

# **Ustekinumab i filgotinib per al tractament de la colitis ulcerosa en pacients adults**

## **Servei Català de la Salut**

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

Data: 28/04/2022

**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, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallof, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Mañà, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Natalia Borrueal (Unitat d'Atenció Crohn-Colitis de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes, Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Ingrid Gasó.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital del Mar: Patricia Diaz.

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. Ustekinumab i filgotinib per al tractament de la colitis ulcerosa en pacients adults: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: colitis ulcerosa, ustekinumab, filgotinib, anticòs monoclonal, anti IL-12, anti IL-23 inhibidor JAK.

**Alguns drets reservats**

©2022, 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

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 .....	6
2.1. Descripció del problema de salut .....	6
2.2. Tractament de la malaltia .....	6
3. Àrea descriptiva del medicament .....	7
3.1. Dades farmacocinètiques .....	9
4. Evidència disponible .....	10
5. Avaluació de l'eficàcia .....	10
5.1. Assaigs clínics .....	10
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis .....	24
6. Avaluació de la seguretat .....	25
6.1. Esdeveniments adversos .....	25
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions <sup>28</sup> .....	28
6.3. Pla de gestió de riscos .....	30
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	31
8. Àrea econòmica .....	34
8.1. Cost del tractament .....	34
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	36

## 1. Punts clau

- Ustekinumab és un anticòs monoclonal humanitzat anti IL -12 i IL-23 i filgotinib és un inhibidor competitiu i reversible de les janus quinases (JAK).
- Ustekinumab i filgotinib estan indicats en el tractament de pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa amb resposta inadequada, intolerància o contraindicacions a tractaments convencionals o a biològics.
- El finançament d'ustekinumab es restringeix a l'ús previ d'un fàrmac anti-TNF. Filgotinib està pendent de decisió sobre preu i finançament.
- Les dades d'eficàcia i seguretat d'ustekinumab provenen de dos estudis pivot fase III, aleatoritzats, multicèntrics, de doble cegament, controlats amb placebo i de superioritat: UNIFI-I d'inducció i de 16 setmanes de durada, i UNIFI-M de manteniment que va incloure pacients responsius en l'estudi d'inducció i que va tenir una durada de 44 setmanes (setmanes 8 a 52).
- Les dades d'eficàcia i seguretat de filgotinib provenen de dos estudis pivot fase III (SELECTION), aleatoritzats, multicèntrics, de doble cegament, controlats amb placebo i de superioritat, un estudi d'inducció de 10 setmanes de durada que va incloure dos tipus de poblacions (naïf a biològics i amb exposició prèvia a ells), i l'altre estudi de manteniment de 47 setmanes de durada (setmanes 11 a 58) que va incloure els pacients responsius en l'estudi d'inducció.
- La variable principal en els estudis pivot era la remissió clínica definida en els estudis d'ustekinumab com una puntuació Mayo  $\leq 2$  amb troballes endoscòpiques normals o amb eritema i/o friabilitat, sagnat rectal absent o amb traces, freqüència de deposicions lleugerament superior a l'habitual i avaluació normal per part del metge o malaltia lleu; i definida en els estudis de filgotinib com puntuació Mayo amb troballes endoscòpiques normals o amb eritema i/o friabilitat, sagnat rectal absent, freqüència de deposicions lleugerament superior a l'habitual. La remissió clínica es va avaluar a la setmana 8 i 44 en els estudis d'ustekinumab i a la setmana 10 i 58 en els estudis de filgotinib.
- En els estudis d'inducció i manteniment d'ustekinumab, aquest va mostrar superioritat enfront placebo en la variable principal amb un 15,3% dels pacients en remissió clínica respecte a un 5,3% en el grup placebo ( $p < 0,001$ ) en la inducció i un 38,4% (ustekinumab 90 mg cada 12 setmanes), 43,8% (ustekinumab 90 mg cada 8 setmanes) i 24% amb placebo ( $p < 0,01$  i  $p < 0,001$ , respectivament) en el manteniment.
- Els resultats d'eficàcia d'ustekinumab segons el perfil de fallada a biològics (naïf a biològics, fallada a  $\geq 1$  anti-TNF i fallada a anti-TNF i vedolizumab), van ser consistents amb els de la població global, tot i que de menor magnitud en pacients amb fallada a biològics amb l'excepció de la curació endoscòpica i la remissió clínica mantinguda en el manteniment amb la pauta d'ustekinumab cada 12 setmanes en pacients pretractats amb biològics que no va mostrar significança estadística respecte a placebo. Els pacients amb fallada a anti-TNF i vedolizumab en el manteniment no van mostrar benefici en cap de les variables, tot i que el baix nombre de pacients fa que no es puguin extreure conclusions formals
- En els estudis de filgotinib, tant en la inducció com en el manteniment, la dosi de filgotinib de 200mg al dia va mostrar superioritat enfront placebo en la variable principal amb un 26,1% dels pacients naïf en remissió clínica amb filgotinib 200mg enfront 15,3% amb placebo, i

11,5% dels pacients pretractats amb biològics enfront 4,2% amb placebo ( $p=0,0157$  i  $p=0,0103$ , respectivament) en la inducció. La remissió clínica en el manteniment va tenir lloc en el 37,2% dels pacients tractats amb filgotinib enfront l'11,2% dels pacients tractats amb placebo ( $p<0,0001$ ). L'eficàcia en el manteniment segons exposició a biològics es va avaluar per a la variable principal, observant-se un benefici major en pacients tractats amb filgotinib enfront placebo, tot i que el baix nombre de pacients fa que no es puguin extreure conclusions formals.

- No es disposa de comparacions directes entre els dos fàrmacs ni amb la resta de tractaments autoritzats amb la mateixa indicació.
- Es va observar una millora clínicament rellevant en la qualitat de vida avaluada mitjançant el qüestionari específic per a malaltia inflamatòria intestinal (IBDQ) amb ustekinumab en la inducció i amb filgotinib 200mg i placebo en la inducció. No es va observar millora clínicament rellevant en la qualitat de vida amb ustekinumab ni amb filgotinib en el manteniment.
- El perfil de seguretat d'ustekinumab es caracteritza principalment per les infeccions de tracte respiratori superior, les alteracions gastrointestinals, la nasofaringitis i la cefalea.
- El perfil de seguretat de filgotinib es caracteritza principalment per les infeccions de tracte respiratori superior, infeccions de tracte urinari, nasofaringitis, i en estudis amb animals, efectes negatius sobre la fertilitat masculina amb disminució de la fertilitat, alteració de l'espermatoògens i efectes histopatològics en òrgans reproductors masculins.

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

La colitis ulcerosa (CU) és una malaltia inflamatòria intestinal (MII) crònica i recidivant que afecta a la mucosa del còlon i el recte. L'etiologia exacta encara és desconeguda, però es creu que hi influeixen una combinació de factors genètics, resposta immunitària desregulada i factors ambientals. La inflamació de la mucosa colònica és responsable de la simptomatologia, el curs de la malaltia i les complicacions.<sup>1,2</sup>

La inflamació de la mucosa pot presentar diferents graus d'extensió i gravetat (proctitis, colitis esquerra o distal, i colitis extensa o pancolitis).<sup>3</sup> Els principals símptomes de la CU inclouen sagnat rectal, diarrea, dolor abdominal, urgència, incontinència fecal, tenesme rectal i fatiga. El curs de la malaltia es caracteritza per exacerbacions de l'activitat inflamatòria en forma de brots que s'alternen amb períodes de remissió. Tanmateix, poden aparèixer manifestacions extraintestinals: colangitis esclerosant primària, manifestacions oculars, dermatològiques i articulars. Els pacients amb CU presenten un major risc de desenvolupar càncer colorectal.<sup>4</sup>

L'activitat de la malaltia s'estratifica en lleu, moderada i 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.<sup>2</sup>

La incidència de la CU és molt variable i afecta per igual a ambdós sexes. Pot aparèixer a qualsevol edat però presenta un pic d'incidència entre els 15 i 25 anys.<sup>5</sup> 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 països del sud i de l'est durant els darrers anys. La taxa de incidència i prevalença estimada a Espanya és de 5,7 i 88,7 casos per 100.000 habitants, respectivament.<sup>6</sup>

### 2.2. Tractament de la malaltia

No hi ha un tractament curatiu de la colitis ulcerosa. 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 hospitalitzacions i necessitat de cirurgia, limitar l'exposició a corticoides i millorar la qualitat de vida dels pacients.<sup>2,4</sup>

Existeixen diversos tractaments per a la colitis ulcerosa. L'elecció de 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.<sup>2</sup>

Per a induir la remissió en la malaltia lleu, els 5-aminosalicilats són d'elecció i en cas de manca de resposta s'utilitzaran corticoides. En el cas de la malaltia moderada-greu, fins ara, es fan servir corticoides, ciclosporina com a tractament de rescat en cas de brots corticorresistents i anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab). Com a alternatives de tractament en línies posteriors es disposa de fàrmacs anti-integrines (vedolizumab) i d'inhibidors de JAK-cinases (tofacitinib). Per al

manteniment de la remissió, fins ara, s'utilitzen 5-aminosalicilats orals i tòpics, tiopurines (azatioprina, 6-mercaptopurina), anti-TNF, vedolizumab i tofacitinib. En els pacients en que s'hagi utilitzat un biològic per a la inducció de la remissió s'utilitzarà el mateix biològic en el manteniment de la remissió.<sup>7,8</sup> Un terç dels pacients no responen a tractaments amb biològics, i un 30-50% dels que inicialment responen presentaran pèrdua de resposta<sup>9</sup>, pel que pot ser necessari un esquema d'intensificació o el canvi de biològic.

En el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF), s'ha avaluat l'ús d'adalimumab, golimumab, infliximab, vedolizumab i tofacitinib per al tractament de la colitis ulcerosa activa de moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància o contraindicacions al tractament convencional.<sup>2</sup> Recentment, ustekinumab (anti IL-12 i IL-23) i filgotinib (inhibidor de JAK-cinasa) han rebut l'autorització per a la mateixa indicació.<sup>10,11</sup>

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'ustekinumab (Stelara®) i filgotinib (Jyseleca®)

<b>Principi actiu</b> <sup>10,11</sup>	Ustekinumab	Filgotinib
<b>Nom comercial</b> <sup>10,11</sup>	Stelara®	Jyseleca®
<b>Laboratori</b> <sup>10,11</sup>	Janssen-Cilag International N.V.	Galapagos NV
<b>Presentacions</b> <sup>10,11</sup>	130mg concentrat per a solució per a perfusió (vial) 90mg solució injectable en xeringa precarregada 45mg solució injectable en xeringa precarregada 45mg solució injectable (vial)	Comprimits recoberts amb pel·lícula, 100 mg i 200 mg.
<b>Excipients de declaració obligatòria</b> <sup>10,11</sup>	Sacarosa	Lactosa
<b>Codi ATC</b> <sup>10,11</sup>	L04AC05	L04AA45
<b>Procediment d'autorització</b> <sup>12</sup>	Centralitzat	Centralitzat Seguiment addicional ▼
<b>Condicions de dispensació</b> <sup>13</sup>	Hospitalària	Diagnòstic hospitalari
<b>Indicació avaluada i data d'autorització</b>	EMA (03/09/2019) <sup>14</sup> : tractament de pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa que no hagin respost, siguin intolerants o presentin contraindicacions a tractaments convencionals o a biològics. FDA (10/2019) <sup>15</sup> : tractament de pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa	EMA (12/11/2021) <sup>9</sup> : tractament de pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa amb resposta inadequada, pèrdua de resposta o intolerància a tractaments convencionals o a biològics. FDA: no autoritzat.
<b>Situació de finançament</b> <sup>16</sup>	Restringida per al tractament de pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa que no hagin respost, siguin intolerants o presentin contraindicacions a tractaments convencionals i a un <b>fàrmac biològic anti-TNF</b> alfa o quan presentin contraindicacions mèdiques a ambdós tractaments.	Pendent
<b>Altres indicacions</b> <sup>10,11</sup>	Malaltia de Crohn Psoriasis en plaques	Artritis reumatoide

	Psoriasis pediàtrica en plaques Artritis psoriàsica	
<b>Mecanisme d'acció</b> <sup>10,11</sup>	Anticòs monoclonal humanitzat anti IL-12 i IL-23, les alteracions en la regulació de les quals s'han associat amb malalties de mediació immunitària, com la psoriasis, l'artritis psoriàsica, la malaltia de Crohn i la colitis ulcerosa.	Filgotinib és un inhibidor competitiu i reversible de les janus quinases (JAK). La JAK1 és important en la mediació de senyals de citokines inflamatòries, la JAK2 en la mielopoiesi i la JAK3 en la homeòstasi immunològica i la limfopoiesi. Filgotinib impedeix la fosforilació i l'activació dels STATs, que són transductors de senyals i activadors de la transcripció que modulen l'activitat intracel·lular, inclosa l'expressió gènica. En assajos cel·lulars amb humans, filgotinib mostra una inhibició preferent de la senyalització mediada per JAK1/JAK3 posterior dels receptors de citokines heterodimèriques per la IL-2, IL-4 i IL-15, mediada per JAK1/2 per la IL-6 i mediada per JAK1/TYK2 per interferons de tipus I, amb una selectivitat funcional als receptors de citokines que senyalitzen a través de parells de JAK2 o JAK2/TYK2.
<b>Posologia i forma d'administració</b> <sup>10,11</sup>	Inducció: 6mg/kg iv aproximadament (PC≤55kg: 260 mg, 56-85kg 390 mg > 85kg 520 mg)  Manteniment: 90mg/12S sc a partir de la S8, o dosi intensificada cada 8S en cas de resposta inadequada a la pauta cada 12S	200 mg un cop al dia per via oral, amb aliments o sense.  Abans d'iniciar el tractament i durant el seguiment cal valorar el recompte absolut de neutròfils i de limfòcits, el valor d'hemoglobina i els paràmetres lipídics.
<b>Poblacions especials</b> <sup>10,11</sup>	<u>Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys):</u> administrar amb precaució <u>Insuficiència renal o hepàtica:</u> no hi ha dades en aquestes poblacions i no es poden fer recomanacions posològiques <u>Població pediàtrica:</u> no s'ha establert l'eficàcia i la seguretat en pacients amb psoriasis menors de 6 anys ni en pacients amb artritis psoriàsica menors de 18 anys.	<u>Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys):</u> l'experiència clínica és limitada. No es recomana en pacients amb 75 anys d'edat o més ja que no hi ha dades en aquesta població. <u>Insuficiència renal:</u> no es requereix ajust de dosi en pacients amb IR lleu (aclarament de creatinina [ClCr] ≥ 60 ml/min). La dosi recomanada en pacients amb IR moderada o greu (ClCr ≥ 15 i < 60 ml/min) és de 100 mg un cop al dia. No s'ha estudiat en pacients amb IR terminal (ClCr < 15 ml/min) i, per tant, no es recomana el seu ús en aquests pacients <u>Insuficiència hepàtica:</u> no es requereix ajust de dosi en pacients amb IH lleu o moderada (Child-Pugh A o B). No s'ha estudiat en pacients amb IH greu (Child-Pugh C) i, per tant, no es recomana el seu ús en aquests pacients <u>Població pediàtrica:</u> no s'ha establert la seguretat i l'eficàcia de filgotinib en



		menors de 18 anys. No es disposa de dades
<b>Fertilitat, embaràs i lactància</b> <sup>10,11</sup>	<p><u>Dones en edat fèrtil</u>: s'han de fer servir mètodes anticonceptius durant el tractament i almenys 15 setmanes després de finalitzar-lo</p> <p><u>Embaràs</u>: és preferible evitar el seu ús</p> <p><u>Lactància</u>: la decisió d'interrompre la lactància durant el tractament i fins 15 setmanes després o de suspendre el tractament s'ha d'adoptar tenint en compte els efectes beneficiosos de la lactància materna per a l'infant i els beneficis del tractament per a la dona</p> <p><u>Fertilitat</u>: no s'ha avaluat l'efecte d'ustekinumab sobre la fertilitat en humans</p>	<p><u>Dones en edat fèrtil</u>: s'han de fer servir mètodes anticonceptius durant el tractament i almenys 1 setmana després de finalitzar-lo</p> <p><u>Embaràs</u>: contraindicat</p> <p><u>Lactància</u>: es desconeix si filgotinib s'excreta en llet materna. No es pot excloure el risc en nounats i nens, per tant, no s'ha d'utilitzar durant la lactància</p> <p><u>Fertilitat</u>: en estudis animals s'ha observat una disminució de la fertilitat, un deteriorament de l'espermatogènesi i efectes histopatològics en els òrgans reproductors masculins. Els estudis en animals no van mostrar efectes en la fertilitat femenina.</p>

CICr: aclariment de creatinina; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; iv: intravenosa; JAK: janus cinasa; PC: pes corporal; S: setmanes; sc: subcutània;

### 3.1. Dades farmacocinètiques

Taula 2. Dades farmacocinètiques<sup>10,11</sup>

	Ustekinumab	Filgotinib
<b>Absorció</b>	Després d'una sola administració subcutània de 90mg, la mediana de temps fins a assolir la concentració plasmàtica màxima (C <sub>màx</sub> ) va ser de 8,5 dies. Es va calcular que la biodisponibilitat absoluta després d'una única administració subcutània va ser del 57,2% en pacients amb psoriasis.	Després de l'administració oral, filgotinib s'absorbeix ràpidament. La mediana de la concentració plasmàtica màxima (C <sub>màx</sub> ) s'observa entre les dues i tres hores després de la dosificació múltiple. En el cas del seu metabòlit primari (GS-829845), aquesta s'observa després de 5 hores. Les exposicions de filgotinib i GS-829845 són proporcionals a la dosi dins del rang de dosi terapèutic. No s'observen diferències clínicament rellevants en les exposicions quan s'administra filgotinib amb aliments amb alt o baix contingut en greix en comparació amb l'estat en dejú.
<b>Distribució</b>	La mediana del volum de distribució després d'una única administració endovenosa d'ustekinumab a pacients amb psoriasis va ser de 57 a 83 ml/kg.	Filgotinib i GS-829845 s'uneixen en un baix percentatge a proteïnes plasmàtiques (55-59% i 39-44%, respectivament). Tant filgotinib com GS-829845 són substrats del transportador de la glicoproteïna P (Gp-P).
<b>Metabolisme</b>	Es desconeix la via metabòlica exacte d'ustekinumab.	Filgotinib es metabolitza principalment per la CES1 i CES2, que formen GS-829845, un metabòlit circulant actiu que és aproximadament 10 vegades menys potent que filgotinib.
<b>Eliminació</b>	La semivida mediana d'ustekinumab va ser d'aproximadament 3 setmanes en pacients amb psoriasis, artritis psoriàsica, malaltia de Crohn o colitis ulcerosa. L'anàlisi farmacocinètica poblacional va mostrar una tendència cap a un augment de l'aclariment d'ustekinumab en els pacients amb anticossos positius contra ustekinumab.	Aproximadament el 87% s'elimina en orina i el 15% en femta. La semivida mitjana terminal de filgotinib i GS-829845 és d'aproximadament 7 i 19 hores, respectivament.

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de

les característiques d'aquest fàrmac.

#### 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a principis de març de 2022.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'ustekinumab i filgotinib per al tractament de la colitis ulcerosa prové de 2 estudis pivot fase III d'inducció, 2 estudis pivot fase III de manteniment i 1 estudi d'extensió.

Estudis pivot:

- **Ustekinumab:**
  - **UNIFI/CNTO1275UCO3001 (NCT02407236):** assaig clínic aleatoritzat, de fase III, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, de grups paral·lels i de superioritat, que va incloure pacients adults amb CU de moderada a greu activa amb una fase d'inducció de màxim 16 setmanes (UNIFI-I) seguida d'una fase de manteniment de 44 setmanes de tractament (UNIFI-M).
- **Filgotinib:**
  - **SELECTION/GS-US-418-3898 (NCT02914522):** assaig clínic aleatoritzat, de fase IIb/III, doble cegament, controlat amb placebo, de dues cohorts i de superioritat, que va incloure pacients adults amb CU de moderada a greu activa amb una fase d'inducció d'11 setmanes (SELECTION-inducció) seguida d'una fase de manteniment fins a les 58 setmanes de tractament (SELECTION-manteniment).

Estudi d'extensió:

- **Estudi d'extensió d'UNIFI<sup>17,18</sup>:** va incloure 399 responsius a ustekinumab endovenós en la inducció amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i la seguretat a llarg termini.
- **Estudi d'extensió SELECTION LTE (NCT02914535):** estudi en curs no aleatoritzat amb l'objectiu d'avaluar la seguretat de filgotinib a llarg plaç.

Es disposa també de 2 revisions sistemàtiques que comparen l'eficàcia dels tractaments disponibles per a la colitis ulcerosa de moderada a greu. <sup>1,19</sup>

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi/dels estudis.

#### 5. Avaluació de l'eficàcia

##### 5.1. Assaigs clínics

## Característiques principals dels assaigs

Taula 3. Característiques dels assaigs clínics d'ustekinumab per al tractament de la colitis ulcerosa<sup>4,20</sup>

Estudi	Disseny	Població			Grup(s) intervenció	Grup(s) control	Variables avaluades en l'informe	
		N pacients aleatoritzats	Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió			Principal	Secundàries
CNTO1275 UCO3001 (UNIFI-I)	<p>Fase III, aleatoritzat 1:1:1, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, de grups paral·lels i de superioritat</p> <p><u>Fase inducció:</u> S0-16*</p> <p>Criteris d'estratificació: fallada a biològic (sí/no) i regió geogràfica d'origen.</p> <p>Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de 5-ASAs, 6-MP, AZA i MTX en la inducció i manteniment. Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de GC durant la inducció, amb reduccions de dosi quan els pacients entraven en el manteniment.</p>	961	<p>Adults amb CU de moderada a greu activa<sup>a</sup></p> <p>Manca de resposta o intolerància a <math>\geq 1</math> anti-TNF alfa o vedolizumab<sup>b</sup></p> <p>Pacients naïf a biològics i pacients en tractament amb biològics sense manca de resposta o intolerància però amb manca de resposta o intolerància a <math>\geq 1</math> tractament convencional (GC, AZA, 6-MP)</p>	<p>Pacients amb tractament previ amb anti-IL-12 o anti-IL-23, pacients amb colectomia imminent o condicions gastrointestinals que puguin requerir cirurgia o que puguin confondre l'avaluació de l'activitat de la malaltia, càncer i infeccions actives (incluïda tuberculosi).</p>	<p>Ustekinumab 130mg iv (dosi única) S0 (n=320)</p> <p>Ustekinumab <math>\approx 6</math>mg/kg iv<sup>c</sup> (dosi única) S0 (n=322)</p> <p>Si no resposta clínica avaluada a la S8 <math>\rightarrow</math> dosi addicional cega d'UST SC a la S8</p>	<p>Placebo iv (n=319) a la S0</p> <p>Si no resposta clínica avaluada a la S8 <math>\rightarrow</math> dosi addicional cega d'UST IV a la S8</p>	<p>Remissió clínica<sup>d</sup> S8 (ITT)</p>	<p>Variables secundàries ajustades per multiplicitat (ITT):</p> <p>Curació endoscòpica de la mucosa S8</p> <p>Resposta clínica S8</p> <p>IBDQ S8</p> <p>Curació histo-endoscòpica de la mucosa S8</p> <p>Variable secundària no ajustada per multiplicitat:</p> <p>Remissió simptomàtica S8</p>
CNTO1275 UCO3001 (UNIFI-M)	<p>Fase III, parcialment aleatoritzat 1:1:1, multicèntric, doble cegament, controlat amb placebo, de grups paral·lels</p> <p><u>Fase manteniment:</u> S8-52*</p> <p>Criteris d'estratificació: tractament en la inducció (UST 130mg/UST <math>\approx 6</math>mg/kg/ PBO seguit</p>	523	<p>Pacients amb resposta clínica a la S8 o S16 de l'estudi d'inducció (UNIFI-I)</p>		<p>Ustekinumab 90mg sc q12w (n=172)</p> <p>Ustekinumab 90mg sc q8w (n=176)</p>	<p>Placebo sc (n=175)</p>	<p>Remissió clínica<sup>d</sup> S44 (ITT)</p>	<p>Variables secundàries principals ajustades (ITT):</p> <p>Resposta clínica mantinguda fins la S44</p> <p>Curació endoscòpica de la mucosa S44</p> <p>Remissió clínica lliure de GC S44</p> <p>Remissió clínica mantinguda fins la S44</p>

	<p>d'UST ≈6mg/kg), remissió clínica a l'inici del manteniment (sí/no) i corticoteràpia oral (sí/no).</p> <p>Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de 5-ASAs, 6-MP, AZA i MTX en la inducció i manteniment. Per a pacients en tractament amb GC l'investigador havia d'iniciar la reducció de dosi en el moment d'iniciar la fase de manteniment.</p>								
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

5-ASAs: 5-aminosalicilats; 6-MP: 6-mercaptipurina; AZA: azatioprina; CU: colitis ulcerosa; GC: glucocorticoides; iv: intravenosa; IS: immunosupressor; ITT: intenció de tractar; MTX: metotrexat; PBO: placebo; q12w: cada 12 setmanes; q8w: cada 8 setmanes; S: setmana; sc: subcutània; TNF: factor de necrosi tumoral; UST: ustekinumab

<sup>a</sup> Colitis ulcerosa activa, definida per una puntuació en l'escala Mayo Clinic de 6 a 12, amb una subpuntuació endoscòpica ≥2 i diagnosticada com a mínim tres mesos abans de l'aleatorització

<sup>b</sup> El tractament amb anti-TNF s'havia d'haver aturat com a mínim 8 setmanes abans d'entrar a l'estudi i vedolizumab com a mínim 4 mesos abans d'entrar a l'estudi.

<sup>c</sup> Pes corporal ≤ 55kg 260 mg; 56- 85 kg 390 mg i >85kg 520 mg

<sup>d</sup> Remissió clínica definida per una puntuació Mayo ≤2 i subpuntuacions individuals ≤1 (rang 0-3). Puntuació Mayo<sup>21</sup>: rang 0-12 (major 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 de deposicions (2), només sang (3)
- Troballes endoscòpiques. 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)

\*En l'estudi d'inducció els pacients es van aleatoritzar 1:1:1 a rebre a la setmana 0 una dosi única d'ustekinumab 130mg, ustekinumab 6mg/kg, o placebo i a la setmana 8 es va avaluar la resposta clínica. Els pacients que no mostraven resposta a la setmana 8 van rebre una dosi adicional d'ustekinumab 90mg subcutani (per als pacients que havien rebut ustekinumab a la setmana 0) i d'ustekinumab 6mg/kg intravenós (per als pacients que havien rebut placebo a la setmana 0) i es va avaluar la resposta a la setmana 16. Els pacients que van mostrar resposta clínica a la setmana 8 o a la setmana 16 van entrar a l'estudi de manteniment (n=783). Aquells pacients que no es van incloure a l'estudi de manteniment es van seguir fins a aproximadament la setmana 20 després de la última administració del fàrmac d'estudi per avaluar la seguretat.

En l'estudi de manteniment els pacients amb resposta a ustekinumab administrat en la setmana 0 i els pacients sense resposta a placebo a la setmana 0 però que sí van respondre amb ustekinumab administrat a la setmana 8 van formar part de la població primària (n=523) i es van aleatoritzar 1:1:1 a rebre ustekinumab 90mg subcutani cada 12 setmanes, ustekinumab 90mg cada 8 setmanes o placebo. Per altra banda, els pacients que no van mostrar resposta amb ustekinumab a la setmana 0 però que sí van mostrar resposta amb ustekinumab administrat a la setmana 8 (responsius tardans) i els pacients amb resposta a placebo administrat a la setmana 0 van formar part de la població no aleatoritzada (n=260).

Taula 4. Característiques dels assaigs clínics de filgotinib per al tractament de la colitis ulcerosa<sup>9,22</sup>

Estudi	Disseny	Població			Grup(s) intervenció	Grup(s) control	Variables avaluades en l'informe	
		N pacients aleatoritzats	Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió			Principal	Secundàries
GS-US-418-3898 (SELECTI ON-inducció)	Fase IIb/III, cegament doble, controlat amb placebo, multicèntric Cohort A: aleatorització 2:2:1 <sup>a</sup> Cohort B: aleatorització 2:2:1 <sup>a</sup> S0-11 Es va permetre tractament concomitant amb dosis estables de 5-ASAs, 6-MP, AZA, MTX i GC <sup>b</sup> Criteris d'estratificació: ús concomitant de GC el dia 1 (Sí/No) ús concomitant de 6-MP, AZA o MTX el dia 1 (Sí/No) Només per a cohort B: exposició a biològics (1>1)	Cohort A (naïf a biològics): 659  Cohort B (pretractats amb biològics): 689	Adults fins a 75 anys amb CU de moderada a greu activa <sup>c</sup> amb resposta inadequada, pèrdua de resposta o intolerància a tractaments previs Cohort A: naïf a biològics (anti-TNF i vedolizumab) Cohort B: pretractats amb biològics	Cohort B: tractament amb anti-TNF o vedolizumab en les 8 setmanes prèvies a l'aleatorització Cohort A i B: tractament previ amb iJAK	Cohort A: filgotinib 200mg QD (n=245) o filgotinib 100mg QD (n=277)  Cohort B: 200mg QD (n=262) o filgotinib 100mg QD (n=285)	Cohort A: placebo QD (n=137)  Cohort B: placebo QD (n=142)	Variable principal (ITTm): Remissió clínica <sup>d</sup> S10	Variables secundàries principals ajustades (ITTm): Remissió puntuació Mayo S10 Remissió endoscòpica S10 Remissió histològica S10 Remissió puntuació Mayo (definició alternativa) S10  Variable secundària exploratòria: IBDQ S10
GS-US-418-3898 (SELECTI ON-manteniment)	Fase IIb/III, cegament doble, controlat amb placebo, multicèntric S11-58 Per a pacients en tractament amb GC l'investigador havia d'iniciar la reducció de dosi a partir de la S14 Criteris d'estratificació: Participació en cohort A o B Ús concomitant de GC el dia 1 (Sí/No) Ús concomitant de 6-MP, AZA o MTX el dia 1	571 Els pacients que havien rebut filgotinib en la inducció i presentaven resposta es van aleatoritzar 2:1 a filgotinib (mateixa dosi que havien rebut en la inducció) o a placebo. Els pacients que van rebre	Pacients amb remissió clínica o remissió en la puntuació Mayo a la S10 de l'estudi d'inducció Naïf a biològics i pretractats amb biològics		Filgotinib 200mg QD (n=199) o 100mg QD (n=172)	Placebo de filgotinib 200mg QD (n=98) o de filgotinib 100mg QD (n=89)	Variable principal (ITTm): Remissió clínica <sup>d</sup> S58	Variables secundàries ajustades (ITTm): Remissió clínica lliure de GC en els últims 6 mesos S58 Remissió clínica mantinguda S58 Remissió puntuació Mayo S58 Remissió endoscòpica S58 Remissió histològica S58 Remissió puntuació Mayo

	(Sí/No)	placebo en la inducció i presentaven resposta es van aleatoritzar a placebo i no van formar part de la població ITTm.						(definició alternativa) S58 Variable secundària exploratòria: IBDQ S58
--	---------	---	--	--	--	--	--	--

5-ASAs: 5-aminosalicilats; 6-MP: 6-mercaptopurina; AZA: azatioprina; CU: colitis ulcerosa; GC: glucocorticoides; iJAK: inhibidor de la janus cinasa; IS: immunosupressor; ITT: intenció de tractar; ITTm: intenció de tractar modificat; MTX: metotrexat; PBO: placebo; QD: un cop al dia; S: setmana; TNF: factor de necrosi tumoral; UST: ustekinumab

<sup>a</sup> Els pacients homes d'Estats Units i Korea sense fallada a anti-TNF ni a vedolizumab es van aleatoritzar 2:1 a rebre filgotinib 100mg o placebo.

<sup>b</sup> Prednisona a dosis estables  $\leq 30$  mg/dia o budesonida a dosis estables de  $\leq 9$  mg/dia.

<sup>c</sup> Colitis ulcerosa activa, definida per una puntuació en l'escala Mayo Clinic de 6 a 12, Colitis ulcerosa activa, definida per una puntuació en l'escala Mayo Clinic de 6 a 12, amb una subpuntuació endoscòpica  $\geq 2$ , subpuntuació hemorràgia rectal  $\geq 1$ , subpuntuació freqüència de deposicions  $\geq 1$  subpuntuació avaluació global per part del metge  $\geq 2$  i diagnosticada com a mínim tres mesos abans de l'aleatorització i diagnosticada com a mínim sis mesos abans de l'aleatorització.

<sup>d</sup> Remissió clínica definida per una puntuació Mayo (EBS): subpuntuació endoscòpica  $\leq 1$ , subpuntuació hemorràgia rectal 0, disminució en  $\geq 1$  punt en la subpuntuació freqüència de deposicions i amb una subpuntuació  $\leq 1$ .

## Variables utilitzades als assaigs

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs clínics pivot d'ustekinumab.<sup>4</sup>

Variable	Descripció
<b>Variable Primària</b>	
Remissió clínica (inducció i manteniment)	<p>Puntuació Mayo <math>\leq 2</math> i subpuntuacions individuals <math>\leq 1</math> (rang 0-3).</p> <p>Puntuació Mayo: rang 0-12 (major a major gravetat). Valoració global del Mayo Score. CU Lleu 3-5, CU moderada 6-10, CU greu <math>&gt;10</math>. Inclou 4 subpuntuacions cadascuna amb un rang de 0-3.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Freqüència de deposicions. Normal pel pacient (0), 1-2 més que habitualment (1), 3-4 més que habitualment (2), <math>\geq 5</math> més que habitualment (3)</li> <li>- Hemorràgia rectal. No (0), traces de sang (1), sang evident en la majoria de deposicions (2), només sang (3)</li> <li>- Troballes endoscòpiques. Normal (0), Eritema i/o lleu friabilitat (1), eritema marcat i/o friabilitat evident (2), hemorràgia espontània (3)</li> <li>- Avaluació global per part del metge. Normal (0), malaltia lleu (1), malaltia moderada (2), malaltia greu (3)</li> </ul>
<b>Variables secundàries</b>	
Curació endoscòpica de la mucosa (inducció i manteniment)	Puntuació Mayo: subpuntuació endoscòpica $\leq 1$ .
Resposta clínica (inducció)	Disminució de la puntuació Mayo $\geq 3$ punts i $\geq 30\%$ respecte el basal i una disminució en la subpuntuació de sagnat rectal $\geq 1$ (o puntuació absoluta de sagnat rectal de 0 o 1)
Resposta clínica mantinguda (manteniment)	Resposta clínica fins a la setmana 44 del manteniment
Remissió clínica lliure de GC (manteniment)	Remissió clínica a la S44 sense tractament concomitant amb GC.
Remissió clínica mantinguda (manteniment)	Remissió clínica fins a la setmana 44 del manteniment
Curació histo-endoscòpica de la mucosa (inducció)	Variable combinada que inclou la curació endoscòpica i la curació histològica (infiltració de neutròfils en $<5\%$ de les criptes, no destrucció de les criptes i no erosions, ulceracions o granulació de teixit)
Remissió simptomàtica* (inducció)	Puntuació Mayo: subpuntuació freqüència de deposicions $\leq 1$ i subpuntuació sagnat rectal de 0
<b>Qualitat de vida</b>	
IBDQ <sup>23</sup> (inducció i manteniment)	<p>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).</p> <p><b>Rang:</b> 32 (pitjor qualitat de vida)-224 (qualitat de vida perfecta).</p> <p><b>Millora clínicament significativa:</b> increment de 16 punts respecte el basal.</p>

GC: glucocorticoides; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*

\*Variable secundària no ajustada per multiplicat.

UNIFI-I: les variables primària i secundàries es testaven de forma jerarquitzada. En cas que la variable principal de remissió clínica no mostrés significació (p de significació  $<0,05$ ), la resta de variables secundàries principals es consideraven no significants. Així mateix, les variables secundàries es van testar de forma jerarquitzada en el següent ordre: curació endoscòpica de la mucosa, resposta clínica, canvis en l'IBDQ i curació histo-endoscòpica de la mucosa. De manera que només es considerava significat una variable en cas que totes les anteriors mostressin significació.

UNIFI-M: les 4 variables secundàries principals es testaven de forma jerarquitzada. L'ordre era el següent: resposta clínica mantinguda, curació endoscòpica, remissió clínica lliure de GC i remissió clínica mantinguda. Només es considerava significat una variable en cas que totes les anteriors mostressin significació (p de significació  $<0,05$ ).



Taula 6. Variables utilitzades als assaigs clínics pivot de filgotinib<sup>9</sup>

Variable	Descripció
<b>Variable Primària</b>	
Remissió clínica (inducció i manteniment)	Puntuació Mayo (EBS): subpuntuació endoscòpica ≤1, subpuntuació hemorràgia rectal 0, disminució en ≥1 punt en la subpuntuació freqüència de deposicions i amb una subpuntuació ≤1
<b>Variàbles secundàries</b>	
Remissió puntuació Mayo (inducció i manteniment)	Puntuació Mayo ≤2 i subpuntuacions individuals ≤1 (rang 0-3). Puntuació Mayo: rang 0-12 (major a major gravetat). Valoració global de la puntuació Mayo <sup>21</sup> . 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 de deposicions (2), només sang (3) - Troballes endoscòpiques. 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)
Remissió endoscòpica (inducció i manteniment)	Puntuació Mayo: subpuntuació endoscòpica de 0 (troballes endoscòpiques dins de la normalitat)
Remissió histològica (inducció i manteniment)	Basada en l' Escala de Geboes: infiltració inflamatòria crònica en lamina pròpia absent o amb lleugerament augmentada, absència de neutròfils en lamina pròpia o epitel·li, no erosions, ulceracions o granulació de teixit. <sup>24</sup>
Remissió puntuació Mayo (definició alternativa) (inducció i manteniment)	Puntuació Mayo ≤1 amb: subpuntuació endoscòpica ≤1, subpuntuació hemorràgia rectal de 0, subpuntuació freqüència de deposicions de 0, subpuntuació avaluació global per part del metge de 0
Remissió clínica lliure de GC en els últims 6 mesos (manteniment)	Remissió clínica (puntuació Mayo EBS) sense ús de GC en els 6 mesos anteriors a la S58 en els pacients que rebien GC a l'inici del manteniment
Remissió clínica mantinguda (manteniment)	Remissió clínica a la S10 i a la S58
<b>Qualitat de vida</b>	
IBDQ <sup>23</sup> (inducció i manteniment)	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)-224 (qualitat de vida perfecta). <u>Millora clínicament significativa:</u> increment de 16 punts respecte el basal.
SF-36 (inducció i manteniment)	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. Rang:0-100 (major puntuació indica millor qualitat de vida) <u>Millora clínicament significativa:</u> increment de 5 punts respecte el basal

EBS: subpuntuació endoscòpica, d'hemorràgia rectal i de freqüència de deposicions; GC: glucocorticoides

SELECTION (inducció i manteniment): les variables primàries i secundàries principals es testaven de forma jerarquitzada per a cada dosi. En cas que la variable principal de remissió clínica no mostrés significació (p de significació <0,02499 en l'estudi d'inducció, <0,025 en l'estudi de manteniment), la resta de variables secundàries principals es consideraven no significants. Així mateix, les variables secundàries principals es van testar de forma jerarquitzada en el següent ordre en l'estudi d'inducció: remissió puntuació Mayo, remissió endoscòpica, remissió histològica, remissió puntuació Mayo (variable alternativa); i en el següent ordre en l'estudi de manteniment: remissió clínica lliure de GC en els últims 6 mesos, remissió clínica mantinguda, remissió puntuació Mayo, remissió endoscòpica, remissió histològica, remissió puntuació Mayo (definició alternativa). Així doncs, només es considerava significativa una variable en cas que totes les anteriors mostressin significació.

### Característiques dels pacients inclosos

En l'estudi pivot d'inducció d'ustekinumab (UNIFI-I) es van estudiar dues dosis: 130mg i 6mg/kg. En aquest informe només es reflecteixen les característiques i els resultats dels pacients que van rebre la dosi autoritzada d'aproximadament 6mg/kg.



En els dos estudis pivot de filgotinib (SELECTION-inducció i SELECTION-manteniment) es van estudiar dues dosis: 100mg i 200mg. En aquest informe només es reflecteixen les característiques i els resultats dels pacients que van rebre la dosi autoritzada de filgotinib de 200mg.

**Taula 7. Característiques basals dels pacients inclosos en l'assaig clínic d'ustekinumab UNIFI-I.<sup>20</sup>**

	Ustekinumab ≈6 mg/kg (N=322)	PBO (N=319)
<b>Sexe masculí, n (%)</b>	195 (60,6)	197 (61,8)
<b>Edat (anys), mitjana (DE)</b>	41,7 (13,7)	41,2 (13,5)
<b>Pes (kg), mitjana (DE)</b>	73,0 (19,3)	72,9 (16,8)
<b>Durada de la malaltia (anys), mitjana (DE)</b>	8,2 (7,8)	8,0 (7,2)
<b>Puntuació escala Mayo, mitjana (DE)</b>	8,9 (1,5)	8,9 (1,6)
<b>Malaltia limitada a colon esquerre, n (%)</b>	168/320 (52,5)	167/316 (52,8)
<b>Calprotectina fecal (mg/kg), mediana (IQR)</b>	1506,5 (621,5-3192,5)	1224,0 (496,0-2224,0)
<b>Tractaments basals</b>		
Aminosalicilats, n (%)	238 (73,9)	207 (64,9)
Glucocorticoides sistèmics <sup>a</sup> , n (%)	168 (52,2)	157 (49,2)
Dosi diària equivalent a prednisona (mg/dia), mediana	20	20
Immunomoduladors <sup>b</sup> , n (%)	89 (27,6)	89 (27,9)
<b>Tractaments previs</b>		
Naïf a biològics, n (%)	147 (45,7)	151 (47,3)
Sense fallada a biològics <sup>c</sup> , n (%)	156 (48,4)	158 (49,5)
Amb fallada a biològics, n (%)	166 (51,6)	161 (50,5)
Fallada a ≥1 anti-TNF, n (%)	164 (50,9)	159 (49,8)
Fallada a anti-TNF i vedolizumab, n (%)	58 (18,0)	47 (14,7)

DE: desviació estàndar; IQR: rang interquartil·lic; PBO: placebo; TNF: factor de necrosi tumoral

<sup>a</sup>S'inclouen budesònida i dipropionat de beclometasona.

<sup>b</sup>S'inclouen azatioprina, mercaptopurina i metotrexat.

<sup>c</sup>S'inclouen pacients naïf a biològics

**Taula 8. Característiques basals dels pacients inclosos en l'assaig clínic d'ustekinumab UNIFI-M.<sup>20</sup>**

	Ustekinumab		PBO (N=175)
	90mg q12w (N=172)	90mg q8w (N=176)	
<b>Sexe masculí, n (%)</b>	96 (55,8)	94 (53,4)	107 (61,1)
<b>Edat (anys), mitjana (DE)</b>	40,7 (13,5)	39,5 (13,3)	42,0 (13,9)
<b>Pes (kg), mitjana (DE)</b>	73,3 (18,9)	72,0 (19,1)	71,7 (14,6)
<b>Durada de la malaltia (anys), mitjana (DE)</b>	8,6 (8,3)	8,1 (6,6)	7,5 (6,8)
<b>Puntuació escala Mayo, mitjana (DE)</b>	8,9 (1,58)	8,9 (1,55)	8,7 (1,52)
<b>Malaltia limitada a colon esquerre, n (%)</b>	92 (53,5)	95 (54,3)	89 (50,9)
<b>Calprotectina fecal (mg/kg), mediana (IQR)</b>	1258,0 (598,5-2594,5)	1510,0 (566,5-2868,5)	1487,0 (604,0-2625,0)
<b>Tractaments basals</b>			
Aminosalicilats, n (%)	134 (77,9)	112 (63,6)	124 (70,9)
Glucocorticoides sistèmics <sup>a</sup> , n (%)	83 (48,3)	95 (54,0)	95 (54,3)
Dosi diària equivalent a prednisona (mg/dia), mediana	20	20	15
Immunomoduladors <sup>b</sup> , n (%)	44 (25,6)	46 (26,1)	49 (28,0)
<b>Tractaments previs</b>			
Naïf a biològics, n (%)	95 (55,2)	79 (44,9)	84 (48,0)
Sense fallada a biològics <sup>c</sup> , n (%)	102 (59,3)	85 (48,3)	87 (49,7)

Amb fallada a biològics, n (%)	70 (40,7)	91 (51,7)	88 (50,3)
Fallada a $\geq 1$ anti-TNF, n (%)	70 (40,7)	90 (51,1)	87 (49,7)
Fallada a anti-TNF i vedolizumab, n (%)	22 (12,8)	21 (11,9)	27 (15,4)

DE: desviació estàndar; IQR: rang interquartil·lic; PBO: placebo; q12w: cada 12 setmanes; q8w: cada 8 setmanes; TNF: factor de necrosi tumoral

<sup>a</sup>S'inclouen budesònida i dipropionat de beclometasona.

<sup>b</sup>S'inclouen azatioprina, mercaptopurina i metotrexat.

<sup>c</sup>S'inclouen pacients naïf a biològics

**Taula 9. Característiques basals dels pacients inclosos en l'assaig clínic de filgotinib SELECTION-inducció.**<sup>9,22</sup>

	Cohort A (n=659)		Cohort B (n=689)	
	Filgotinib 200mg (n=245)	PBO (n=137)	Filgotinib 200mg (n=262)	PBO (n=142)
<b>Sexe masculí, n (%)</b>	123 (50,2)	87 (63,5)	148 (56,5)	86 (60,6)
<b>Edat (anys), mitjana (DE)</b>	42 (13,1)	41 (12,9)	43 (14,2)	44 (14,9)
<b>Pes (kg), mitjana (DE)</b>	70,1 (17,9)	69,5 (15,9)	73,1 (18,7)	73,1 (16,7)
<b>Durada de la malaltia (anys), mitjana (DE)</b>	7,2 (6,9)	6,4 (7,4)	9,8 (7,6)	10,2 (8,2)
<b>Hàbit tabàquic, n(%)</b>				
<b>Ex fumador</b>	55 (22,4)	22 (16,1)	73 (27,9)	43 (30,3)
<b>Fumador actiu</b>	15 (6,1)	5 (3,6%)	8 (3,1%)	5 (3,5%)
<b>Puntuació escala Mayo, mitjana (DE)</b>	8,6 (1,3)	8,7 (1,32)	9,2 (1,4)	9,3 (1,4)
<b>Subpuntuació endoscòpica Mayo de 3, n (%)</b>	133 (54,3)	76 (55,5)	203 (77,5)	111 (78,2)
<b>Calprotectina fecal (mg/kg), mediana (IQR)</b>	1101 (414,2522)	1528 (409,2901)	1513 (584,3217)	1534 (685,2866)
<b>Tractaments basals</b>				
Glucocorticoides sistèmics <sup>a</sup> , n (%)	74 (30,2)	42 (30,7)	122 (46,6)	62 (43,7)
Dosi diària equivalent de prednisona (mg/dia), mediana	20	20	15	20
Immunomoduladors <sup>b</sup> , n (%)	53 (21,6)	33 (24,1)	34 (13,0)	21 (14,8)
<b>Tractaments previs</b>				
Fallada a $\geq 1$ anti-TNF, n (%)	-	-	218 (83,2)	120 (84,5)
Fallada a vedolizumab, n (%)	-	-	148 (56,5)	76 (53,5)

DE: desviació estàndar; IQR: rang interquartil·lic; PBO: placebo

<sup>a</sup> En monoteràpia o en combinació amb immunomoduladors.

<sup>b</sup> En monoteràpia. S'inclouen azatioprina, mercaptopurina i metotrexat.

**Taula 10. Característiques basals dels pacients inclosos en l'assaig clínic de filgotinib SELECTION-manteniment.**<sup>9,22</sup>

	Inducció amb filgotinib 200mg	
	Manteniment amb filgotinib 200mg (n=199)	Manteniment amb PBO (n=98)
<b>Sexe masculí, n (%)</b>	95 (47,0)	48 (48,5)
<b>Edat (anys), mitjana (DE)</b>	43 (13,8)	42 (13,0)
<b>Pes (kg), mitjana (DE)</b>	71,2 (18,3)	73,0 (18,1)
<b>Hàbit tabàquic, n(%)</b>		
<b>Ex fumador</b>	53 (26,2)	26 (26,3)
<b>Fumador actiu</b>	13 (6,4)	1 (1,0)
<b>Durada de la malaltia (anys), mitjana (DE)</b>	8,4 (7,4)	8,9 (7,6)
<b>Participació a cohort, n (%):</b>		
<b>A</b>	109 (54,0)	54 (54,5)
<b>B</b>	93 (46,0)	45 (45,5)
<b>Calprotectina fecal (mg/kg), mediana (IQR)</b>	206 (68,828)	167 (73,537)
<b>Tractaments basals</b>		
Glucocorticoides sistèmics <sup>a</sup> , n (%)	80 (39,6)	40 (40,4)
Dosi diària equivalent de prednisona (mg/dia), mediana	20	20
Immunomoduladors <sup>b</sup> , n (%)	35 (17,3)	18 (18,2)

Tractaments previs		
Fallada a $\geq 1$ anti-TNF, n (%)	76 (37,6)	39 (39,4)
Fallada a vedolizumab, n (%)	40 (19,8)	21 (21,2)

DE: desviació estàndar; IQR: rang interquartil·lic; PBO: placebo

<sup>a</sup> En monoteràpia o en combinació amb immunomoduladors.

<sup>b</sup> En monoteràpia. S'inclouen azatioprina, mercaptopurina i metotrexat.

## Resultats

**Taula 11. Resultats de l'assaig clínic d'Ustekinumab en la inducció (UNIFI-I) en el tractament de la colitis ulcerosa (setmana 8).**<sup>4,20</sup>

Anàlisi jerarquitzada	Ustekinumab ≈6mg/kg ev (n=322)		PBO ev (n=319)		p
	N	%	N	%	
<b>Remissió clínica<sup>a</sup></b>	<b>50 / 322</b>	<b>15,5</b>	<b>17 / 319</b>	<b>5,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
- Pacients sense fallada prèvia a biològic <sup>b</sup>	29 / 156	18,6	15 / 158	9,5	0,022
- Pacients amb fallada prèvia a biològic	21 / 166	12,7	2 / 161	1,2	<0,001
Fallada prèvia a anti-TNF <sup>c</sup>	21 / 164	12,8	2 / 159	1,3	<0,001
Fallada prèvia a anti-TNF i vedolizumab	6 / 58	10,3	0 / 47	0,0	0,033
<b>Curació endoscòpica de la mucosa<sup>d</sup></b>	<b>87 / 322</b>	<b>27,0</b>	<b>44 / 319</b>	<b>13,8</b>	<b>&lt;0,001</b>
- Pacients sense fallada prèvia a biològic <sup>b</sup>	52 / 156	33,3	33 / 158	20,9	0,014
- Pacients amb fallada prèvia a biològic	35 / 166	21,1	11 / 161	6,8	<0,001
Fallada prèvia a anti-TNF <sup>c</sup>	35 / 164	21,3	11 / 159	6,9	<0,001
Fallada prèvia a anti-TNF i vedolizumab	12 / 58	20,7	5 / 47	10,6	0,271
<b>Resposta clínica<sup>e</sup></b>	<b>199 / 322</b>	<b>61,8</b>	<b>100 / 319</b>	<b>31,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
- Pacients sense fallada prèvia a biològic <sup>b</sup>	104 / 156	66,7	56 / 158	35,4	<0,001
- Pacients amb fallada prèvia a biològic	95 / 166	57,2	44 / 161	27,3	<0,001
Fallada prèvia a anti-TNF <sup>c</sup>	94 / 164	57,3	43 / 159	27,0	<0,001
Fallada prèvia a anti-TNF i vedolizumab	30 / 58	51,7	13 / 47	27,7	0,036
<b>Curació histo-endoscòpica de la mucosa</b>	<b>58/315</b>	<b>18,4</b>	<b>28/316</b>	<b>8,9</b>	<b>&lt;0,001</b>
Fallada prèvia a anti-TNF <sup>c</sup>	22/164	13,4	6/159	3,8	0,002
Fallada prèvia a anti-TNF i vedolizumab	6/58	10,3	3/47	6,4	0,598
<b>Remissió simptomàtica<sup>f</sup></b>	<b>144/322</b>	<b>44,7</b>	<b>72/319</b>	<b>22,6</b>	<b>&lt;0,001</b>

TNF: factor de necrosi tumoral; ev: endovenós; PBO: placebo

### Els resultats de la variable principal es mostren en negreta

<sup>a</sup> Es va considerar que no estaven en remissió clínica aquells pacients que: van tenir un canvi prohibit en la medicació concomitant per a la CU o una ostomia o colectomia prèvia a la setmana 8 així com aquells pacients sense dades disponibles per als 4 ítems de la puntuació Mayo a la setmana 8.

<sup>b</sup> Pacients naïf a biològics (94,3% dels pacients sense fallada prèvia a biològic) o que no han experimentat fallada al tractament.

<sup>c</sup> Pacients amb fallada prèvia a almenys un anti-TNF, independentment de l'ús de vedolizumab.

<sup>d</sup> Es va considerar que no van tenir curació endoscòpica aquells pacients que: van tenir un canvi prohibit en la medicació concomitant per a la CU o una ostomia o colectomia prèvia a la setmana 8 així com aquells pacients sense dades disponibles en la setmana 8.

<sup>e</sup> Es va considerar que no van tenir resposta clínica aquells pacients que: van tenir un canvi prohibit en la medicació concomitant per a la CU o una ostomia o colectomia prèvia a la setmana 8 així com aquells pacients sense dades disponibles per als 4 ítems de la puntuació Mayo a la setmana 8.

<sup>f</sup> Variable secundària no ajustada per multiplicitat

p per test Cochran-Mantel-Haenszel

Els resultats d'eficàcia segons fallada a biològic: naïf a biològics, fallada a almenys un anti-TNF (independentment de vedolizumab), i fallada a anti-TNF i vedolizumab, es va realitzar en anàlisi post-hoc.

Dels 961 pacients aleatoritzats a l'estudi d'inducció, 381 van presentar resposta a ustekinumab administrat a la setmana 0, 157 van presentar resposta tardana a ustekinumab administrat a la setmana 0 i 8, 143 van presentar resposta a ustekinumab administrat a la setmana 8 després de no presentar resposta a placebo en la setmana 0 i 106 van presentar resposta a placebo administrat a la setmana 0.

A l'estudi de manteniment es van incloure pacients amb resposta a la setmana 8 o 16, tant aquells tractats amb ustekinumab 130mg ev com els tractats amb dosi aproximada de 6 mg/kg ev en la inducció, aquesta darrera quantitativament superior, sent la que s'ha reflexat a l'informe ja que ha estat la pauta posològica autoritzada.

**Taula 12. Resultats de l'assaig clínic d'Ustekinumab en el manteniment (UNIFI-M) en el tractament de la colitis ulcerosa (setmana 44, 52 setmanes després de l'inici de la inducció).**<sup>4,20</sup>

Anàlisi jerarquitzada	Ustekinumab sc 90mg/12S (n=172)			Ustekinumab sc 90mg/8S (n=176)			PBO sc (n=175)	
	N	%	p enfront PBO	N	%	p enfront PBO	N	%
<b>Remissió clínica<sup>a</sup></b>	<b>66 / 172</b>	<b>38,4</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>77 / 176</b>	<b>43,8</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>42 / 175</b>	<b>24</b>
- Pacients sense fallada prèvia a biològic <sup>a</sup>	50 / 102	49,0	<0,05	41 / 85	48,2	<0,05	27 / 87	31,0
- Pacients amb fallada prèvia a biològic	16 / 70	22,9	<0,05	36 / 91	39,6	<0,001	15 / 88	17,0
Fallada prèvia a anti-TNF <sup>b</sup>	16 / 70	22,9	<0,05	35 / 90	38,9	<0,001	15 / 87	17,2
Fallada prèvia a anti-TNF i vedolizumab	5 / 22	22,7	NS	7 / 21	33,3	NS	4 / 27	14,8
<b>Resposta clínica mantinguda</b>	<b>117 / 172</b>	<b>68,0</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>125 / 176</b>	<b>71,0</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>78 / 175</b>	<b>44,6</b>
- Pacients sense fallada prèvia a biològic <sup>a</sup>	78 / 102	76,5	<0,001	66 / 85	77,6	<0,001	44 / 87	50,6
- Pacients amb fallada prèvia a biològic	39 / 70	55,7	<0,05	59 / 91	64,8	<0,001	34 / 88	38,6
Fallada prèvia a anti-TNF <sup>b</sup>	39 / 70	55,7	<0,05	58 / 90	64,4	<0,001	34 / 87	39,1
Fallada prèvia a anti-TNF i vedolizumab	11 / 22	50,0	NS	14 / 21	66,7	NS	11 / 27	40,7
<b>Curació endoscòpica de la mucosa</b>	<b>75 / 172</b>	<b>43,6</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>90 / 176</b>	<b>51,1</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>50 / 175</b>	<b>28,6</b>
- Pacients sense fallada prèvia a biològic <sup>a</sup>	57 / 102	55,9	<0,05	49 / 85	57,6	<0,05	30 / 87	34,5
- Pacients amb fallada prèvia a biològic	18 / 70	25,7	NS	41 / 91	45,1	<0,001	20 / 88	22,7
Fallada prèvia a anti-TNF <sup>b</sup>	18 / 70	25,7	NS	40 / 90	44,4	<0,001	20 / 87	23,0
Fallada prèvia a anti-TNF i vedolizumab	6 / 22	27,3	NS	8 / 21	38,1	NS	7 / 27	25,9
<b>Remissió clínica lliure de GC</b>	<b>65 / 172</b>	<b>37,8</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>74 / 176</b>	<b>42,0</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>41 / 175</b>	<b>23,4</b>
- Pacients sense fallada prèvia a biològic <sup>a</sup>	49 / 102	48,0	<0,05	40 / 85	47,1	<0,05	27 / 87	31,0

- Pacients amb fallada prèvia a biològic	16 / 70	22,9	<0,05	34 / 91	37,4	<0,001	14 / 88	15,9
Fallada prèvia a anti-TNF <sup>b</sup>	16 / 70	22,9	<0,05	33 / 90	36,7	<0,001	14 / 87	16,1
Fallada prèvia a anti-TNF i vedolizumab	5 / 22	22,7	NS	7 / 21	33,3	NS	4 / 27	14,8
<b>Remissió clínica mantinguda<sup>c</sup></b>	26 / 49	65,0	<0,05	22 / 38	57,9	NS	17 / 45	37,8
- Pacients sense fallada prèvia a biològic <sup>a</sup>	23 / 32	71,9	<0,05	12 / 18	66,7	NS	9 / 25	36,0
- Pacients amb fallada prèvia a biològic	3 / 8	37,5	NS	10 / 20	50,0	NS	8 / 20	40,0
Fallada prèvia a anti-TNF <sup>b</sup>	3 / 8	37,5	NS	10 / 20	50,0	NS	8 / 19	42,1
Fallada prèvia a anti-TNF i vedolizumab	1 / 3	33,3	NS	3 / 7	42,9	NS	2 / 4	50,0
Curació histo-endoscòpica de la mucosa <sup>d</sup>	66/170	38,8	0,002	79/172	45,9	<0,001	41/170	24,1

NS: no significatiu; PBO: placebo; S: setmana; sc: subcutani; TNF: factor de necrosi tumoral

### Els resultats de la variable principal es mostren en negreta

<sup>a</sup> Pacients naïf a biològics o que no han experimentat fallada al tractament.

<sup>b</sup> Pacients amb fallada prèvia a almenys un anti-TNF, independentment de l'ús de vedolizumab.

<sup>c</sup> El denominador es el nombre de pacients en remissió clínica a l'inici del manteniment.

<sup>d</sup> Variable secundària no ajustada per multiplicitat

p per test Cochran-Mantel-Haenszel

El 36,3% dels pacients tractats amb ustekinumab a la S0 i el 58% dels pacients tractats amb placebo a la S0 no van assolir resposta clínica a la setmana 8. Aquests pacients van rebre una administració addicional d'ustekinumab de 90mg per via subcutània pels pacients que havien rebut ustekinumab a la S0, i de ≈6mg/kg per via endovenosa pels pacients que havien rebut placebo a la S0. Dels pacients tractats amb ustekinumab, el 9,4% van assolir remissió clínica i el 59,7% resposta clínica. Dels pacients que inicialment van rebre placebo, el 13,0% van assolir remissió clínica i el 67,9% resposta clínica.<sup>4</sup>

Els pacients que van rebre ustekinumab en la inducció a la S0 i a la S8 i que van respondre a la S16 (n=157) es van considerar responsius tardans i es van incorporar a la part no aleatoritzada de l'estudi i van rebre ustekinumab 90mg sc q8w. A la setmana 44, el 62,4% d'aquests pacients van mantenir la resposta clínica, el 29,9% van assolir remissió clínica, el 35,7% la curació endoscòpica i el 27,4% la remissió clínica lliure de glucocorticoides.<sup>4</sup>

El 93,6% i el 95,5% dels pacients aleatoritzats en l'estudi de manteniment a ustekinumab 90mg per via subcutània cada 12 setmanes i cada 8 setmanes respectivament van completar l'estudi enfront el 95,9% dels pacients aleatoritzats a placebo.<sup>4</sup>

**Taula 13. Resultats de l'assaig clínic de filgotinib (SELECTION-inducció) en el tractament de la colitis ulcerosa (setmana 10).**<sup>9,22</sup>

Anàlisi jerarquitzada	Cohort A (naïf a biològics)			Cohort B (pretractats amb biològics)		
	FILGO 200mg (n=245)	PBO (n=137)	p <sup>a</sup>	FILGO 200mg (n=262)	PBO (n=142)	p <sup>a</sup>
<b>Remissió clínica, n (%)</b>	<b>64/245 (26,1)</b>	<b>21/137 (15,3)</b>	<b>0,0157</b>	<b>30/262 (11,5)</b>	<b>6/142 (4,2)</b>	<b>0,0103</b>
<b>Fallada a anti-TNF, n (%)</b>				23/218 (10,6)	4/120 (3,3)	ND
<b>Fallada a vedolizumab, n (%)</b>				12/148 (8,1)	1/76 (1,3)	ND
<b>Fallada a anti-TNF i vedolizumab, n (%)</b>				8/120 (6,7)	1/64 (1,6)	ND
<b>Remissió puntuació Mayo, n (%)</b>	60/245 (24,5)	17/137 (12,4)	0,0053	25/262 (9,5)	6/142 (4,2)	0,0393

<b>Remissió endoscòpica, n (%)</b>	30/245 (12,2)	5/137 (3,6)	0,0047	9/262 (3,4)	3/142 (2,1)	0,4269
<b>Remissió histològica, n (%)</b>	86/245 (35,1)	22/137 (16,1)	<0,0001	52/262 (19,8)	12/142 (8,5)	0,0019
<b>Remissió puntuació Mayo (definició alternativa), n (%)</b>	30/245 (12,2)	6/137 (4,4)	0,0105	10/262 (3,8)	3/142 (2,1)	0,3084

FILGO: filgotinib; ND: no determinada; PBO: placebo

**Els resultats de la variable principal es mostren en negreta**

<sup>a</sup>Significació estadística si  $p < 0,02499$

**Taula 14. Resultats de l'assaig clínic de manteniment de filgotinib (SELECTION) en el tractament de la colitis ulcerosa (setmana 58).**<sup>9,22</sup>

Anàlisi jerarquizada	Inducció amb filgotinib 200mg		
	Manteniment amb FILGO 200mg (n=199 <sup>a</sup> )	Manteniment amb PBO (n=98 <sup>a</sup> )	p <sup>b</sup>
<b>Remissió clínica, n (%)</b>	<b>74 (37,2)</b>	<b>11 (11,2)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Fallada a anti-TNF, n (%)</b>	17/75 (22,7)	2/38 (5,3)	ND
<b>Fallada a vedolizumab, n (%)</b>	11/40 (27,5)	0/21 (0,0)	ND
<b>Fallada a anti-TNF i vedolizumab, n (%)</b>	8/31 (25,8)	0/19 (0,0)	ND
<b>Remissió clínica lliure de GC en els últims 6 mesos<sup>c</sup>, n (%)</b>	25/92 (27,2)	3/47 (6,4)	0,0055
<b>Remissió clínica mantinguda, n (%)</b>	36/199 (18,1)	5/98 (5,1)	0,0024
<b>Remissió puntuació Mayo, n (%)</b>	69/199 (34,7)	9/98 (9,2)	<0,0001
<b>Remissió endoscòpica, n (%)</b>	31/199 (15,6)	6/98 (6,1)	0,0157
<b>Remissió histològica, n (%)</b>	76/199 (38,2)	13/98 (13,3)	<0,0001
<b>Remissió puntuació Mayo (definició alternativa), n (%)</b>	44/199 (22,1)	6/98 (6,1)	0,0005

FILGO: filgotinib; GC: glucocorticoide; ND: no disponible; PBO: placebo

**Els resultats de la variable principal es mostren en negreta**

<sup>a</sup> Excepte per a la variable remissió clínica lliure de GC en els últims 6 mesos

<sup>b</sup> Significació estadística si  $p < 0,025$

<sup>c</sup> El denominador es el nombre de pacients en tractament amb glucocorticoïdes a l'inici del manteniment.

El 74,3% dels pacients tractats amb filgotinib 200mg en la inducció i en el manteniment van completar l'estudi de manteniment enfront el 68,8% dels pacients tractats amb placebo en la inducció i en el manteniment i el 41,4% dels pacients tractats amb filgotinib 200mg en la inducció i placebo en el manteniment. La principal raó de discontinuació de l'estudi va ser empitjorament de la malaltia en el 16,8% dels pacients tractats amb filgotinib 200mg enfront el 49,5% dels pacients tractats amb placebo de filgotinib 200mg.<sup>9</sup>

### Anàlisi de subgrups dels assaig pivot

#### **Ustekinumab:**

L'anàlisi de la variable principal remissió clínica en la inducció va mostrar un major benefici d'ustekinumab 6mg/kg enfront placebo tant en pacients amb fallada a biològics com en pacients sense fallada a biològics, tot i que el benefici va ser major en el primer subgrup [OR 11,5 (IC95% 2,66 a 50,05) vs. OR 2,2 (IC95% 1,11 a 4,25)].

Els resultats de la variable principal i variables secundàries ajustades en la inducció i manteniment en els subgrups de pacients naïf a biològics i pre-tractats amb biològics, van ser consistents amb els de la població total de l'estudi, amb l'excepció de la curació endoscòpica en el manteniment



amb la pauta d'ustekinumab cada 12 setmanes en pacients pretractats amb biològics i la remissió clínica mantinguda en pretractats amb biològics. Els pacients amb fallada a anti-TNF i vedolizumab en el manteniment no van mostrar benefici en cap de les variables, tot i que el baix nombre de pacients fa que no es puguin extreure conclusions formals.<sup>4,20,25</sup>

### **Filgotinib:**

Els resultats de les variables principal en la inducció van mostrar que en pacients pretractats amb biològics filgotinib 200mg va ser superior a placebo, però en menor magnitud que els pacients naïf a biològics. En quant a les variables secundàries ajustades, filgotinib 200mg va mostrar superioritat enfront placebo en pacients naïf a biològics però no en pretractats. La variable principal en el manteniment va mostrar eficàcia tant en pacients naïf a biològics com pre-tractats, tot i que el baix nombre de pacients fa que no es puguin extreure conclusions formals.<sup>9,22</sup>

### Resultats a llarg termini

#### **Ustekinumab:**

En les dades publicades a 2 anys per Panaccione et al<sup>17</sup> de l'estudi d'extensió, la remissió simptomàtica, definida com una subpuntuació en la freqüència de deposicions  $\leq 1$  i sagnat rectal de 0 avaluada cada 12 setmanes, va mostrar que en la població aleatoritzada, el 64,5% dels pacients amb ustekinumab cada 12 setmanes i el 67,6% dels pacients amb ustekinumab cada 8 setmanes presentaven remissió simptomàtica.

En les dades publicades a 3 anys per Abreu et al<sup>18</sup> de l'estudi d'extensió, es va observar que el 54,1% dels pacients tractats amb ustekinumab cada 12 setmanes i el 56,3% dels pacients tractats amb ustekinumab cada 8 setmanes van aconseguir la remissió simptomàtica a la setmana 152.

### Qualitat de vida

#### **Ustekinumab:**

La qualitat de vida era una variable secundària principal en l'estudi d'inducció i es va avaluar mitjançant l'IBDQ, que considera un increment de 16 o més punts respecte el basal com a millora clínicament significativa.

A la setmana 8 la mediana en el canvi respecte al valor basal va ser de 10,0 per a placebo i de 31,0 per a ustekinumab 6mg/kg ( $p < 0,001$ ).

A la setmana 44 la mediana en el canvi respecte al valor basal va ser de -7,0 per a placebo, d'1,5 per a ustekinumab cada 12 setmanes i de 5,0 per a ustekinumab cada 8 setmanes ( $p < 0,001$  per a ambdues comparacions amb placebo).<sup>4</sup>

#### **Filgotinib:**

La qualitat de vida era una variable exploratòria que va incloure els qüestionaris SF-36 (millora clínicament significativa si increment 5 punts respecte el basal) i IBDQ (millora clínicament significativa si increment de 16 o més punts respecte el basal), entre d'altres. Els resultats es van recollir a l'inici, a la setmana 10, 26 i 58.

A la setmana 10 de l'estudi d'inducció, la mitjana en el canvi en el qüestionari SF-36 (components físics) de la cohort A respecte al basal va ser de 6,78 punts per al grup filgotinib 200mg enfront 3,10 punts per al grup placebo ( $p < 0,0001$ ). Per la cohort B, la mitjana en el canvi en el qüestionari SF-36 (components físics) respecte al basal va ser de 6,61 punts per al grup filgotinib 200mg enfront 2,44 punts per al grup placebo ( $p < 0,0001$ ).

A la setmana 10 de l'estudi d'inducció, la mitjana en el canvi en el qüestionari IBDQ respecte al basal va ser de 52 punts per al grup filgotinib 200mg enfront 34 punts per al grup placebo ( $p < 0,0001$ ).

A la setmana 58 de l'estudi de manteniment, la mitjana en el canvi en el qüestionari SF-36 (components físics) va ser de 2,45 per a filgotinib 200mg enfront 1,90 per placebo ( $p = 0,0027$ ).

A la setmana 58 de l'estudi de manteniment, la mitjana en el canvi en el qüestionari IBDQ respecte al basal va ser de 9 per a filgotinib 200mg enfront -5 per a placebo ( $p < 0,0001$ ).<sup>9</sup>

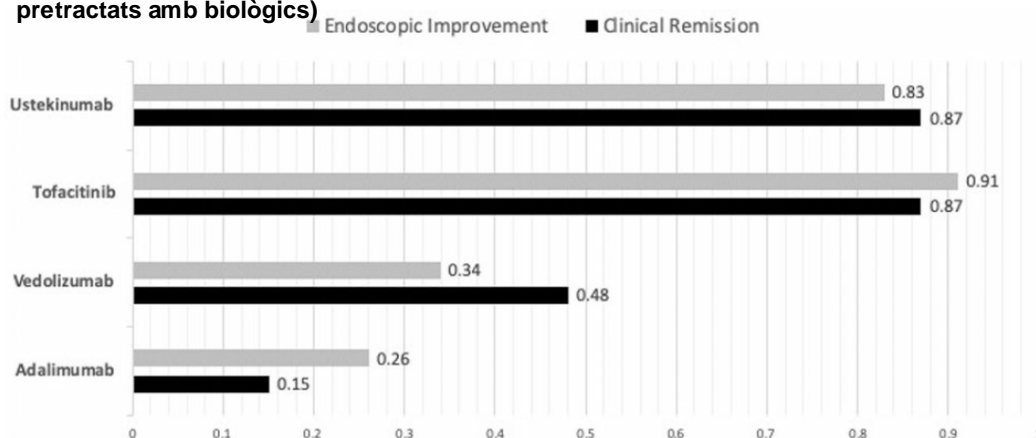
## 5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

A data 31 de gener de 2022 es realitza una cerca sistemàtica a PubMed amb les paraules clau: "ulcerative colitis"[Mesh] AND ("systematic review" OR "network meta-analysis") AND "filgotinib" OR "ustekinumab". S'identifiquen 3 revisions sistemàtiques i metaanàlisis. Es seleccionen dues revisions independents:

- **European network for Health Technology assessment (EUnetHTA)**<sup>1</sup>: metanàlisi en xarxa que va comparar indirectament l'eficàcia i seguretat d'ustekinumab amb adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab i tofacitinib en pacients adults amb CU activa de moderada a greu amb resposta inadequada, pèrdua de resposta o intolerància al tractament convencional o a biològics o amb contraindicacions. Els resultats suggereixen que per a pacients sense fallada a biològics, els pacients que van rebre ustekinumab 6mg/kg en la inducció seguit de 90mg en el manteniment tenien probabilitats estadísticament significatives més altes d'assolir una resposta clínica, remissió clínica i curació de la mucosa al cap d'un any de tractament en comparació amb placebo, golimumab i adalimumab. A més a més, es va observar una diferència en la resposta clínica favorable a ustekinumab, però no en la remissió clínica i curació de la mucosa en comparació amb infliximab o tofacitinib. Tampoc es van observar diferències entre ustekinumab i vedolizumab. Per altra banda, en pacients amb fallada a biològics no es van trobar diferències en resposta clínica o remissió clínica entre ustekinumab i qualsevol altre tractament actiu, tot i que els valors SUCRA (*surface under the cumulative ranking*) suggerien que ustekinumab 6mg/kg seguit de 90mg cada 8 setmanes era més eficaç que altres tractaments actius.
- **Singh et al.**<sup>19</sup>: metanàlisi en xarxa que va comparar indirectament l'eficàcia i seguretat d'ustekinumab, adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab i tofacitinib en pacients adults amb CU activa de moderada a greu amb resposta inadequada, pèrdua de resposta o intolerància al tractament convencional o a biològics o amb contraindicacions. En pacients naïf a biològics, infliximab va mostrar superioritat respecte a la resta en la inducció de la remissió clínica i curació endoscòpica. En pacients pretractats amb biològics ustekinumab i tofacitinib van mostrar superioritat en la inducció de la remissió clínica enfront vedolizumab i enfront adalimumab. En els estudis de manteniment, vedolizumab va presentar un menor risc d'infeccions, seguit d'ustekinumab.



**Figura 1. Eficàcia relativa dels diferents tractaments avaluats en l'estudi de Singh et al. 2020 (pacients pretractats amb biològics)**



**Figure 2B.**  
Relative efficacy of different interventions for induction of clinical remission and endoscopic improvement in patients with moderate to severely active ulcerative colitis with prior exposure to TNF $\alpha$  antagonists.

## 6. Avaluació de la seguretat

### Ustekinumab

La seguretat d'ustekinumab ha estat avaluada en 6709 pacients de 14 estudis de fase II i III. D'aquests, 3253 pacients amb psoriasi, artritis psoriàsica, malaltia de Crohn i colitis ulcerosa van estar exposats al fàrmac durant almenys 1 any.<sup>10</sup>

Les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica d'ustekinumab com a molt freqüents ( $\geq 1/10$ ) i freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) són: infecció de vies respiratòries altes, nasofaringitis, sinusitis, mareig, cefalea, dolor orofaringi, diarrea, nàusees, vòmits, prurit, mal d'esquena, miàlgies, artràlgies, cansament i eritema i dolor en el lloc d'injecció.<sup>10</sup>

### Filgotinib

La seguretat de filgotinib ha estat avaluada en 4120 pacients de diferents estudis d'artritis reumatoide i en 1253 pacients dels estudis d'inducció, manteniment i d'extensió de colitis ulcerosa. D'aquests pacients, 2.928 amb artritis reumatoide i 800 amb colitis ulcerosa han estat exposats al fàrmac durant més d'un any.<sup>9,26</sup>

Les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica de filgotinib com a freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) són: nàusees, infecció del tracte respiratori superior, infecció del tracte urinari i mareig.<sup>27</sup>

### 6.1. Esdeveniments adversos

#### Ustekinumab

A la visita final de seguretat de la inducció, la proporció de pacients que va experimentar almenys un esdeveniment advers (EA) va ser del 42,4% dels pacients que van rebre ustekinumab comparat amb el 48,0% en el grup control.

Les infeccions i les alteracions gastrointestinals van ser els EA més freqüentment reportats en els pacients que van rebre ustekinumab i en els pacients que van rebre placebo (13,7% i 13,3% vs. 11,5% i 12,9%, respectivament). Les infeccions més freqüents van ser les infeccions víriques de tracte respiratori superior (4,4% i 2,5% en el grup combinat d'ustekinumab endovenós (EV) i en el grup placebo, respectivament). L'alteració gastrointestinal més freqüent va ser la colitis ulcerosa (2,8% i 5,6% en el grup combinat d'ustekinumab EV i en el grup placebo, respectivament). En general, els EA més freqüents van ser cefalea (4,5% i 4,4% en el grup combinat d'ustekinumab EV i en el grup placebo, respectivament) i infecció vírica de vies respiratòries altes (4,4% i 2,5% en el grup combinat d'ustekinumab EV i en el grup placebo, respectivament).

En l'estudi de manteniment, entre la població aleatoritzada, la proporció de pacients que va patir EA va ser de, 78,9% en el grup placebo, 69,2% en el grup ustekinumab 90mg SC q12w i 77,3% en el grup ustekinumab 90mg SC q8w. Els EA més freqüents van ser les infeccions (48,9% en el grup placebo i 46,8% en el grup combinat d'ustekinumab) i les alteracions gastrointestinals (47,4% en el grup placebo i 39,2% en el grup combinat d'ustekinumab).<sup>4</sup>

Les dades publicades per Abreu et al de l'estudi d'extensió al llarg de 156 setmanes van mostrar una incidència per 100 pacients i any de seguiment d'EA, i d'EAG de 244,41 i de 8,01, respectivament, per a pacients tractats amb ustekinumab, enfront 285,81 i 10,52 per a pacients tractats amb placebo.<sup>18</sup>

### Filgotinib

La mediana en la durada d'exposició al tractament en els estudis d'inducció, manteniment i extensió va ser de 68,1 setmanes (0,3-166,7) amb filgotinib i de 12,0 setmanes (0,9-131,6) amb placebo. Els EA més freqüents es mostren a la taula 15.<sup>9</sup>

**Taula 15. Taxes d'esdeveniments adversos ajustades per exposició ( $\geq 4/100$  pacients-any) en els pacients de l'estudi SELECTION-inducció, SELECTION-manteniment i SELECTION LTE (dades combinades).<sup>9</sup>**

	Filgotinib 200mg (n=971)	Placebo (n=469)
<b>EA relacionats amb el tractament, n (TIAE*)</b>	3280 (265,8)	1004 (309,2)
<b>Colitis ulcerosa, n (TIAE*)</b>	213 (17,3)	86 (26,5)
<b>Nasofaringitis, n (TIAE*)</b>	186 (15,1)	37 (11,4)
<b>Cefalea, n (TIAE*)</b>	93 (7,5)	39 (12,0)
<b>Infecció tracte respiratori superior, n (TIAE*)</b>	84 (6,9)	19 (5,9)
<b>Anèmia, n (TIAE*)</b>	70 (5,7)	19 (5,9)
<b>Artràlgia, n (TIAE*)</b>	69 (5,6)	25 (7,7)
<b>Dolor abdominal, n (TIAE*)</b>	46 (3,7)	33 (10,2)
<b>Nàusees, n (TIAE*)</b>	52 (4,2)	13 (4,0)
<b>Pirèxia, n (TIAE*)</b>	49 (4,0)	5 (1,5)
<b>Mal d'esquena, n (TIAE*)</b>	47 (3,8)	13 (4,0)
<b>Hipertensió, n (TIAE*)</b>	36 (2,9)	13 (4,0)
<b>Infecció del tracte urinari, n (TIAE*)</b>	49 (4,0)	5 (1,5)
<b>Hipofosfatèmia, n (TIAE*)</b>	39 (3,2)	5 (1,5)
<b>Limfopènia, n (TIAE*)</b>	23 (1,9)	16 (4,9)

Vòmits, n (TIAE*)	27 (2,2)	15 (4,6)
Diarrees, n (TIAE*)	24 (1,9)	13 (4,0)

TIAE\*: taxa global d'incidència ajustada per l'exposició. TIAE\*=(nombre d'esdeveniments/exposició pacient-any)x100

## Reduccions de dosis i interrupcions del tractament

**Taula 16. Interrupcions del tractament per esdeveniments adversos en els assaigs clínics d'ustekinumab i filgotinib**

	Ustekinumab <sup>4</sup>	Filgotinib <sup>9,22</sup>
Interrupcions del tractament per EA	<p>Manteniment: UST q8w: 5 (2,8%) UST q12w: 9 (5,2%). El 2,3% del total d'interrupcions van ser per CU Placebo: 20 (11,4%). El 8,6% del total d'interrupcions van ser per CU</p>	<p>Inducció: filgotinib 200mg 23(4,5%) vs. placebo 14 (5,0%) Manteniment: filgotinib 200mg 7 (3,5%) vs. placebo 2 (2,0%)</p>

CU: colitis ulcerosa; EA: esdeveniments adversos; ND: no disponible; q8w: cada 8 setmanes; q12w: cada 12 setmanes; PBO: placebo; UST: ustekinumab

## Esdeveniments adversos d'interès

**Taula 17. Reaccions adverses destacades d'ustekinumab i filgotinib**

Ustekinumab <sup>4,10</sup>	Filgotinib <sup>9,22</sup>
<p><b>Infeccions</b> La taxa d'infeccions en els estudis de pacients amb psoriasi, artritis psoriàsica, malaltia de Crohn i colitis ulcerosa va ser de 0,91 esdeveniments per pacient-any. La majoria dels casos no van ser greus.</p> <p><b>Tumors malignes</b> La incidència de tumors malignes excloent el càncer de pell no melanoma en els estudis de pacients amb psoriasi, artritis psoriàsica, malaltia de Crohn i colitis ulcerosa va ser de 0,54 per 100 pacients-any, incidència esperada en la població general. La incidència del càncer de pell no melanoma va ser de 0,49 per 100 pacients-any. Es van notificar 7 casos de càncer en l'estudi UNIFI en pacients tractats amb ustekinumab: un cas de càncer de pròstata, còlon, papilar renal i recto, i tres casos de pell no melanoma. En pacients tractats amb placebo es va notificar un cas de càncer testicular. En l'estudi d'extensió amb ustekinumab (setmanes 44 a 152) es van notificar 6 casos de càncer: 4 casos de carcinoma de cèl·lules basals (2 en un mateix pacient), i un pacient va patir carcinoma de cèl·lules basals i carcinoma de cèl·lules escamoses alhora.</p> <p><b>Reaccions d'hipersensibilitat i a la perfusió</b> S'han notificat reaccions greus relacionades amb la perfusió, incloses reaccions anafilàctiques a la perfusió, en l'experiència post-comercialització.</p> <p><b>Immunogenicitat</b> En l'estudi d'inducció, 18 pacients (2,2%) que havien rebut ustekinumab van ser positius per a anticossos contra ustekinumab, i aquests van ser neutralitzants en el 26,7%. En l'estudi de manteniment, 39 pacients (5,7%) van ser positius per a anticossos contra ustekinumab, i aquests van ser neutralitzants en el 28,2%. Cap dels pacients que</p>	<p><b>Infeccions</b> La taxa d'infeccions en els estudis de pacients amb colitis ulcerosa va ser d'1,0 esdeveniments per 100 pacients i any en pacients tractats amb filgotinib 200mg enfront placebo. La taxa d'infecció per virus herpes zòster va ser de 5,3 esdeveniments per 100 pacients i any en pacients tractats amb filgotinib 200mg enfront placebo.</p> <p><b>Malignitat (exclòs el càncer de pell no melanoma)</b> La taxa de malignitats (exclòs el càncer de pell no melanoma) en els estudis de pacients amb colitis ulcerosa va ser del 0,2% en els pacients tractats amb filgotinib 200mg en l'estudi d'inducció i del 0,5% en els pacients tractats amb filgotinib 200mg en l'estudi de manteniment.</p> <p><b>Càncer de pell no melanoma</b> La taxa de càncer de pell no melanoma en els estudis de pacients amb colitis ulcerosa va ser d'1,6 esdeveniments per 100 pacients i any en pacients tractats amb filgotinib 200mg enfront placebo.</p> <p><b>Esdeveniments cerebrovasculars</b> La taxa d'esdeveniments cerebrovasculars en els estudis de pacients amb colitis ulcerosa va ser d'1,0 per 100 pacients i any en pacients tractats amb filgotinib 200mg enfront placebo.</p>

van donar positiu a anticossos contra el fàrmac van patir reaccions en el punt d'injecció.	
--	--

## Esdeveniments adversos greus (EAG)

### Ustekinumab<sup>4</sup>

A la visita final de seguretat de la inducció, el 3,6% dels pacients del grup combinat d'ustekinumab EV i el 6,9% dels pacients del grup placebo van reportar EAG. Els més freqüentment reportats van ser les alteracions gastrointestinals (1,8% i 4,1% respectivament), sent la colitis ulcerosa la més freqüent (1,6% i 3,4%, respectivament).

En l'estudi de manteniment, entre els pacients aleatoritzats, es van reportar EAG en el 8,5% dels pacients amb ustekinumab q8w, 7,6% en els pacients amb ustekinumab q12w i 9,7% en els pacients amb placebo. La colitis ulcerosa va ser l'EAG més reportat: 1,1% dels pacients amb ustekinumab q8w, 0,6% dels pacients amb ustekinumab q12w i 4,6% dels pacients amb placebo. Altres EAG notificats van ser: colitis per citomegalovirus (2 casos en el grup q12w), avortament espontani (2 casos en el grup q8w), diverticulitis (1 cas tant en el grup q12w com en el de q8w) i anèmia (2 casos en el grup q12w).

### Filgotinib

En els estudis d'inducció, 22/507 (4,3%) dels pacients tractats amb filgotinib 200mg van patir EAG enfront 13/279 (4,7%) dels pacients tractats amb placebo. En l'estudi de manteniment, 9/202 (4,5%) dels pacients tractats amb filgotinib 200mg van patir EAG enfront cap pacient del grup placebo.<sup>22</sup>

En els estudis d'inducció, manteniment i extensió la TIAE (taxa global d'incidència ajustada per l'exposició) per EAG de filgotinib 200mg enfront placebo va ser de 0,8 per 100 pacients i any (IC 95% 0,5-1,3).<sup>9</sup>

## Morts

### Ustekinumab<sup>4</sup>

Va haver-hi dues morts abans de la setmana 44 entre els pacients que van rebre ustekinumab: una mort sobtada atribuïda a hemorràgia per varius esofàgiques, i una mort atribuïda a fallada respiratòria aguda durant una cirurgia de tiroïdes. L'investigador va considerar que aquestes morts no estaven relacionades amb el tractament d'estudi. Així mateix, es va reportar una mort en un pacient tractat amb ustekinumab durant l'estudi d'extensió per aturada cardíaca.

### Filgotinib<sup>9</sup>

Van tenir lloc 3 morts, dues durant l'estudi de manteniment en pacients tractats amb filgotinib 200mg (una per fallada de ventricle esquerre i l'altra per asma) i una en l'estudi d'extensió en un pacient tractat amb filgotinib (infart de miocardi i ictus isquèmic).

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions<sup>28</sup>

### Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients
- Infeccions actives clínicament importants (p.ex. tuberculosi activa)
- Només per a filgotinib: embaràs

**Precaucions:****Taula 18. Precaucions d'ustekinumab i filgotinib**

Ustekinumab <sup>10</sup>	Filgotinib <sup>27</sup>
<p><b>Infeccions</b> Si durant el tractament amb ustekinumab un pacient desenvolupa una infecció clínicament important o greu, s'ha de vigilar atentament i interrompre ustekinumab fins que la infecció hagi estat resolta.</p> <p><b>Avaluació de la tuberculosi prèvia al tractament</b> S'ha de considerar instaurar un tractament antituberculós abans d'administrar ustekinumab en pacients amb antecedents de tuberculosi latent o activa quan no es pugui confirmar que hagin rebut un cicle suficient de tractament.</p> <p><b>Tumors malignes</b> Tots els pacients han de ser vigilats, i en particular els majors de 60 anys, pacients amb historila mèdica de tractament prolongat amb immunosupressors o pacients amb antecedents de tractament PUVA, per l'aparició de càncer de pell no melanoma.</p> <p><b>Reaccions d'hipersensibilitat sistèmica i respiratòria</b> Si es produeix una reacció anafilàctica o d'hipersensibilitat greu o respiratòria, s'ha d'interrompre immediatament l'administració d'ustekinumab i s'ha d'instaurar el tractament adequat.</p> <p><b>Vacunes</b> Abans d'iniciar el tractament amb ustekinumab, s'ha de considerar la administració de totes les vacunes segons les directrius de vacunació vigents. No s'han de fer servir de manera simultània vacunes d'organismes vius en els pacients tractats amb ustekinumab. No es disposa de dades sobre la resposta a vacunes d'organismes vius o inactives. Abans de la vacunació amb virus vius o bacteries vives, s'ha de retirar el tractament amb ustekinumab durant almenys 15 setmanes després de la última dosi i pot ser reinstaurat almenys 2 setmanes després de la vacunació. El metge prescriptor ha de consultar la fitxa tècnica de la vacuna específica per informació addicional i orientació sobre l'ús concomitant d'agents immunosupressors després de la vacunació.</p> <p><b>Tractament immunosupressor concomitant</b> No s'ha observat en els estudis de pacients amb malaltia de Crohn i colitis ulcerosa que l'ús concomitant d'immunosupressors o corticoides afectés a la seguretat o a l'eficàcia d'ustekinumab. Extreuar les precaucions quan ustekinumab s'utilitzi simultàniament amb altres immunosupressors.</p> <p><b>Contingut en sodi</b> Aquest medicament conté menys d'1 mmol de sodi (23 mg) per dosi, cosa que es considera "exempt de sodi".</p>	<p><b>Medicaments immunosupressors</b> No es recomana la combinació de filgotinib amb altres immunosupressors potents com ciclosporina, tacrolimús, biològics o altres iJAK, ja que no es pot excloure un risc d'immunosupressió addicional.</p> <p><b>Infeccions</b> Si durant el tractament amb filgotinib un pacient desenvolupa una infecció clínicament important o greu, s'ha de vigilar atentament i s'interromprà filgotinib si no hi ha resposta a antibioticoteràpia de referència. El tractament amb filgotinib es podrà restablir un cop la infecció estigui controlada.</p> <p><b>Avaluació de la tuberculosi prèvia al tractament</b> S'ha de considerar instaurar un tractament antituberculós abans d'administrar filgotinib en pacients amb antecedents de tuberculosi latent. No s'ha d'administrar filgotinib en pacients amb tuberculosi activa.</p> <p><b>Reactivació vírica</b> En estudis clínics s'han notificat casos de reactivació vírica, inclòs pel virus de l'herpes. Si un pacient presenta herpes zòster, s'ha d'interrompre temporalment el tractament amb filgotinib fins que es resolgui l'episodi. S'han de realitzar probes de detecció d'hepatitis víriques i monitoritzar d'acord a guies clíniques abans i durant el tractament amb filgotinib.</p> <p><b>Neoplàsia maligna</b> S'han observat neoplàsies malignes en les estudis clínics de filgotinib. S'han de considerar els riscos i beneficis del tractament amb filgotinib abans d'iniciar-lo en pacients amb neoplàsia coneguda (excepte càncer de pell no melanoma tractat amb èxit) o quan es consideri continuar el tractament amb filgotinib en pacients que desenvolupin una neoplàsia maligna. En pacients amb càncer de pell no melanoma es recomana realitzar avaluacions periòdiques als pacients amb major risc de càncer de pell.</p> <p><b>Fertilitat</b> En estudis animals, s'ha observat una disminució de la fertilitat, un deteriorament de l'espermatogènesi i efectes histopatològics en els òrgans reproductors masculins. Actualment es desconeix l'efecte potencial de filgotinib sobre la producció d'esperma i la fertilitat masculina en humans. Tampoc es disposa de dades sobre la reversibilitat d'aquests efectes potencials.</p> <p><b>Anomalies hematològiques</b> Es va notificar un recompte absolut de neutròfils (RAN)&lt;1000 cèl·lules/ml i un recompte absolut de limfòcits (RAL)&lt;500 cèl·lules/ml en &lt;3% dles pacients dels estudis de colitis ulcerosa. No iniciar tractament amb filgotinib o interrompre'l temporalment en pacients amb RAN&lt;1000 cèl·lules/ml, RAL&lt;500 cèl·lules/ml o hemoglobina &lt;8g/dL.</p> <p><b>Vacunes</b> No es recomana l'ús de vacunes vives durant el tractament amb filgotinib o immediatament abans d'iniciar el tractament. Es recomana que tots els pacients tinguin</p>

	<p>actualitzades totes les vacunes abans d'iniciar el tractament amb filgotinib.</p> <p><b>Lípids</b> El tractament amb filgotinib s'ha associat a augments dosi dependents en els nivells de colesterol total, HDL i lleugerament d'LDL. Es deconeixen els efectes sobre la morbi-mortalitat cardiovascular.</p> <p><b>Risc cardiovascular</b> Utilitzar amb precaució en pacients amb factors de risc cardiovascular donat el risc augmentat que tenen els pacients amb colitis ulcerosa.</p> <p><b>Tromboembolisme venós</b> S'han notificat esdeveniments de trombosi venosa profunda (TVP) i embolisme pulmonar (EP) en pacients tractats amb iJAK, inclòs filgotinib. Utilitzar amb precaució en pacients amb factors de risc com edat avançada, obesitat i antecedents de TVP/EP, o en intervencions quirúrgiques i immobilització prolongada. Si es presenta un quadre clínic de TVP/EP, interrompre el tractament amb filgotinib i realitzar una avaluació immediata dle pacient.</p> <p><b>Contingut en lactosa</b> Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre filgotinib.</p>
--	---

PUVA: fotoquimioteràpia amb psoralèn amb llum UVA

### Interaccions:

- **Ustekinumab**<sup>10</sup>: la farmacocinètica d'ustekinumab no es va veure alterada per l'ús concomitant de metotrexat, AINEs, 6- mercaptopurina, azatioprina i glucocorticoides orals, o per una exposició prèvia a agents anti-TNF $\alpha$  i/o vedolizumab). Un assaig in vitro no suggereix la necessitat d'ajustar la dosi en pacients en tractament concomitant amb substrats de CYP450.
- **Filgotinib**<sup>27</sup>: es metabolitza principalment per la carboxilesterasa-2, que pot ser inhibida *in vitro* per fàrmacs com el fenofibrat, el carvedilol, el diltiazem o la simvastatina. Es desconeix la rellevància clínica d'aquesta interacció. Filgotinib no és un inhibidor ni un inductor clínicament rellevant de la majoria dels enzims o transportadors principalment involucrats en interaccions (citocrom P450 i UDP-glucuronosiltransferases).

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 19. Riscos importants i informació pendent d'ustekinumab i filgotinib.

	Ustekinumab <sup>29</sup>	Filgotinib <sup>30</sup>
<b>Riscos identificats</b>	Reaccions d'hipersensibilitat sistèmica greus Paràlisi facial	Infeccions greus i infeccions oportunistes Herpes zòster
<b>Riscos potencials</b>	Infeccions greus (incloses infeccions per micobactèries i per salmonel·la) Neoplàsies Esdeveniments cardiovasculars Depressió greu inclosa ideació suïcida	Embrioletalitat i teratogenicitat Alteració de l'espermatogènesi, que comporta la possible reducció de la fertilitat en homes Neoplàsies



	Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible Tromboembolisme venós Exposició durant l'embaràs	Tromboembolisme venós (trombosi venosa profunda i embolisme pulmonar) Perforació gastrointestinal Càncer de pell no melanoma Esdeveniments majors cardiovasculars Hiperlipidèmia Varicel·la-zòster
<b>Informació pendent</b>	Ús en pacients amb antecedents de tuberculosi latent o tuberculosi Ús en pacients amb malignitats concurrents o antecedents de malignitats Ús en pacients amb ús recent o concomitant d'immunosupresors (excepte metotrexat, 6-mercaptopurina, azatioprina, àcid-5-aminodislicílic i corticoesteroides Seguretat a llarg termini en pacients ≥6 anys amb psoriasi Impacte en el creixement a llarg termini en pacients ≥6 anys amb psoriasi Seguretat a llarg termini en pacients adults amb malaltia de Crohn o colitis ulcerosa activa de moderada a greu	Ús en pacients amb evidència d'infecció crònica per hepatitis B o C no tractada Efecte de l'eficàcia de la vacunació Ús en pacients majors de 75 anys

*Es recomana consultar el resum del Pla de gestió de riscos per obtenir més informació.*

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

Ustekinumab i filgotinib estan indicats en el tractament de pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa amb resposta inadequada, intolerància o contraindicacions a tractaments convencionals o a biològics. El finançament d'ustekinumab es restringeix a l'ús previ de fàrmacs anti-TNF i filgotinib està pendent de decisió sobre preu i finançament.

El disseny dels estudis inclosos en l'informe es considera adequat i en línia amb la resta d'estudis que s'han realitzat fins a la data amb la resta de tractaments disponibles per a la mateixa indicació. A destacar:

- La variable principal utilitzada és la remissió clínica, amb diferent definició segons l'estudi, de manera que en els estudis d'ustekinumab la remissió clínica venia definida per una puntuació Mayo  $\leq 2$  amb troballes endoscòpiques normals o amb eritema i/o friabilitat, sagnat rectal absent o amb traces, freqüència de deposicions lleugerament superior a l'habitual i avaluació normal per part del metge o malaltia lleu; i en els estudis de filgotinib la remissió clínica no tenia en compte l'avaluació per part del metge i a més es requeria absència de sagnat rectal, per tant, més difícil d'assolir. Cal tenir en compte les recomanacions de les darreres guies de la EMA<sup>5</sup>, que tot i ser posteriors al disseny dels estudis, recomanen com a variables co-primàries la remissió simptomàtica (freqüència de deposicions habitual i sagnat rectal absent) i la remissió endoscòpica (troballes normals). Tot i així, actualment no hi ha estudis que utilitzin aquestes dues variables com a co-primàries, sinó que s'inclou la remissió endoscòpica com a variable secundària.
- Les variables secundàries utilitzades es consideren adequades i tot i que en pràctica clínica, les avaluacions endoscòpica i histo-endoscòpica no es realitzen de forma rutinària.

- El comparador utilitzat en els estudis és placebo, que tot i no considerar-se el més adequat, és el comparador que s'ha utilitzat en els diferents estudis de la resta de tractaments amb la mateixa indicació. En l'estudi d'inducció d'ustekinumab, els pacients que no responien a una primera dosi de placebo podien rebre una dosi d'ustekinumab 6mg/kg intravenosa i en cas de resposta entraven a l'estudi de manteniment on es re-aleatoritzaven 1:1:1 a rebre per via subcutània ustekinumab cada 12 setmanes, ustekinumab cada 8 setmanes o placebo. Els pacients responsius tardans a ustekinumab i els pacients amb resposta a placebo administrat a la setmana 0 van formar part de la població no aleatoritzada. En l'estudi de filgotinib l'aleatorització va ser de 2:2:1 a rebre filgotinib 200mg, filgotinib 100mg o placebo, respectivament i en cas de resposta entraven a l'estudi de manteniment on es re-aleatoritzaven 2:1 a rebre la mateixa dosi de filgotinib o placebo, respectivament.
- La població inclosa en els estudis es considera ben balancejada entre grups i representativa de la població a tractar. Cal tenir en compte que en els estudis d'inducció només es van aleatoritzar els pacients responsius en la inducció, tant en l'estudi d'ustekinumab com en el de filgotinib.
- La durada dels estudis de manteniment va ser d'aproximadament 1 any.

No es disposa de comparacions directes entre ustekinumab o filgotinib i la resta de tractaments amb la mateixa indicació. Tot i així, els resultats d'eficàcia en termes de remissió clínica en pacients pretractats són similars als obtinguts amb altres fàrmacs biològics (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab i tofacitinib) assajats enfront placebo com així es va mostrar en el meta-anàlisi en xarxa de la EUnetHTA. No obstant, el meta-anàlisi en xarxa Singh et al. va mostrar que en pacients pretractats amb biològics, ustekinumab i tofacitinib eren superiors enfront vedolizumab i enfront adalimumab. Aquests resultats s'han d'interpretar amb cautela donat que es tracta de comparacions indirectes entre fàrmacs assajats amb diferents dissenys d'estudis. No es disposa de comparacions indirectes entre filgotinib i la resta de tractaments autoritzats.

Dels resultats d'eficàcia destacar:

- En els estudis d'inducció i manteniment (UNIFI-I i UNIFI-M), ustekinumab va mostrar superioritat enfront placebo en la variable principal remissió clínica amb un 15,5% dels pacients en remissió clínica respecte a un 5,3% en el grup placebo ( $p < 0,001$ ). Així mateix, ustekinumab va mostrar superioritat ( $p < 0,001$ ) en les següents variables secundàries ajustades: curació endoscòpica de la mucosa en la inducció i el manteniment, resposta clínica en la inducció i resposta clínica mantinguda en el manteniment, curació histoendoscòpica en la inducció i remissió clínica lliure de glucocorticoides i remissió clínica mantinguda en el manteniment. Ustekinumab 90mg cada 8 setmanes no va mostrar superioritat enfront placebo en la variable secundària ajustada de remissió clínica mantinguda, tot i ser la pauta d'intensificació indicada segons fitxa tècnica.
- En l'anàlisi *post-hoc* que es va realitzar per avaluar l'eficàcia d'ustekinumab en les variables principal i secundàries ajustades segons el perfil de fallada a biològics (naïf a biològics, fallada a  $\geq 1$  anti-TNF i fallada a anti-TNF i vedolizumab), els resultats d'eficàcia van ser consistents amb els de la població global i de menor magnitud en pacients amb fallada a biològics, amb l'excepció de la curació endoscòpica i la remissió clínica mantinguda en el manteniment amb la pauta d'ustekinumab cada 12 setmanes en pacients pretractats amb biològics que no va mostrar significança estadística respecte a placebo. En els pacients amb fallada a anti-TNF i vedolizumab en el manteniment no es va observar benefici en cap de les variables, tot i que el baix nombre de pacients fa que no es puguin extreure conclusions formals. L'eficàcia d'ustekinumab també va ser consistent amb la observada



per a la població global tant si els pacients rebien tractament concomitant amb fàrmacs convencionals com si no en rebien.

- En els estudis de filgotinib (SELECTION), tant en la inducció com en el manteniment, la dosi de filgotinib de 200mg al dia va mostrar superioritat enfront placebo en la variable principal remissió clínica amb un 26,1% dels pacients naïf en remissió clínica amb filgotinib 200mg enfront 15,3% amb placebo, i 11,5% dels pacients pretractats amb biològics enfront 4,2% amb placebo ( $p=0,0157$  i  $p=0,0103$ , inducció i manteniment, respectivament). Així mateix, filgotinib 200mg va mostrar superioritat enfront placebo en les següents variables secundàries ajustades en la inducció en els pacients naïf a biològics: remissió puntuació Mayo, remissió endoscòpica, remissió histològica, remissió puntuació Mayo (definició alternativa). Per a pacients pretractats amb biològics en la inducció, la única variable secundària que va mostrar significància estadística va ser la remissió histològica. En el manteniment, filgotinib 200mg va ser estadísticament superior a placebo en les variables secundàries ajustades remissió clínica lliure de GC en els últims 6 mesos, remissió clínica mantinguda, remissió puntuació Mayo, remissió endoscòpica, remissió histològica i remissió puntuació Mayo (definició alternativa). Aquests resultats es consideren clínicament rellevants.
- L'eficàcia en el manteniment segons exposició a biològics per a la variable principal va mostrar un benefici de major magnitud en pacients tractats amb filgotinib 200mg respecte a placebo, tot i que el baix nombre de pacients fa que no es puguin extreure conclusions formals.

Pel que fa a la qualitat de vida, es va observar una millora clínicament rellevant mitjançant el qüestionari específic per a malaltia inflammatòria intestinal (IBDQ) amb ustekinumab en la inducció i amb filgotinib 200mg i placebo en la inducció. No es va observar millora clínicament rellevant en la qualitat de vida amb ustekinumab ni amb filgotinib en el manteniment.

El perfil de seguretat d'ustekinumab es caracteritza principalment per les infeccions de tracte respiratori superior, les alteracions gastrointestinals, la nasofaringitis i la cefalea. La freqüència d'EA i EAG van ser comparables entre els grups d'ustekinumab i placebo. L'estudi d'extensió no va revelar nous EA no coneguts.

El perfil de seguretat de filgotinib es caracteritza principalment per les infeccions de tracte respiratori superior, infeccions de tracte urinari, nasofaringitis, i en estudis amb animals, efectes negatius sobre la fertilitat masculina amb disminució de la fertilitat, alteració de l'espermatogènesi i efectes histopatològics en òrgans reproductors masculins. Hi ha en marxa dos estudis, el MANTA amb l'objectiu d'avaluar la seguretat testicular de filgotinib en pacients adults homes amb malaltia inflammatòria intestinal de moderada a greu activa, i el MANTA-Ray amb l'objectiu d'avaluar els efectes de filgotinib en paràmetres de l'esperma en pacients adults homes amb artritis reumatoide activa, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant i espondiloartritis axial no radiogràfica. El CHMP de l'EMA considera que filgotinib s'hauria de restringir a dones i a homes que no vulguin ser pares. L'estudi d'extensió no va revelar nous EA no coneguts.

Encara que filgotinib presenti una selectivitat major per a uns subtipus de JAK, el perfil de seguretat és similar al de la resta d'iJAK. Recentment, s'han publicat noves dades de farmacovigilància de tofacitinib sobre el risc de tromboembolisme venós en pacients amb factors de risc i l'increment del risc d'EA cardiovasculars majors i de neoplàsies malignes en comparació amb els inhibidors del TNF.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament

A la taula 20, es presenten els costos del tractament amb ustekinumab i filgotinib davant del cost dels comparadors vedolizumab i tofacitinib.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos 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. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

**Taula 20. Cost notificat d'ustekinumab i vedolizumab.**

	<b>Ustekinumab</b> (Stelara®)	<b>Vedolizumab</b> (Entyvio®) iv	<b>Vedolizumab</b> (Entyvio®) sc
<b>Presentacions</b>	Vial 130mg Xeringa 90mg	Vial 300mg	Xeringa i ploma 108mg
<b>Preu unitari†</b>	2.982,20 €	3.334,29 €	897,69 €
<b>Posologia (via administració)</b>	390mg <sup>a</sup> S0 (iv) i a partir de la S8 90mg/12S (sc)  Intensificació: 90mg/8S (sc)	300mg S0, S2, S6 i després cada 8S (iv)  Intensificació: 300mg/4S	108mg/2S (sc) després d'haver rebut almenys dues dosis iv i enlloc de la següent dosi iv programada <sup>b</sup>
<b>Nº unitats any 1r any</b>	7	9	2 iv + 23 sc
<b>Cost tractament 1r any</b>	20.875,40 €	30.008,63 €	27.315,46 €
<b>Nº unitats 2n any i següents</b>	4,3	6,5	26
<b>Cost tractament 2n any i següents</b>	12.823,46 €	21.672,90 €	23.339,95 €
<b>INTENSIFICACIÓ Nº unitats 2n any i següents</b>	6,5	13	NA
<b>INTENSIFICACIÓ Cost tractament 2n any i següents</b>	19.384,30 €	43.345,80 €	NA

iv: intravenosa; NA: no aplica; S:setmana; sc:subcutània  
† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2022 (PVL notificat + IVA4%) – RD% .  
<sup>a</sup> Els càlculs s'han fet considerant un pes > 55 kg i ≤ 85 kg.  
<sup>b</sup> Els càlculs s'han fet suposant que es reben 2 dosis intravenoses.

**Taula 21. Cost notificat de filgotinib i tofacitinib.**

	<b>Filgotinib</b> (Jyseleca®)	<b>Tofacitinib</b> (Xeljanz®)
<b>Presentacions</b>	Comprimits 200mg	Comprimits 5mg
<b>Preu unitari†</b>	32,32 €	14,16 €
<b>Posologia (via administració)</b>	200mg/24h (vo)	10mg/12h primeres 8-16 setmanes i després 5 mg/12h (vo)

Nº unitats any 1r any	365	840
Cost tractament 1r any	11.797,97 €	11.890,32 €
Nº unitats 2n any i següents	365	730
Cost tractament 2n any i següents	11.797,97 €	10.333,25 €
vo: via oral † Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2022 (PVL notificat + IVA4%) – RD% .		

Taula 22. Cost notificat dels anti-TNF indicats en el tractament de la colitis ulcerosa.

	Adalimumab	Adalimumab biosimilar	Golimumab	Infliximab iv	Infliximab biosimilar iv	Infliximab biosimilar sc
	Humira®	Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®	Simponi®	Remicade®	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®	Remsima®
<b>Presentacions</b>	Ploma o xeringa 40mg i 80mg	Ploma o xeringa 40mg	Ploma 50mg i 100mg	Vial 100mg	Vial 100mg	Ploma o xeringa 120mg
<b>Preu unitari†</b>	40mg: 534,71€ 80mg: 1069,42 €	Amgevita®: 454,51€ Hulio®: 454,51€ Hyrimoz®: 534,71€ Idacio®: 326,04€ Imraldi®: 481,24€	50mg: 1.074,55€ 100mg: 2.234€	557,73€	Flixabi®: 501,96€ Inflectra®: 457,34€ Remsima®: 457,34€ Zessly®: 457,34€	501,96€
<b>Posologia (via administració)</b>	160mg S0, 80mg S2 i després 40 mg/2S (sc) Intensificació: 40mg/S o 80mg/2S (sc)		200mg S0, 100mg S2, a partir de S6 50mg/4S (si <80kg) o 100mg/4S (si ≥80kg) (sc) Intensificació: 100mg/4S (sc)	5 mg/kg les set. 0, 2 i 6, i després c/8S <sup>c</sup> (iv)  Intensificació: 10 mg/kg c/8S (iv)		120mg/2S (sc), iniciar 4 setmanes després de la última administració de dues perfusions d'infliximab 5mg/kg iv administrades amb dues setmanes de diferència
<b>Nº unitats 1r any<sup>y</sup></b>	31 <sup>a</sup>	31	<80kg: 18 ≥80: 29 <sup>b</sup>	36	36	23
<b>Cost tractament 1r any</b>	16.576,01€	Amgevita®/Hulio®: 14.089,81€ Hyrimoz®: 16.576,01€ Idacio®: 10.107,24€ Imraldi®: 14.918,44€	<80kg: 19.341,97€ ≥80kg: 31.162,07€	20.078,28 €	Flixabi®: 18.070,56 € Inflectra®: 16.464,24 € Remsima®: 16.464,24 € Zessly®: 16.464,24 €	11.544,99€
<b>Nº unitats 2n any i següents<sup>y</sup></b>	26	26	<80kg:13 ≥80kg:26 <sup>b</sup>	26	26	26
<b>Cost tractament 2n</b>	13.902,46€	Amgevita®/Hulio®: 11.817,26€	<80kg:13.969,20€	14.500,98 €	Flixabi®: 13.050,96 €	13.050,96€

<b>any i següents</b>		Hyrimoz®: 13.902,46€ Idacio®: 8.477,04€ Imraldi®: 12.512,24€	≥80kg:27.938, 40€		€ Inflectra®: 11.890,84 € Remsima® : 11.890,84 € Zessly®: 11.890,84 €	
<b>INTENSIFICAC IÓ</b> <b>Nº unitats 2n any i següents</b> a,y	52	52	26 <sup>b</sup>	52	52	NA
<b>INTENSIFICAC IÓ</b> <b>Cost tractament 2n any i següents</b>	27.804,92 €	Amgevita®/Hulio®: 23.634,52€ Hyrimoz®: 27.804,92€ Idacio®: 16.954,08€ Imraldi®: 25.024,48€	27.938,40€	29.001,96 €	Flixabi®: 26.101,92 € Inflectra®: 23.781,68 € Remsima® : 23.781,68 € Zessly®: 23.781,68 €	NA
iv: intravenosa; NA: no aplica; S:setmana; sc: subcutània <sup>a</sup> Número d'unitats d'adalimumab calculat amb la presentació de 40mg. <sup>b</sup> Número d'unitats de golimumab calculat amb la presentació de 50mg. <sup>c</sup> Els càlculs s'han fet considerant un pes corporal de 70 kg (350 mg). <sup>y</sup> 1 any = 52 setmanes. †Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2022 (PVL notificat + IVA4%) – RD%.						

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons dades pròpies provinents del Registre de pacients i tractaments MHDA de la colitis ulcerosa de moderada a greu activa, a Catalunya, a data 31 de desembre de 2021, hi havia 1043 tractaments actius en pacients naïf a biològics (86,2% amb anti-TNF, 1,4% amb tofacitinib i 12,4% amb vedolizumab); i 462 tractaments actius en pacients pretractats amb biològics (32,2% amb anti-TNF, 14,5% (67) amb tofacitinib i 53,3% amb vedolizumab). Així mateix, a data 31 de desembre de 2021, hi havia 98 tractaments actius amb ustekinumab (14,4% dels tractaments actius per a la CU l'any 2021). No s'ha registrat cap tractament amb filgotinib, no obstant, tenint en compte que els pacients candidats a inhibidors de la JAK es distribuïran de manera similar a rebre tofacitinib o filgotinib, s'espera que un 50% dels pacients tributaris es tractin amb filgotinib, representant uns 34 pacients candidats a filgotinib en els primers 3 anys.

## **Annex 1. Avaluació de fonts secundàries Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions**

**Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) 2020<sup>8</sup>:** es recomana l'ús d'ustekinumab en la inducció i posterior manteniment de la remissió en pacients amb brot moderat de colitis ulcerosa refractari a tractament convencional o biològic. És difícil definir la seva posició entre els diferents esquemes de tractament donat que no es disposa d'estudis comparatius directes amb vedolizumab ni amb anti-TNF, i l'experiència observacional directa és escassa.

**American Gastroenterological Association (AGA) 2020<sup>31</sup>:** es recomana l'ús d'infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib o ustekinumab enfront no tractament. En pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu exposats prèviament a infliximab es suggereix l'inducció de la remissió amb d'ustekinumab o tofacitinib enlloc de vedolizumab o adalimumab.

**European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2021<sup>32</sup>:** es recomana el tractament amb ustekinumab per a la inducció de la remissió en pacients amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa amb resposta inadequada o intolerància al tractament convencional. Es recomana el manteniment de la remissió amb ustekinumab en pacients amb resposta a ustekinumab en al inducció.

Les guies esmentades són prèvies a l'aprovació de filgotinib.

### **Informe de posicionament terapèutic**

Ustekinumab: no existeixen comparacions directes d'ustekinumab enfront les alternatives teraoèutiques existents per al tractament de la colitis ulcerosa, ja sigui anti-TNF, vedolizumab o tofacitinib, pel que no és possible establir clarament una diferència entre ells. Així doncs, ustekinumab podria considerar-se una opció de tractament en pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa amb resposta inadequada, pèrdua de resposta o intolerància al tractament convencional o biològic o amb contraindicació a aquests tractaments.<sup>33</sup>

## Avaluacions per altres organismes

Taula 1. Recomanacions d'altres organismes sobre ustekinumab i filgotinib en el tractament de la colitis ulcerosa.

	Ustekinumab	Filgotinib
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>  Anglaterra	17/06/2020:  Es recomana ustekinumab com una opció de tractament en pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa amb resposta inadequada, pèrdua de resposta o intolerància al tractament convencional o biològic (inclòs anti-TNF) si el preu d'ustekinumab és no superior a l'acordat amb <i>Commercials Medicines Unit</i> . <sup>34</sup>	En procés
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>  Escòcia	06/03/2020:  S'accepta l'ús d'ustekinumab a l'NHS Scotland en pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa amb resposta inadequada, pèrdua de resposta o intolerància al tractament convencional o biològic o amb contraindicació a aquests tractaments.  La recomanació està subjecta a la disponibilitat d'un acord <i>Patient Access Scheme</i> (PAS) en que es proporcionin resultats de cost-efectivitat o d'un preu de catàleg equivalent o inferior. <sup>35</sup>	No avaluat
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>  Canadà	16/07/2020:  Es recomana ustekinumab per al tractament de pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa amb resposta inadequada, pèrdua de resposta, intolerància o contraindicació als tractaments convencionals o a biològics. Condicions de reemborsament: haver assolit resposta clínica al tractament d'inducció en les primeres 8 setmanes. El preu del tractament amb ustekinumab no podrà ser superior al del biològic menys costós que es reemborsi actualment en el tractament de la colitis ulcerosa. <sup>36</sup>	No avaluat
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>  França	22/07/2020:  Es considera que ustekinumab en el tractament de pacients adults amb colitis ulcerosa de moderada a greu activa amb resposta insuficient, pèrdua de resposta, intolerància o contraindicació als tractaments convencionals i a almenys un biològic entre anti-TNF i vedolizumab, presenta un benefici clínic ( <i>service médical rendu</i> ) important i un valor clínic afegit ( <i>amélioration du service médical rendu</i> ) nul.  Reemborsament com a tractament de 3a línia. <sup>37</sup>	No avaluat
<b>Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)</b>  Alemanya	No avaluat	No disponible en anglès (només alemany)

## Bibliografia

1. Ministry of Health of the Republic of Croatia (MIZ Croatia), Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMiT) and Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Ustekinumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic, or have medical contraindications to such therapies. EUnetHTA Project ID: PTJA07. 2019.
2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Informe tècnic d'adalimumab, golimumab, infliximab, vedolizumab i tofacitinib per al tractament de la colitis ulcerosa. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M et al. 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 Crohn's Colitis*. 2017;649-70. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Stelara® (ustekinumab). EMEA/H/C/000958/II/0071. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juliol 2019.
5. 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. Data consulta, juny 2019. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf)
6. Marín-Jiménez I, Saro C, Díaz V, Acosta MB, Gómez-García M, Casbas AG. Epidemiology and hospital resources use in the treatment of ulcerative colitis at gastroenterology units in Spain (EPICURE study). *Drugs Context*. 2018; 7: 212505.
7. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;769-84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
8. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 1 agost 2020;43:1-57. DOI: 10.1016/J.GASTROHEP.2020.07.001
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Jyseleca® (filgotinib). EMEA/H/C/005113/II/0001. Amsterdam (The Netherlands). European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jyseleca-h-c-005113-ii-0001-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jyseleca-h-c-005113-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
10. Fitxa tècnica de Stelara® (ustekinumab). Janssen-Cilag International N.V. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA) [Internet] [citad febrer 2022].



11. Fitxa tècnica de Jyseleca® (filgotinib). Galapagos NV. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA) [Internet] [citat febrer 2022].
12. Medicines | European Medicines Agency.
13. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS.
14. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Stelara® (ustekinumab). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA).
15. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) de la FDA d'Stelara® (ustekinumab). U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponible a:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125261Orig1s153,761044s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125261Orig1s153,761044s005lbl.pdf)
16. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de noviembre de 2021. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
17. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, et al. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 52(11-12): 1658-75.
18. Abreu M, Rowbotham D, Danese S, Sandborn W, Miao Y, Zhang H, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohn's Colitis.* 2022;1-13. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac030>
19. Singh S., Murad MH., Fumery M., Dulai PS., Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.01.008
20. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-14. DOI: 10.1056/NEJMoa1900750
21. Schroeder K, Tremaine W, Ilstrup D. Coated oral 5-amino-salicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-9.
22. Feagan G, Danese S, Loftus Jr EV, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10292):2372-84.
23. Irvine E, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak R, Groll A, et al. Quality of life: A valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1994;106(2):287-96.
24. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Lofberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47: 404–09.



25. Supplement de: Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Jyseleca® (filgotinib). EMEA/H/C/005113/0000. Amsterdam (The Netherlands). European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jyse>.
27. Fitxa tècnica de Jyseleca® (filgotinib). Gilead Sciences Ireland UC. Amsterdam (The Netherlands): The European Medicines Agency - EMA [Internet]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201480001/FT\\_1201480001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201480001/FT_1201480001.html).
28. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador para profesionales sanitarios. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
29. EPAR-Risk management plan summary. Stelara® (ustekinumab). Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); març 2021. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/stelara-epar-risk-management-plan-summary\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/stelara-epar-risk-management-plan-summary_.pdf)
30. European Medicines Agency. Summary of the Risk Management Plan - Jyseleca® (filgotinib). 2021; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jyseleca-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jyseleca-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).
31. Feuerstein J, Isaacs K, Schneider Y, Siddique S, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Coliti. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-61. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>
32. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(1):2-17. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
33. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ustekinumab (Stelara®) en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada-grave. IPT, 48/2021. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); octubre 2021.
34. Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis.TA633. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); juny 2020.
35. Ustekinumab 130mg concentrate for solution for infusion and 90mg solution for injection (vials) and solution for injection in pre-filled syringe (Stelara®). SMC 2250. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); març 2020.
36. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (final). Ustekinumab (Stelara). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); juliol 2020.
37. Ustekinumab (Stelara). (CT18134). Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); juliol 2020.