36,1% vs 5,3% 29,5% (12,8-46,1)	26,7% vs 4,3% 21,3% (1,7-40,8)	44,6% vs 15,8 % 26,4 % (8,5-44,3)	44,6% vs 7,9% 34,9% (17,1-52,8)
VARSITY (setmana 52)	VDZ c/8 S (n=81)	ADA 40mg (n= 79)	20,3% vs 16% nd	4,2% vs 22,2% nd		26,6% vs 21,0% nd
OCTAVE^d Sustain (setmana 52)	TFB 10 mg bid (n=101)	Placebo (n=92)	ND 24,7% (13,2-26,2)	ND 26,6% (14,8-38,3)	ND 34,2% (10,1-58,3)	39,6% vs 13% 26,6% (14,8-38,3)
	TFB 5 mg bid (n=90)	Placebo (n=92)	ND 14,7% (3,4-28)	ND 19,2% (7,3-31,0)	ND 18,6% (NS)	32,2% vs 13% 19,2% (7,3-31,0)

Nd: no disponible. NS: no significatiu/a. 2D: dos cops al dia;

* Subgrup de pacients exposats prèviament a anti-TNF. ** n total = 45/23

^a Pacients amb fracàs secundari a anti-TNF

^b Pacients amb exposició prèvia a anti-TNF (fracàs primari, secundari o intolerància)

^c Pacients amb exposició prèvia a anti-TNF (fracàs primari, secundari o intolerància)

^d Els pacients inclosos en la fase de manteniment estaven en remissió clínica a l'inici de l'estudi.

Revisions sistemàtiques i metanàlisis

L'eficàcia de les opcions terapèutiques disponibles s'ha comparat de manera indirecta en diferents revisions sistemàtiques. Els criteris emprats amb més freqüència per a la comparació són els percentatges de pacients en remissió clínica, amb resposta clínica o cicatrització mucosa per a cadascun dels fàrmacs disponibles.

Es disposa de diverses revisions sistemàtiques, a continuació només s'exposen les conclusions de les revisions sistemàtiques que inclouen els 5 fàrmacs avaluats i compleixen els criteris de cerca:

- **S. Bonovas et al, 2018²⁹**: eficàcia en pacients naïf a anti-TNF (2^a línia tractament sistèmic).
Evidència analitzada: 15 estudis aleatoritzats, doble cegament controlats amb placebo per l'eficàcia en inducció (n=3130) i 9 estudis per al manteniment (n = 1776).
Els autors conclouen que en la fase d'inducció tots els tractaments són superiors a placebo. Les dades provinents de comparacions indirectes mostren que IFX és millor que ADA i GOL en la inducció de la resposta clínica (OR: 2.01 [1.36-2.98] i 1.67 [1.08-2.59] respectivament) i curació mucosa (OR 1.87 [1.26-2.79] i OR 1.75 [1.13-2.73] respectivament), i millor que ADA en la remissió clínica (OR 1.67 [1.08-2.59]). Les comparacions indirectes de TFB respecte els fàrmacs biològics no van assolir significació estadística.
En la fase de manteniment tots els tractaments són superiors a placebo.
- **S. Singh et al, 2018³⁰**: eficàcia en pacients naïf a anti-TNF (2^a línia tractament sistèmic) i en pacients prèviament tractats amb anti-TNF (3^a línia tractament sistèmic).
 - Pacients naïf a anti-TNF (2^a línia tractament sistèmic)**
Evidència analitzada: 12 estudis aleatoritzats, doble cegament controlats amb placebo
Els autors conclouen que IFX i VDZ assolien les taxes més altes per a la inducció de la remissió clínica (IFX: OR 4,10 [IC95% 2,58-6,52]; VDZ SUCRA³, 0,85) i curació mucosa (IFX: SUCRA 0,91; VDZ: SUCRA, 0,81) (Qualitat de l'evidència moderada).
 - Pacients prèviament tractats amb anti-TNF (3^a línia tractament sistèmic)**
Evidència analitzada: 4 estudis aleatoritzats, doble cegament amb control placebo
Els autors conclouen que TFB assolía les taxes més altes per a la inducció de la remissió clínica (OR, 11.88 [2.32-60.89]; SUCRA, 0.96) i curació mucosa (Qualitat de l'evidència moderada).

En absència de comparacions directes, cal ser prudent a l'hora d'establir conclusions fermes sobre la possible superioritat d'un o altre fàrmac. D'una banda, cal tenir en compte que els assaigs s'han realitzat en diferents moments en el temps (entre 2002 i 2017) i que en aquests anys l'abordatge de la colitis i el disseny dels estudis ha anat evolucionant. D'altra banda, cal remarcar que els estudis de manteniment tenen dissenys diferents, en el cas d'IFX i ADA incloïen a tots els pacients, mentre que en GLM, VDZ i TFB només s'incloïen els pacients responsius a la fase d'inducció. Així mateix, als estudis pivot, el moment de mesura de l'eficàcia en el manteniment es limita en tots els casos a un any.

³ SUCRA: Surface under the cumulative ranking

5. Avaluació de la seguretat

5.1. Esdeveniments adversos

A continuació es detallen les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica com a molt freqüents ($\geq 1/10$) i freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) per a cadascun dels fàrmacs.

Taula 12. RA molt freqüents i freqüents dels fàrmacs biològics avaluats segons fitxa tècnica.

	ADA	GLM	IFX	VDZ	TFB
Infeccions i infestacions	IRVB i IRVA. Altres infeccions (bacterianes, víriques i fúngiques).	IRVA. Infeccions bacterianes, IRVB, víriques, fúngiques.	Infeccions víriques Infeccions bacterianes.	IRVA, Nasofaringitis, bronquitis, grip, sinusitis, faringitis	Neumonia, Grip, Herpeszòster, Infecció del tracte urinari Sinusitis, Bronquitis Nasofaringitis Faringitis
Neoplàsies	Càncer de pell no melanoma. Neoplàsia benigna.				
Trastorns de la sang i del sistema limfàtic	Leucopenia, anèmia Leucocitosi, trombocitopènia	Anèmia	Neutropènia, leucopènia, anèmia		Anèmia
Trastorns del sistema immunològic	Hipersensibilitat, al·lèrgies (incloent al·lèrgia estacional)	Reaccions al·lèrgiques, autoanticossos positius	Síntoma al·lèrgic respiratori		
Trastorns del metabolisme i de la nutrició	Hiperlipidèmia increment d'àcid úric, hipopotassèmia, hipocalcèmia, hiperglucèmia, hipofosfatèmia, deshidratació				
Trastorns psiquiàtrics	Canvis d'humor, ansietat, insomni	Depressió, insomni	Depressió, insomni		
Trastorns del sistema nerviós	Cefalea Parestèsia, migranya, compressió d'arrel nerviosa	Mareig, cefalea, parestèsies	Cefalea, vertigen, mareig, parestèsies	Cefalea, parestèsies	Cefalea
Trastorns vasculars				Hipertensió	Hipertensió
Trastorns respiratòries, toràciques i mediastíniques				Dolor orofaringi, congestió nasal, tos	Tos
Trastorns gastrointestinals				Abscés anal, fisura anal, náusees, dispepsia, distensió abdominal, estrenyiment flatulència, hemorroides	Dolor abdominal, vòmits, diarrea, náusees, gastritis, dispepsia
Trastorns cutanis				Erupció, prurit, eccema, eritema, sudoració nocturna, acné	Erupció
Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu				debilitat muscular, fatiga, espasmes musculars, dolor esquena, dolor extremitats	Artràlgia
Alteracions generals i en el lloc d'administració				Pirèxia	Pirèxia, edema perifèric, fatiga

IRVA: Infecció respiratòria de vies altes; IRVB: Infecció respiratòria de vies baixes

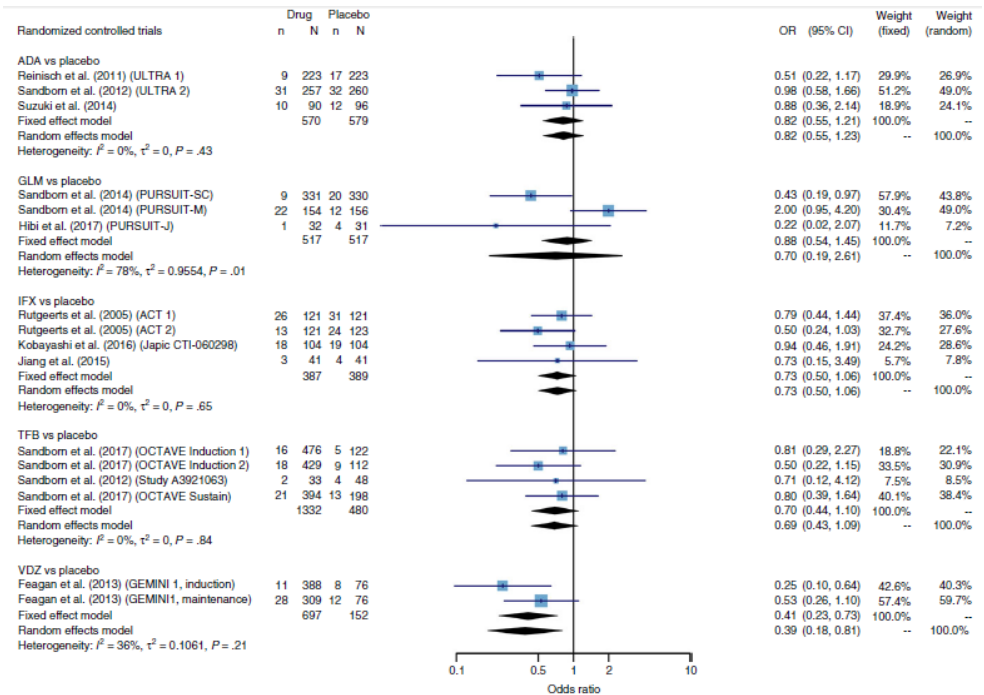
Cal tenir en compte que l'experiència d'ús de vedolizumab i tofacitinib és inferior a la dels anti-TNF, atès que porten menys anys comercialitzats, però per a ambdós fàrmacs es disposa dades de seguiment superiors a 5 anys en les altres indicacions autoritzades.

Taula 13. Taxa d'esdeveniments adversos inclosos als estudis de manteniment per al tractament de la colitis ulcerosa moderada a greu. Singh et al.²⁷

	Any adverse event (%)	Any adverse event leading to drug discontinuation (%)	Serious adverse events (%)	Any infections (%)	Serious infections (%)	Infusion/Injection-site reaction (%)
INFLIXIMAB						
ACT 1 ²¹	P: 85.1 I: 87.6	9.1 8.3	25.6 21.5	38.8 43.8	4.1 2.5	10.7 9.9
ACT 2 ²¹	P: 73.2 I: 81.8	9.8 1.7	19.5 10.7	23.6 27.3	0.8 1.7	8.1 11.6
Jiang et al ²²	P: 39.0 I: 41.5	4.9 2.4	9.8 7.3	12.2 14.6	0 2.4	4.9 7.3
NCT01551290 ²³	P: 63.3 I: 66.0	4.1 8.0	8.2 14.0	16.3 28.0	0 0	NR
ADALIMUMAB						
ULTRA 2 ²⁴	P: 83.8 I: 82.9	13.1 8.9	12.3 12.1	39.6 45.1	1.9 1.6	3.8 12.1
Suzuki et al. ^{25a}	P: 35.4 ^b I: 44.4 ^b	6.3 12.4	14.6 18.6	72.9 75.7	2.1 4.5	4.2 11.3
GOLIMUMAB						
PURSUIT-M ²⁶	P: 66.0 I: 73.4	6.4 9.1	7.7 14.3	28.2 39.0	1.9 3.2	1.9 7.1
PURSUIT-J ²⁷	P: 71.0 I: 96.9	NR	12.9 3.1	35.5 65.6	NR	0 18.8
VEDOLIZUMAB						
GEMINI I ⁶	P: 84.1 I: 82.0	NR	15.9 8.2	70.6 71.3	3.2 2.5	1.6 2.5
TOFACITINIB						
OCTAVE-Sustain ⁹	P: 75.3 I: 72.2	18.7 9.1	6.6 5.1	24.2 35.9	1.0 1.0	N/A

^aReports only "probably drug-related" adverse events.

Figura 1: Taxa d'esdeveniments adversos greus en colitis ulcerosa de moderada a greu: forest-plot. Bonovas et al, 2019²⁹



Dos revisions sistemàtiques (Bonovas et al, 2019²⁹ i S. Singh et al, 2019³⁰) conclouen que que els tractaments avaluats no incrementen les taxes d'esdeveniments adversos respecte placebo. En el cas dels pacients tractats amb vedolizumab la taxa d'esdeveniment adversos greus va ser inferior que en el grup placebo (OR: 0.41,95% CI: 0.23-0.73).

Morts

A continuació es detallen les causes de les morts reportades durant els assaigs clínics descrites als informes EPAR:

Fàrmac	ADA	GLM	IFX	VDZ	TFB
Període estudi					
N	1	3	1	4	4
Causa de mort	hemorràgia suprarenal 2a a procés infecciós	fallada cardíaca, xoc sèptic tuberculossi disseminada	Pneumònia	Sèpsia parada cardiorespiratòria, fallada multiorgànica N/E	angiosarcoma hepàtic dissecció aòrtica, LAM, embolisme pulmonar.
Període extensió llarg termini					
N	N/E	4	N/E	2	1
Causa de mort		ADK vesícula biliar, disfunció cardíaca biventricular, sèpsia, insuficiència cardíaca i pneumònia		N/E	melanoma cutani.

N/E: no especificada

Altres esdeveniments adversos d'interès

Infeccions generals i greus

A la metanàlisi de S. Singh et al, 2019³⁰ es va analitzar el risc d'infeccions dels diferents fàrmacs. El tractament amb golimumab (OR, 1,85; 95% CI, 1,20-2,86; SUCRA, 0,12) i tofacitinib (OR, 1,75; 95% CI, 1,13-2,70; SUCRA, 0,19) i es va associar amb un major risc de infeccions en comparació amb placebo. També es va observar major número d'infeccions amb infliximab i adalimumab respecte placebo, però no va ser estadísticament significatiu. No hi va haver un augment significatiu del risc d'infeccions amb vedolizumab (OR, 1,03; IC del 95%, 0,60-1,79; SUCRA, 0,75) en comparació amb placebo.

Hepatitis B: s'han notificat casos de reactivació d'hepatitis B en pacients tractats amb anti-TNF.

Herpes Zóster: s'han notificat casos de reactivació d'herpes zóster en pacients tractats amb tofacitinib. El risc de reactivació està incrementat en pacients asiàtics, en pacients amb recompte absolut de limfòcits inferior a 1.000 cèl·lules / mm³, i en pacients tractats amb la dosi de TFB de 10 mg bid.

Proves analítiques

Tofacitinib produeix alteracions en el recompte absolut de limfòcits (RAL), recompte absolut de neutròfils (RAN), enzims hepàtics i lípids.

Tofacitinib produeix disminucions en el RAL <500 cèl·lules/mm³ en el 1,3% dels pacients y en el RAL entre 500- 750 cèl·lules/mm³ en el 8,4% dels pacients amb les dosis de 5 mg i 10 mg dos cops al dia combinades. Els RAL <750 cèl·lules/mm³ es va associar amb un increment de la incidència d'infeccions greus. Es recomana monitoritzar aquests paràmetres i en funció dels valors ajustar la dosi o aturar el tractament.

En els pacients tractats amb TFB s'han observat amb poca freqüència augments confirmats dels enzims hepàtics per sobre de 3 vegades el límit superior de la normalitat (3 x LSN). En aquests pacients la modificació del règim de tractament va donar lloc a la disminució o la normalització dels enzims hepàtics.

S'ha observat un increment del 15-20% en els valors mitjos de colesterol LDL i HDL. Un cop retirat el tractament es recuperen els valors basals.

Embolisme pulmonar

Les dades preliminars d'un assaig clínic han mostrat un augment del risc d'embòlia pulmonar (EP) i mortalitat global en pacients tractats amb tofacitinib 10 mg bid i edat ≥ 50 anys amb artritis reumatoide i almenys un factor de risc cardiovascular. Això ha motivat la publicació d'una alerta de seguretat (17 de maig de 2019) que contraindica l'ús de tofacitinib 10 mg bid en pacients que presentin un o més dels factors de risc d'EP (insuficiència cardíaca, trastorns hereditaris de la coagulació, antecedents personals de tromboembolisme venós, ús d'anticonceptius hormonal combinats o de teràpia hormonal substitutiva, neoplàsia, o cirurgia major recent). Addicionalment, recomana considerar altres factors de risc com obesitat (IMC > 30), tabaquisme, edat o immobilització.

Insuficiència cardíaca congestiva (ICC)

S'han notificat casos d'empitjorament d'ICC en pacients tractats amb anti-TNF. Els anti-TNF estan contraindicats en pacients amb ICC greu, i el tractament ha d'interrompre en pacients que desenvolupin ICC durant el tractament o que presentin empitjorament dels símptomes.

Malalties desmielinitzants:

Els anti-TNF α s'han associat en alguns casos amb la nova aparició o exacerbació dels símptomes clínics i / o evidència radiogràfica de malaltia desmielinitzant del sistema nerviós central, incloent esclerosi múltiple i neuritis òptica, i malaltia desmielinitzant del sistema nerviós perifèric, incloent síndrome de Guillain-Barré.

Neoplàsies malignes

El risc de neoplàsies malignes està incrementat en els pacients amb colitis ulcerosa i malaltia de Crohn. Els fàrmacs immunomoduladors també poden incrementar el risc de neoplàsies.

Anti-TNF: amb el coneixement actual no es pot excloure un possible risc de desenvolupament de línfomes, leucèmies i altres malalties neoplàsiques malignes en pacients tractats amb anti-TNF.

VDZ: Els resultats del programa clínic de desenvolupament no suggereixen un augment del risc de desenvolupar neoplàsies malignes, no obstant estan en curs estudis de seguretat a llarg termini.

TFB: el risc de neoplàsies malignes, es similar al dels agents biològics en pacients amb CU. El risc de neoplàsies dels pacients tractats amb TFB va ser similar en les 3 indicacions aprovades (CU, Artritis reumatoide i artritis psoriàsica).

5.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Taula 15. Contraindicacions, precaucions i interaccions dels fàrmacs biològics avaluats segons fitxa tècnica.

Contraindicacions	ADA	IFX	GLM	VDZ	TFB
Infeccions actives clínicament importants (ex: tuberculosi activa o altres infeccions greus com sèpsia o infeccions oportunistes)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Insuficiència cardíaca moderada o greu (classe funcional III/IV)	Sí	Sí	Sí	---	Sí
Insuficiència hepàtica greu	---	---	---	---	Sí
Tromboembolisme venos previ (trombosi venosa profunda o embolisme pulmonar)	---	---	---	---	Sí
Trastorn hereditari de coagulació	---	---	---	---	Sí
Ús d'anticonceptius hormonals combinats o teràpia hormonal substitutiva	---	---	---	---	Sí
Precaucions					
Pacients amb infeccions cròniques o amb antecedents d'infeccions recurrents.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pacients amb antecedents de neoplàsies malignes.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pacients amb malalties desmielinitzants preexistents o de recent aparició.	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	---	---
Alteracions hematològiques	---	---	---	---	Sí ³
Augment en els nivells de lípids en sang	---	---	---	---	Sí ⁴
Elevacions de transaminases hepàtiques	---	---	---	---	Sí
Reactivació viral (VHZ, VHB)	Sí (VHB)	Sí (VHB)	Sí (VHB)	---	Sí (VHZ)
Pacients amb risc de perforacions gastrointestinals.	---	---	---	---	Sí
Embolisme pulmonar	---	---	---	---	Sí
Interaccions					
Altres immunosupressors biològics (anakinra, abatacept, etc)	Sí	Sí	Sí	Sí ²	Sí
Vacunes vives atenuades	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Agents infecciosos terapèutics (ex: instil·lació BCG)	Sí	Sí	Sí	---	---
Inhibidors potents i moderats CYP3A4)	---	---	---	---	Sí
Inhibidors potents CYP2C19	---	---	---	---	Sí

VHB: virus hepatitis B, VHZ: virus Herpes Zòster

¹ Els anti-TNF s'han associat amb casos de nova aparició o exacerbació de símptomes de malalties desmielinitzants del SNC, incloent esclerosi múltiple i síndrome de Guillain-Barré.

² Natalizumab (esperar un mínim de 12 setmanes per iniciar vedolizumab)

³ Es recomana no iniciar o aturar temporalment si: Recompte Absolut de Neutròfils (RAN) < 1 x 10⁹ cèl/l, recompte Absolut de Limfòcits (RAL) < 0,75 x 10⁹ cèl/l, Hemoglobina (Hb) < 8 g/dl o reducció ≥2 g/dl. Es recomana monitorització basal i a les 4-8 setmanes (RAN i Hb) posteriorment cada 3 mesos (RAN, RAL i Hb). En cas de presentar RAN<0,5x10⁹,RAL<0,5x 10⁹cèl·lules/l, Hb< 8 g/dl confirmat en 2 analítiques separades 7 dies es recomana suspendre el tractament.

⁴ Es recomana monitorització 8 setmanes després d'iniciar el tractament.

5.3. Pla de gestió de riscos

Taula 16: pla de gestió de riscos dels fàrmacs biològics avaluats

	ADA	GLM	IFX	VDZ	TFB
Riscos importants rellevants		Infeccions greus incloent oportunistes i tuberculosi Trastorns desmielinitzants Hipertensió Limfoma (excepte HSTCL) Reactivació del virus de l'hepatitis B Insuficiència cardíaca congestiva Processos autoimmunes Reaccions hematològiques Hipersensibilitat sistèmica greu Vasculitis Psoriasi (debut o empitjorament) Melanoma	ND	Reaccions relacionades amb la infusió (IRRs), incloent reaccions d'hipersensibilitat (RSH) Infeccions del tracte respiratori superior	Herpes zoster reactivation Hiperlipidèmia Infeccions greus Alteracions hematològiques (neutropènia, limfopènia i anèmia) Càncer de pell no melanoma Elevació de transaminases i dany hepàtic
Riscos importants potencials	Càncer de colon	Neoplàsies (excloent el limfoma i el melanoma) Hepatotoxicitat greu Exposició durant l'embaràs Malalties del sèrum Error d'administració / administració Depressió greu, inclosa la suïcida Reacció de sarcoidosi / tipus sarcoide Carcinoma de colon / displàsia (en CU) Limfoma hepatoesplènic de cèl·lules T.	ND	Infeccions Infeccions gastrointestinals i infeccions sistèmiques (greus i no greus) contra les quals l'intestí constitueix una barrera defensiva Altres infeccions greus, incloent infeccions oportunistes com la leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) Utilització fora d'indicació en Colitis ulcerosa lleu i malaltia de Crohn lleu, Nens i adolescents o amb ús concomitant amb anti-TNF Neoplàsies	neoplàsies, infeccions oportunistes greus, mielosupressió, dany hepàtic, perforació gastrointestinal, risc cardiovascular malformacions fetals leucoencefalopatia multifocal progressiva malaltia pulmonar intersticial gravetat d' esdeveniments adversos en gent gran major exposició amb inhibidors de CYP3A4 i CYP2C19 major immunosupressió en combinació amb FAMMB i agents deplectors de limfòcits B més esdeveniments adversos combinat amb MTX Infecció viral primària després de la vacunació.
Falta d'informació/ dades limitades	Tractament episòdic en de la CU	pacients pediàtrics pacients amb insuficiència hepàtica o renal pacients amb ICC pacients amb antecedents de TB activa o latent pacients amb malalties concomitants o antecedents de neoplàsies post vacunació recent amb vacuna viva atenuada pacients amb infeccions actives inclòs VIH, VHB i VHC pacients amb ús recent d'altres biològics excepte anti-TNF α pacients amb diagnòstic concomitant de CHF pacients amb antecedents de malaltia desmielinitzant pacients amb antecedents de lupus Dades de seguretat a llarg termini	ND	embaràs i lactància pacients pediàtrics pacients grans pacients amb insuficiència hepàtica o renal pacients amb amb ICC Seguretat a llarg termini Pacients amb exposició prèvia a natalizumab o rituximab	ús en població >75 anys, pacients amb VHB o VHC, pacients amb alteració hepàtica greu o alteració renal moderada a greu antecedents de neoplàsia o malaltia limfoproliferativa, pediatria, fertilitat, embaràs i lactància, eficàcia de la vacunació,
Estudis en marxa/planejats (data de finalització)^{††}		C0524T18, Nordic National Register Database Study i Spanish Registry: Dades de seguretat a llarg termini en pacients amb CU	ND	C13008: A Phase 3, Open-label Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Vedolizumab in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (31 MAR 2017) Study No. MLN 0002_401 A prospective, observational, cohort safety study of vedolizumab versus other biologic agents for inflammatory bowel disease (01 JUL 2018 (interim); 30 JUN 2022 (final))	Estudis prospectius no intervencionistes basats en registres, per la caracterització: -del perfil de seguretat en la pràctica clínica diària en CU: (Juliol 2024): ENEIDA Inflammatory Bowel Disease Registry, SWIBREG, and the United Kingdom Inflammatory Bowel Disease Registry De riscos durant l'embaràs en pacients amb CU (setembre 2024); OTIS registry or US PIANO registry

^{††} Dades extretes de l'EPAR.

6. Validesa interna i aplicabilitat

En la revisió de la validesa dels estudis s'ha tingut en compte la "Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of ulcerative colitis"³¹, publicada per l'EMA el 2006 i revisada el 2018.

El marge de temps en el que s'han realitzat els estudis amb els diferents fàrmacs, entre 2002 i 2016, fa que hi hagin diferències degut a l'evolució en el disseny dels estudis, la població cada cop més refractària i les expectatives del tractament i les mesures d'eficàcia cada cop més estrictes.

Disseny:

El disseny dels estudis es considera adequat i en línia amb els requeriments establerts a nivell europeu en el moment de la seva realització, tot i que existeixen moltes diferències entre ells (veure annex 2 i la taula 7).

Per a tots els fàrmacs es disposa d'estudis que avaluen la resposta en la inducció i en el manteniment. Cal remarcar que en els estudis de manteniment d'IFX i ADA s'inclouen a tots els pacients que havien rebut tractament d'inducció, mentre que en els de GLM, VDZ i TFB només s'inclouen els pacients responsius a la fase d'inducció.

És important diferenciar els resultats d'eficàcia en base als tractaments previs que han rebut els pacients, atès que pot influir en les taxes d'eficàcia. Tot i que els estudis d'ADA, VDZ i TFB estaven dissenyats per estratificar els resultats en funció dels tractaments previs amb biològics, la mostra no tenia potència suficient per detectar diferències, per tant no es poden extreure conclusions fermes de les anàlisis de subgrups dels estudis.

Tractament concomitant:

En els estudis de biològics es va permetre tractament concomitant amb GC i/o IS (6-mercaptopurina o azatioprina), mentre que a l'estudi de TFB l'ús concomitant d'IS no estava permès.

Comparador:

La guia de l'EMA per a l'avaluació de fàrmacs per al tractament de la colitis ulcerosa permet la utilització de placebo com a comparador. Tots els fàrmacs s'han comparat amb placebo. L'estudi VARSITY és l'únic que compara dos fàrmacs actius, adalimumab vers vedolizumab.

Variable principal:

Als assaigs clínics, es van utilitzar diverses variables principals d'eficàcia basades en la puntuació Mayo en la que es el propi metge qui valora la simptomatologia del pacient. La resposta clínica va ser la variable principal als assaigs d'IFX (ACT 1 i ACT 2), GOL (PURSUIT), i per la fase d'inducció de VDZ (GEMINI I). La remissió clínica va ser la variable principal als assaigs d' ADA (ULTRA) i per la fase de manteniment de VDZ (GEMINI I, VARSITY). L'assaig de TFB (OCTAVE) va fer servir una variable més estricta de remissió com a variable principal, amb el requeriment addicional de una subpuntuació de sagnat rectal de 0.

Cal tenir en compte que al VARSITY no es permetia la intensificació en cap dels dos braços de tractament.

En tots els estudis es va incloure la mesura de la remissió lliure de corticoides durant la fase de manteniment, però existeixen diferències entre els estudis en la definició i en la població en la que es mesurava (taula 8). Cal tenir en compte que, pel mecanisme d'acció més local, els fàrmacs anti-integrina com vezolizumab podrien assolir menys remissions lliures de corticoides en pacients amb manifestacions extraintestinals.

La cicatrització mucosa, es considera una mesura important de l'activitat inflamatòria. Tot i que hi ha un debat sobre el que constitueix cicatrització de la mucosa i com s'ha de mesurar, a tots els assaigs clínics es va utilitzar la mateixa definició basada en la subpuntuació endoscòpica de l'escala Mayo.

Als assaigs clínics, clàssicament s'ha utilitzat la resposta clínica i remissió clínica mesurades amb l'índex Mayo. La variable recomanada actualment per la guia de l'EMA és una co-variable primària que tingui en compte la remissió simptomàtica (valorada mitjançant resultats informats pel pacient [PROs]) i la remissió endoscòpica valorada per un avaluador centralitzat però cap dels estudis avaluats inclou la primera variable. En el cas que es faci servir l'escala Mayo per valorar la remissió, actualment es recomana fer servir la definició més estricta utilitzada a l'assaig de TFB.

Les variables utilitzades per mesurar la qualitat de vida, com són el IBDQ i SF36 són les habitualment emprades en aquesta patologia.

Moment d'avaluació de la resposta

El moment de l'avaluació de l'eficàcia en la inducció va ser entre la setmana 6 i la 14, mentre en el manteniment va ser entre la setmana 52 i 54. El temps d'avaluació de la inducció de la resposta dels fàrmacs avaluats es considera adequat i en línia amb les recomanacions de l'EMA.

Criteris d'inclusió:

Als estudis s'inclouen pacients amb colitis ulcerosa de moderada a greu, definida com a puntuació Mayo 6-12, i que presenten manca de resposta, intolerància o contraindicació al tractament convencional. Aquests criteris d'inclusió es consideren adequats i d'acord amb els requisits establerts per l'EMA.

No obstant, cal destacar diferències entre els estudis en els següents punts dels criteris d'inclusió: exposició prèvia a tractaments anti-TNF (IFX, GLM, ADA inducció: 100% pacients naïf a anti-TNF), definicions de manca de resposta, intolerància o contraindicació al tractament convencional, tractaments concomitants permesos i retirada de glucocorticoides.

Característiques de la població:

Les característiques basals de la població dels estudis són similars i representatives de la població amb colitis ulcerosa de moderada a greu. Els pacients inclosos als assaigs presentaven una edat mitjana entre 37-43 anys, amb una puntuació basal Mayo 8,3-9,1 i un 40-55% pacients presentaven colitis extensa). En la majoria d'estudis la durada mitjana de la malaltia és entre 6 i -7 anys, excepte en l'estudi ULTRA 2 (ADA) que era de 8-8,5 anys.

Als estudis que permetien tractament previ amb anti-TNF (estudis d'ADA, VDZ i TFB) entre el 39 i 58% de pacients havien rebut tractament amb aquests fàrmacs. Els motius de discontinuació del tractament amb anti-TNF (manca de resposta primària, manca de resposta secundària o intolerància) no van ser homogenis entre els diferents estudis (veure taula 9).

Rellevància clínica dels resultats

La incorporació dels fàrmacs biològics ha representat un important avenç en el tractament de la colitis ulcerosa de moderada a greu. Fins l'aparició dels biològics, l'abordatge de la malaltia consistia en l'ús de glucocorticoides per induir la remissió, i el tractament de manteniment amb azatioprina o mercaptopurina.

Infliximab, adalimumab i golimumab són anticossos monoclonals inhibidors del factor de necrosi tumoral (anti-TNF), i van ser els primers fàrmacs disponibles. Vedolizumab és un anticòs anti-integrina, i tofacitinib un fàrmac sintètic inhibidor de la Janus kinasa.

Tots els fàrmacs analitzats en aquest informe aconseguen taxes de resposta i remissió estadísticament significatives respecte placebo en la fase d'inducció i manteniment. També aconseguen millores en les taxes de remissió lliure de GC i en la taxa de cicatrització mucosa.

En la fase d'inducció, l'increment en la taxa de remissió respecte placebo és del 9.2-7.2% per ADA, 11.4% per GOL, 23.9-28.3% per IFX, 11.5% per VDZ i 10.3-13.2% per TFB. Aquests resultats estan en línia amb l'increment en la taxa de resposta clínica i de cicatrització mucosa.

En la fase de manteniment, l'increment en la taxa de remissió respecte placebo és del 8.8% per ADA, 12.2% per GOL, 17.9-18.2% IFX, 26.1-29.1% VDZ i 23.2-29.5% per TFB. Aquests resultats estan en línia amb l'increment en la taxa de remissió lliure de GC i de cicatrització mucosa.

Tot i que els resultats amb IFX en la fase d'inducció i de VDZ i TFB en la fase de manteniment puguin semblar superiors a la dels altres fàrmacs avaluats, no es poden establir conclusions atès que no es disposa d'estudis comparatius entre ells.

En pacients naïf a tractament anti TNF (2a línia de tractament sistèmic), tots els fàrmacs han mostrat eficàcia tant en la fase d'inducció com de manteniment.

En pacients pretractats amb anti TNF (3a línia de tractament sistèmic), només es disposa de dades de ADA, VDZ i TFB provinents dels estudis pivot, però no es poden extreure conclusions fermes de les anàlisis de subgrups atès que les mostres no tenien potència suficient per detectar diferències. En la fase d'inducció només es van observar diferències estadísticament significatives en el grup de pacients tractats amb TFB durant la inducció. En aquests pacients es recomana fer servir dosis de TFB de 10mg bid per comptes 5 mg bid. En el cas d'ADA, cal destacar que es van excloure pacients amb resistència primària a un fàrmac biològic previ.

Tots els fàrmacs avaluats han demostrat millorar la qualitat de vida dels pacients amb colitis ulcerosa de moderada a greu.

Comparacions

Es disposa de 2 revisions sistemàtiques que inclouen els 5 fàrmacs avaluats en aquest informe.

Tot i que les conclusions de les diferents revisions no són del tot homogenies, totes coincideixen que en pacients naïf a biològics IFX és el fàrmac amb major taxa d'inducció de la remissió.

S'ha de ser prudent a l'hora d'establir conclusions fermes sobre la possible superioritat d'un o altre fàrmac en base a les taxes de resposta atès que no es poden descartar diferències en les característiques basals dels pacients d'estudi, biaixos i fins i tot diferències de moment d'avaluació de la resposta, que expliquin almenys parcialment algunes de les diferències observades.

Les dades procedents d'una comparació directa de vedolizumab vers adalimumab (VARSITY) indiquen que vedolizumab assoleix més remissions clíniques que adalimumab a la setmana 52. La publicació dels resultats d'aquest estudi és posterior a la publicació de les revisions.

Suspensió del tractament per resposta insuficient

Es recomana reconsiderar la continuació del tractament en pacients que no presentin benefici terapèutic a les 8 setmanes per ADA i entre les 12-14 per GLM, IFX i VDZ i a les 16 per TFB. Els pacients tractats amb VDZ, GLM i TFB es pot fer una valoració prèvia a la S 6 o 8 i en els pacients que no assoleixin un benefici terapèutic adequat es pot reforçar la dosi d'inducció (veure taula 4).

Intensificacions:

Tots els fàrmacs avaluats contempnen la intensificació del tractament en cas de fracàs secundari tot i que no tots els estudis pivot ho permetien.

Seguretat:

Adalimumab, golimumab i infliximab, presenten un perfil de seguretat ben conegut atès que porten al mercat des del 2003, 2009 i 1999 respectivament. En el cas de VDZ i TFB, encara hi ha estudis en marxa (taula 16). No obstant, es disposa de dades de seguretat a >5 anys per a tots els fàrmacs avaluats provinents d'estudis realitzats en colitis ulcerosa o altres indicacions aprovades.

El perfil de seguretat dels 5 fàrmacs avaluats presenta algunes diferències.

Atès que el mecanisme d'acció dels 5 fàrmacs genera una immunosupressió sistèmica, l'efecte advers comú és el risc d'infeccions generals i greus. En el cas de VDZ, es genera una immunosupressió selectiva a nivell de mucoses de forma que les principals infeccions són nasofaringitis, bronquitis i infeccions del tracte digestiu.

Els trets diferencials per als TNF són el risc de reactivació de VHB, d'empitjorament d'ICC i malalties desmielinitzants. Les principals diferències per TFB són les majors taxes d'incidència d'infecció per herpes zòster i la reactivació d'aquestes infeccions, alteracions hematològiques, lipídiques i hepàtiques; i risc d'embòlia pulmonar en pacients en tractament amb dosis de 10mg bid que presentin determinats factors de risc.

El risc de neoplàsies malignes està incrementat en els pacients amb malalties inflamatòries intestinals, així com en els pacients tractats amb immunosupressors. Actualment no es pot descartar un augment del risc de desenvolupar neoplàsies malignes en pacients tractats amb anti-TNF, VDZ o TFB. El risc de neoplàsies malignes és similar entre els fàrmacs avaluats.

Conveniència:

IFX i VDZ són fàrmacs que s'administren a hospital de dia via parenteral amb una freqüència de cada 8 setmanes en la fase de manteniment. ADA i GLM s'autoadministren pel propi pacient de forma subcutània cada 2 i 4 setmanes respectivament. TFB és l'únic fàrmac disponible via oral, i es pren dos cops al dia.

Els fàrmacs biològics avaluats permeten la intensificació de la pauta en pacients amb manca o de pèrdua de resposta. Tofacitinib també permet la intensificació de la pauta en pacients amb manca o de pèrdua de resposta, però en pacients en tercera línia de tractament sistèmic es recomana valorar mantenir la dosi de la intensificació (10mg b.i.d) durant el manteniment. En el cas de tofacitinib també s'ha de valorar la necessitat de reduir la dosi degut a esdeveniments adversos o interaccions amb inhibidors potents del CYP3A4.

7. Àrea econòmica

7.1. Cost del tractament

A la taula 18, es presenten els costos del tractament amb els fàrmacs avaluats amb la resta de fàrmacs biològics aprovats per al tractament de la colitis ulcerosa.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 17. Cost dels fàrmacs biològics amb indicació per a la colitis ulcerosa

	Adalimumab Humira®	Adalimumab biosimilar			Golimumab Simponi®	Infliximab Remicade®	Infliximab biosimilar		Vedolizumab Entyvio®	Tofacitinib Xeljanz®	
		Amgevita® Hulio®	Hyrimoz®	Imraldi®			Remsima® Inflectra®	Flixabi®			
Presentació	Xeringa /ploma precarregada 40mg Xeringa /ploma precarregada 80mg (només Humira®)				Ploma precarregada 50mg i 100 mg	Vial 100 mg			Vial 300mg	Comprimits 5 mg	
Preu unitari de la presentació amb menor dosi †	534,71 €	454,50€	534,71 €	481,23 €	50mg: 1074,55 €	557,73 €	457,34 €	501,96 €	3334,29 €	14,16 € [∞]	
Posologia	160 mg a S, 80 mg S2 i posteriorment 40 mg/15 dies a partir de la S4 sc Intensificació (I): 40 mg/S o 80mg/2S				200 mg S0, 100 mg S2 a partir de S6 50 mg (si <70kg) o 100 mg/4S (si>70kg) I:100mg la S6 i després cada 4S.	5 mg/kg administrats en perfusió iv a S 0, 2 i 6, i posteriorment cada 8 S iv I: 10 mg/kg/8S			300 mg S0, S2, S6 ⁰ , a partir de S14 300 mg/8S I: 300mg/4 S.	10 mg b.i.d durant 8S seguit de 5 mg b.i.d I:10 mg b.i.d	10 mg b.i.d
Nº administracions durant el 1r any (vials/xeringues)^π	26 (30)	26 (30)	26 (30)	26 (30)	14 (18)	8 (4 vials/adm)	8 (4 vials/adm)	8 (4 vials/adm)	8 (4 vials/adm)	840 comprimits	1460 comprimits
Preu tractament 1r any	16.041,3 €	13.635 €	16.041,3 €	14.436,9 €	19.341,97 €	17.847,40 €	14.634,88 €	16.062,59 €	26.674,34 €	11.890,32 €	20.666,51 €
Nº administracions durant els anys següents (vials/xeringues)	26 (26)	26 (26)	26 (26)	26 (26)	13 (13)	6,5 (4 vials/adm)	6,5 (4 vials/adm)	6,5 (4 vials/adm)	6,5 (6,5)	730 comprimits	1460 comprimits
Preu tractament a partir del 2on any	13.902,46 €	11.817 €	13.902,46 €	12.511,98 €	13.969,20 €	14.501,01 €	11.890,84 €	13.050,86 €	21.672,90 €	10.333,25 €	20.666,51 €
INTENSIFICACIÓ Nº administracions durant els anys següents (vials/xeringues)	26 (52)	26 (52)	26 (52)	26 (52)	13 (26)	6,5 (7 vials/adm)	6,5 (7 vials/adm)	6,5 (7 vials/adm)	13 (13)	1460 comprimits	1460 comprimits
INTENSIFICACIÓ Preu tractament a partir del 2on any	27.804,92 €	23.634 €	27.804,92 €	25.023,96 €	27.938,40 €	25.376,77 €	20.808,97 €	20.808,97 €	22.839,00 €	20.666,51 €	20.666,51 €

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), gener 2020 (PVL notificat + IVA4%) – RD% . Els medicaments amb grup de referència (PVL notificat + IVA4%)

π Número de xeringues ADA calculat amb la xeringa de 40 mg, i GOL amb la xeringa de 50 mg. Dosi IFX, calculada per a un pes de 70kg, i sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

7.2. Estimació del nombre de pacients candidats

La prevalença estimada de colitis ulcerosa a Espanya és del 0,089%⁴.

Segons dades facilitades pels experts un 15% dels pacients estan en tractament amb fàrmacs biològics. El nombre estimat de pacients a Catalunya amb CU és de 10.200, dels quals uns 1500 estan amb biològics..

Segons dades del registre de pacients i tractament (RPT), a data de juny de 2019 hi ha registrats 2.284 tractaments amb fàrmacs biològics i TFB per a la colitis ulcerosa de moderada a greu en 1.610 pacients. Actualment 1.139 tractaments estan actius.

Del total de pacients registrats, 1.120 pacients (69.6%) han registrat un únic tractament, 349 n'han registrat 2 (21.7%), 106 n'han registrat 3 (6.6%) i 35 \geq 4 tractaments (2.1%).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)⁸2017

Contemplen l'ús d'anti TNF o vedolizumab en les següents situacions*:

- **Colitis ulcerosa corticodepenent:** els pacients amb CU corticodepenent han de ser tractats amb una tiopurina, **anti-TNF** [combinada preferentment amb tiopurines, almenys per infliximab, **vedolizumab** o metotrexat. En cas de fallada del tractament, s'ha de considerar la teràpia mèdica de segona línia amb una alternativa anti-TNF, vedolizumab o colectomia.
- **Colitis ulcerosa refractària a corticoides orals o immunomoduladors:** els pacients amb colitis moderada refractària a les tiopurines han de ser tractats amb **anti-TNF**, preferiblement combinats amb tiopurines, almenys per infliximab; **o vedolizumab**. En cas de fracàs al tractament, cal considerar un anti-TNF diferent o vedolizumab i es recomana fer col·lectomia si no s'obté benefici clínic clar amb una altra teràpia mèdica.

Es poden utilitzar anti-TNF o vedolizumab com a teràpia biològica de primera línia. Vedolizumab és efectiu en pacients que no presenten resposta a anti-TNF. En pacients que responen a vedolizumab, la teràpia de manteniment amb vedolizumab és apropiada.

**En el moment d'elaboració de la guia (2017) tofacitinib encara no tenia indicació aprovada per al tractament de la CU. Tot i que no hi ha una recomanació ferma, es presenten resultats dels estudis OCTAVE 1 i 2 i s'especifica que podria ser una opció en pacients amb CU moderada a greu refractaris a tiopurines un cop l'hagi aprovat l'EMA.*

American College of Gastroenterology (ACG)³² 2019

Inclou les recomanacions següents:

- En pacients amb UC **activa moderada o greu**, es recomana la teràpia **anti-TNF** (adalimumab, golimumab o infliximab), **vedolizumab** o **tofacitinib**; tots ells amb el mateix grau d'evidència (recomanació forta, alta qualitat de l'evidència).
- En pacients amb UC **activa moderada o greu** amb **fracàs a anti-TNF**, es recomana l'ús de **vedolizumab** o **tofacitinib** per a la inducció de remissió (recomanació forta, qualitat moderada de l'evidència).
- En pacients amb UC activa moderada o greu que responen al tractament amb anti-TNF i que han perdut resposta, es recomana mesurar els nivells de fàrmacs i els anticossos (si no hi ha nivells terapèutic) per avaluar la raó de la pèrdua de resposta (recomanació condicional, qualitat d'evidència molt baixa).

Informes de posicionament terapèutic (IPT)

Adalimumab, golimumab i infliximab no disposen d'IPT.

Vedolizumab: 05.06.2015 i actualització posterior 24.04.2018

Vedolizumab constitueix una alternativa més de tractament d'inducció i manteniment en pacients amb colitis ulcerosa de moderada a greu que hagin fracassat al tractament amb teràpia convencional o amb fàrmacs anti-TNF α .

IPT 2015: condicions de finançament restringides a en els quals ha fracassat el tractament amb teràpia convencional i amb fàrmacs anti-TNF α , o com a alternativa als anti -TNF α quan existeixi contraindicació.

IPT 2018: al febrer 2018 resol una modificació de les condicions de finançament, ampliant-les a tota la indicació terapèutica recollida en la seva fitxa tècnica. Aquestes consideracions finals no modifiquen el posicionament clínic pel que no es modifiquen les conclusions de l'IPT.

Tofacitinib: IPT en fase de desenvolupament

Avaluacions per altres organismes

Taula 18. Recomanacions d'altres organismes respecte els fàrmacs avaluats.

Fàrmac	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Scottish Medicines Consortium (SMC)	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
ADA	<p>Febrer 2015³³: recomanat després del fracàs al tractament convencional, incloent corticoides i mercaptopurina o azatioprina (excepte si el pacient no els tolera o presenta contraindicació). Cal individualitzar l'elecció entre IFX, ADA i GOL, tenint en compte l'adherència. En cas de disposar de més d'una opció, cal triar la més econòmica.</p> <p>El tractament s'ha de mantenir fins pèrdua de resposta (inclosa la necessitat de cirurgia) o fins als 12 mesos (el que ocorre primer). Passats 12 mesos, el tractament només s'ha de mantenir si s'objectiva una resposta clara (simptomatologia, marcadors i endoscòpia si és necessari). Cal reavaluar anualment la necessitat de mantenir el tractament.</p> <p>Cal considerar la retirada del tractament en els pacients que presenten remissió clínica. Els que recaiguin després de retirar el tractament, han de tenir opció de reiniciar-lo.</p>	<p>Juliol 2012³⁴: no recomanat segons l'SMC perquè el laboratori no va fer la sol·licitud d'avaluació. L'NHS escocès s'acull a les recomanacions del NICE per a aquest fàrmac.</p>	<p>Octubre 2018³⁵: No es recomana el finançament en la indicació aprovada perquè hi ha incertesa en el balanç benefici-risc i en el cost-efectivitat del tractament, tenint el compte les alternatives disponibles.</p>
GOL	<p>Febrer 2015³³: Mateixes recomanacions que per a ADA i IFX.</p> <p>Afegeix que es disposa d'un pacient access scheme per a golimumab que estableix que el cost de la dosi de 100mg és el mateix que la de 50mg.</p>	<p>Març 2007³⁶: No recomanat perquè el laboratori no va aportar suficient informació en l'apartat d'anàlisi econòmica per a la seva avaluació. L'NHS escocès s'acull a les recomanacions del NICE per a aquest fàrmac.</p>	<p>Juliol 2013³⁷: No es recomana el finançament atès que no es pot fer una avaluació acurada del cost-efectivitat del tractament amb les dades que aporta el laboratori.</p>
IFX	<p>Febrer 2015³³: Mateixes recomanacions que per a ADA i GOL.</p>	<p>Abril 2014³⁸: No recomanat perquè el laboratori no va aportar informació suficientment robusta en l'apartat d'anàlisi econòmica per a la seva avaluació. L'NHS escocès s'acull a les recomanacions del NICE per a aquest fàrmac.</p>	<p>Setembre 2008³⁹: No es recomana el finançament per incertesa en l'avaluació del cost-efectivitat, especialment en el manteniment de la resposta.</p>
VDZ	<p>Juny 2015⁴⁰: recomanat després del fracàs a un tractament convencional o un tractament biològic amb un anti-TNFα (excepte si el pacient no els tolera o presenta contraindicació) i només si el laboratori subministra el producte amb a reducció de preu acordada al pacient access scheme.</p> <p>*El tractament s'ha de mantenir fins que hi hagi pèrdua de resposta (inclosa la necessitat de cirurgia) o fins als 12 mesos (el que ocorre primer). Passats 12 mesos, el tractament només s'ha de mantenir si s'objectiva una resposta clara (simptomatologia, marcadors i endoscòpia si és necessari). Cal reavaluar anualment la necessitat de mantenir el tractament.</p> <p>Cal considerar la retirada del tractament per als pacients que presenten remissió clínica. Les persones que presentin una recaiguda després de la retirada del tractament, han de tenir l'opció de reiniciar el tractament.</p>	<p>Abril 2015⁴¹: recomanat després del fracàs a un tractament convencional o un tractament biològic amb un anti-TNFα (excepte si el pacient no els tolera o presenta contraindicació) i només si el laboratori subministra el producte amb a reducció de preu acordada al pacient access scheme.</p> <p>*mateixes condicions de manteniment i retirada que les establertes pel NICE</p>	<p>Octubre 2015⁴²: Es recomana el seu finançament en cas d'intolerància o després de manca o pèrdua de resposta als tractaments convencionals o infliximab si es compleix el següent:</p> <p>Criteris clínics: Discontinuació del tractament si no s'assoleix la resposta després de 6 setmanes de tractament (reducció de l'escala Mayo $\geq 25\%$ i ≥ 2 punts, ja sigui amb una reducció en l'escala de sagnat rectal ≥ 1 o amb una puntuació final ≤ 1).</p> <p>Condicció: Reducció de preu de vedolizumab per millorar el cost-efectivitat del tractament.</p>

<p>TFB</p>	<p>Novembre 2018⁴³: recomanat després del fracàs a un tractament convencional o un tractament biològic (excepte si el pacient no els tolera o presenta contraindicació) i només si el laboratori subministra el producte amb a reducció de preu segons l'acord comercial.</p> <p>Una comparació indirecta suggereix que per a les persones <u>naïf a tractament biològic</u>, tofacitinib és més eficaç que l'adalimumab i el golimumab com a tractament de manteniment. Per a les persones que han <u>estat tractades amb un inhibidor del TNF-α</u>, el tofacitinib és més eficaç que l'adalimumab com a tractament d'inducció.</p> <p>No es van identificar altres diferències estadísticament significatives entre tofacitinib i infliximab, adalimumab o golimumab.</p> <p>Les recomanacions d'ús s'han emès tenint en compte criteris d'eficiència.</p>	<p>Gener 2019⁴⁴: recomanat després del fracàs a un tractament convencional o un tractament biològic (excepte si el pacient no els tolera o presenta contraindicació) i només si el laboratori subministra el producte amb a reducció de preu segons un acord comercial.</p>	<p>Abril 2019⁴⁵: recomana el seu finançament en la indicació aprovada si es compleixen les següents condicions:</p> <ul style="list-style-type: none"> · El cost del tractament amb tofacitinib 10 mg bib \leqal del fàrmac biològic més barat. · Realització d'una primera avaluació de l'eficàcia a les 8 setmanes de tractament i suspensió si no s'observa resposta. · La prescripció està limitada a especialistes en el tractament de les malalties inflamatòries intestinals.
-------------------	---	---	--

Annex 2. Informació sobre els estudis

Taula 19. Disseny dels estudis. Adaptada de Sands BE et al.⁴⁶

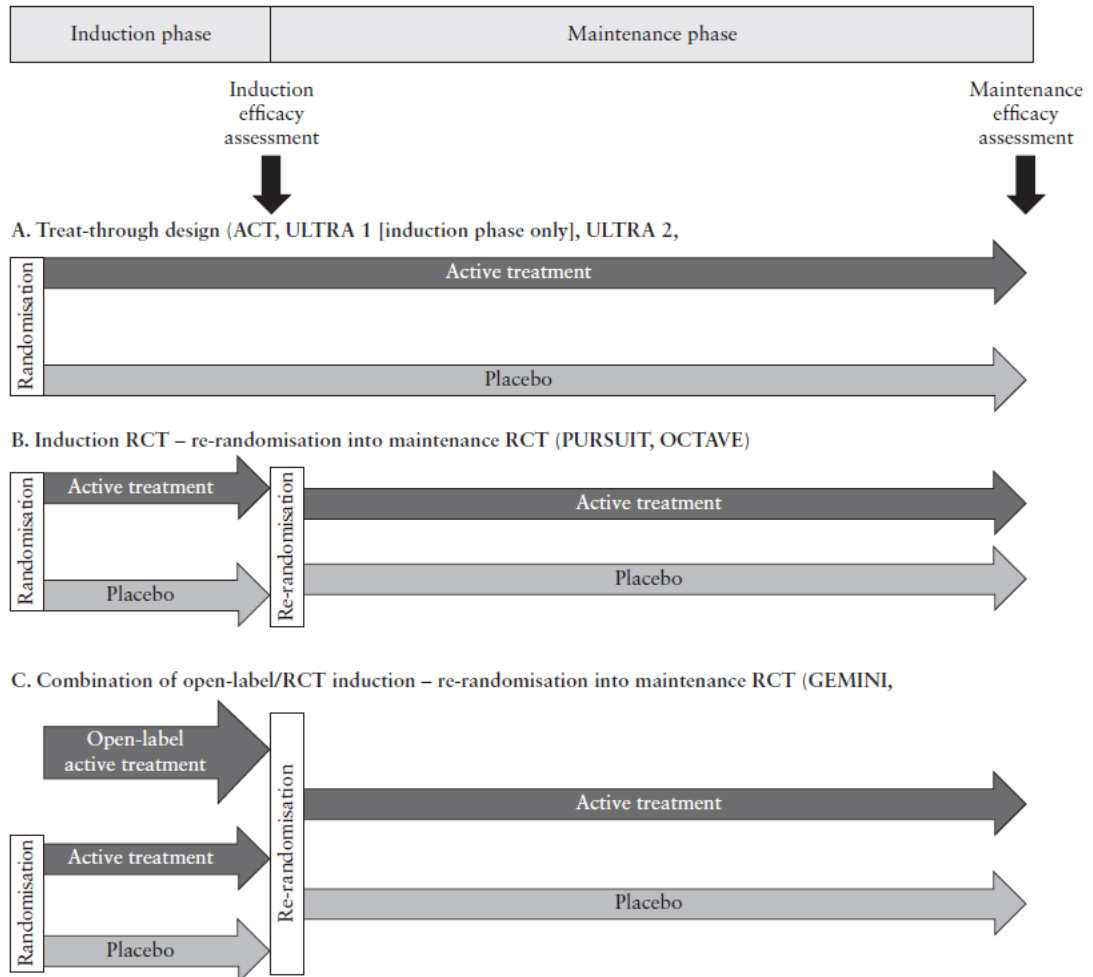


Figure 1. Different approaches to integration of induction and maintenance phases. [A] Treat-through design. [B] Integrated induction and maintenance RCTs. [C] Combination of open-label and RCT induction followed by maintenance RCT. RCT, randomised controlled trial.

Bibliografia

- ¹ Mark A Peppercorn, MD. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. . UpToDate® 2018. Disponible a: <http://www.uptodate.com>. Consultat juny de 2019.
- ² Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649-670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- ³ European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2018. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf Data consulta, juny 2019.
- ⁴ Cristina Saro Gismera; Cuál es la Epidemiología de la Colitis Ulcerosa? Disponible a: <https://www.educainflamatoria.com/media/2.%20Epidemiolog%C3%ADa%20Colitis%20ulcerosa.pdf>.
- ⁵ Ardizzone S. Ulcerative Colitis. Orphanet encyclopedia.2003. Data consulta juny 2019. Disponible a: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-UC.pdf>.
- ⁶ Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. May 12 2007;369(9573):1641-1657.
- ⁷ Cottone M, Scimeca D, Mocciaro F, Civitavecchia G, Perricone G, Orlando A. Clinical course of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. Jul 2008;40 Suppl 2:S247-252.
- ⁸ Harbord, M., et al., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*, 2017. 11(7): p. 769-784.
- ⁹ Mark A Peppercorn, MD. Management of severe ulcerative colitis in adults. UpToDate® 2018. Disponible a: <http://www.uptodate.com>. Consultat juny de 2019.
- ¹⁰ Cohen, B.L. and D.B. Sachar, Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ*, 2017.357: p. j2505.
- ¹¹ Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011 Jun;60(6):780-7. doi: 10.1136/gut.2010.221127. Epub 2011 Jan 5.
- ¹² Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, Huang B, Pollack PF, Lazar A, Thakkar RB. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1700-9. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f2b7.
- ¹³ Sandborn WJ¹, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3.
- ¹⁴ Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, Van Assche G, Wolf D, et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately to severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jan;37(2):204-13. doi: 10.1111/apt.12145. Epub 2012 Nov 23.
- ¹⁵ Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous

golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. Epub 2013 Jun 2.

¹⁶ Sandborn WJ¹, Feagan BG², Marano C³, Zhang H³, Strauss R³ et al. PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):96-109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010. Epub 2013 Jun 14.

¹⁷ Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, Feagan BG, Strauss R. Long-term Benefit of Golimumab for Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the PURSUIT-Maintenance Extension. *J Crohns Colitis*. 2018 Jun 18.

¹⁸ Reinisch W¹, Gibson PR², Sandborn WJ³, Feagan BG⁴, Strauss R⁵, et al. Long-term Benefit of Golimumab for Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the PURSUIT-Maintenance Extension. *J Crohns Colitis*. 2018 Jun 18. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy079. [Epub ahead of print]

¹⁹ Rutgeerts P¹, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.

²⁰ Feagan BG¹, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr;102(4):794-802. Epub 2007 Feb 23.

²¹ Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.

²² Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):229-239.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.044. Epub 2016 Sep 14.

²³ Feagan BG, Patel H, Colombel JF, Rubin DT, James A. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jan;45(2):264-275. doi: 10.1111/apt.13852. Epub 2016 Nov 17.

²⁴ Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1215-1226.

²⁵ Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1723-1736.

²⁶ European Public Assessment Report (EPAR) de l'EMA de Humira® (adalimumab), Simponi® (golimumab), Entyvio®, (vedolizumab), Xeljanz® (tofacitinib). Disponibles a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

²⁷ 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 Jan;47(2):162-175. doi: 10.1111/apt.14422. Epub 2017 Dec 4.

²⁸ Philip G. et al. Early dose optimization of golimumab in nonresponders to induction treatment for ulcerative colitis is effective and supported by pharmacokinetic data. Anàlisi Post-Hoc del studio PURSUIT. *J Crohns Colitis*. 2019 Mar 7. pii: jjz052. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz052.

²⁹ Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Feb;47(4):454-465. doi: 10.1111/apt.14449. Epub 2017 Dec 4.

- ³⁰ 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 Jan;47(2):162-175. doi: 10.1111/apt.14422. Epub 2017 Dec 4.
- ³¹ European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2018. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf Data consulta, juny 2019.
- ³² Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019 Mar;114(3):384-413
- ³³ Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. Technology appraisal guidance [TA329]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329>. Data consulta, juny 2019.
- ³⁴ Adalimumab (Humira®) Pre-filled Pen, Pre-filled Syringe and Vial (No: 800/12). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1200/adalimumab_humira_non_submission_final_june_2012_for_web_site.pdf. Data consulta, juny 2019.
- ³⁵ Adalimumab (HUMIRA) Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0450_complete_Humira-Apr-19-16_e.pdf. Data consulta, juny 2019.
- ³⁶ Golimumab, 50mg and 100mg solution for injection (Simponi®) SMC No. (946/13). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1785/golimumab_simponi_final_august_2014_for_website.pdf. Data consulta, juny 2019.
- ³⁷ Golimumab (SIMPONI) Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0341_complete_Simponi_Mar-28-14.pdf Data consulta, juny 2019.
- ³⁸ Infliximab 100 mg powder for intravenous infusion (Remicade) (No. 374/07). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1839/infliximab__remicade__for_uc_non_submission_final_march_20_07_for_website.pdf. Data consulta, juny 2019.
- ³⁹ Infliximab (REMICADE) Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Remicade_Final_April_24_2009.pdf
- ⁴⁰ Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance [TA342]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342>. Data consulta, juny 2019.
- ⁴¹ Vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®) SMC No. (1045/15). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2471/vedolizumab_entyvio_final_april_2015_updated_060515_for_website.pdf. Data consulta, juny 2019.

⁴² Vedolizumab (ENTYVIO) Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0421_cdr_complete_Entyvio_Nov-2-15_e.pdf

⁴³ Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance [TA547]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547>. Data consulta, juny 2019.

⁴⁴ Tofacitinib 5mg, 10mg film-coated tablets (Xeljanz®) (SMC2122). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4133/tofacitinib-citrate-xeljanz-final-jan-2019-amended-060219-for-website.pdf> Data consulta, juny 2019.

⁴⁵ Tofacitinib (XELJANZ) Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). Disponible a: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0572-Xeljanz_UC-Mar-1-19.pdf Data consulta, juny 2019

⁴⁶ Sands BE, Cheifetz AS, Nduaka CI, Quirk D, Wang W et al. The Impact of Raising the Bar for Clinical Trials in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 14. pii: jjz038. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz038