

# Filgotinib per al tractament de l'artritis reumatoide

## Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

28 d'abril del 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-Mañá, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Joan Miquel Nolla (Servei de reumatologia de l'Hospital de Bellvitge) i Raimon Sanmarti (Servei de reumatologia de l'Hospital Clínic).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Laia Rosich, Caridad Pontes, Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Lucía Váñez

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. Filgotinib per al tractament de l'artritis reumatoide: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: filgotinib, iJAK, artritis reumatoide

**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. Utilització en poblacions especials.....	8
3.2. Dades farmacocinètiques .....	8
4. Evidència disponible .....	9
5. Avaluació de l'eficàcia .....	9
5.1. Assaigs clínics .....	9
6. Avaluació de la seguretat .....	18
6.1. Esdeveniments adversos .....	19
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	21
6.3. Pla de gestió de riscos .....	22
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	23
8. Àrea econòmica .....	25
8.1. Cost del tractament .....	25
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	28
Bibliografia.....	32

## 1. Punts clau

- Filgotinib és un inhibidor de les janus quinases (JAK) autoritzat per l'EMA per al tractament de l'artritis reumatoide (AR) activa de moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a un o més fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM), que es pot utilitzar en monoteràpia o en combinació amb metotrexat.
- L'evidència disponible prové de tres estudis pivot fase III: l'estudi FINCH 1, en pacients amb resposta inadequada a metotrexat (RI-MTX); l'estudi FINCH 2, en pacients amb resposta inadequada a FAMM biològics (RI-FAMMb); i l'estudi FINCH 3, en pacients sense tractament previ amb MTX. Els tres estudis pivot són assaigs clínics aleatoritzats, de fase III, multicèntrics i amb cegament doble.
- Els tres estudis pivot van incloure majoritàriament dones de raça blanca, d'entre 50 i 60 anys amb malaltia d'alta activitat. La majoria dels pacients inclosos a l'estudi FINCH 1 no havien rebut tractament previ amb un FAMMb, a l'estudi FINCH 2, la majoria de pacients havia rebut entre un i tres FAMM i l'estudi FINCH 3 va incloure pacients amb diagnòstic recent d'AR, la tercera part dels quals no havia rebut cap FAMM pel control de l'AR.
- En referència a l'eficàcia, la combinació de filgotinib + MTX o FAMM sintètic convencional (FAMMsc) va demostrar ser superior a placebo + MTX o FAMMsc en l'assoliment d'ACR20 tant en pacients que no havien rebut tractament previ com en pacients amb RI-FAMMsc o RI-FAMMb. A l'estudi FINCH 1, a més, la combinació de filgotinib + MTX va demostrar la no inferioritat respecte a adalimumab + MTX en el nombre de pacients que aconseguix malaltia de baixa activitat. La resta de variables secundàries clau també van ser favorables a la combinació de filgotinib + MTX o FAMMsc respecte a placebo + MTX o FAMMsc en els tres estudis.
- Respecte a la monoteràpia amb filgotinib en pacients que no havien rebut tractament previ, no es van trobar diferències en comparació a la monoteràpia amb MTX. No es disposa de dades d'eficàcia del tractament amb filgotinib en monoteràpia en pacients amb RI-FAMMsc o RI-FAMMb.
- En relació a la qualitat de vida mesurada amb el qüestionari HAQ-DI, es va observar una diferència estadísticament significativa i clínicament rellevant a favor de filgotinib + MTX o FAMMsc respecte a MTX o FAMMsc en pacients amb RI-MTX o RI-FAMMb. En canvi, en els pacients que no havien rebut tractament previ, la diferència no va ser clínicament rellevant.
- Les reaccions adverses 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.
- En els assaigs clínics, la proporció de pacients que va presentar algun esdeveniment advers (EA) va ser similar entre els tractats amb filgotinib i els del grup control. Tanmateix, la proporció de pacients amb un EA greu, principalment pneumònia, va ser superior en els pacients tractats amb filgotinib i es van produir més discontinuacions prematures del tractament amb filgotinib que amb adalimumab o placebo (10,6%, 5,5% i 3,1%, respectivament). La mortalitat també va ser major amb filgotinib, amb una taxa ajustada per any d'exposició de 0,5 morts per cada 100 pacients-any respecte a 0,3 morts per cada 100 pacients-any amb adalimumab.

- Entre els EA d'interès destaquen un major nombre de morts de causa cardiovascular, un major risc de tuberculosi latent o infecció per herpes zòster, i un major risc de perforació gastrointestinal i càncer de pell no melanoma.
- 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 fertilitat masculina en humans. Hi ha dos estudis en marxa per intentar aclarir el possible efecte sobre l'espermatogènesi (estudis MANTA i MANTA-Ray).

**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

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia inflamatòria d'etiologia autoimmunitària en la qual es produeix una inflamació crònica de la membrana sinovial, que condueix a la destrucció progressiva de les estructures articulars<sup>1</sup>.

És una malaltia de distribució universal, amb una prevalença mundial d'entre el 0,2 i l'1% i és més freqüent en dones que en homes (relació 3:1)<sup>2</sup>. A Espanya, la prevalença estimada és del 0,82% (estudi EPISER-2016<sup>3</sup>) amb una incidència de 8,3 casos per cada 100.000 habitants i any<sup>2</sup>.

L'etiologia és desconeguda, però es considera que possiblement existeixen diferents factors desencadenants, com ara genètics, ambientals o infecciosos, que poden afavorir l'aparició de la malaltia en pacients predisposats<sup>4</sup>.

L'AR es manifesta com una malaltia poliarticular d'inici gradual. Es presenta en forma de brotades amb inflamació articular, rigidesa i dolor en articulacions perifèriques, encara que a mesura que progressa, es poden veure afectades també articulacions més proximals. La destrucció articular progressiva i irreversible provocada per la inflamació crònica pot comportar deformitats articulars i la limitació funcional de les articulacions afectades. A més a més, els pacients poden presentar símptomes extraarticulars com: astènia, malestar, febrícula, anorèxia, serositis o vasculitis<sup>1</sup>.

El diagnòstic és clínic, basat principalment en l'examen físic, la serologia i les proves radiològiques. Per mesurar l'activitat de la malaltia i avaluar la resposta al tractament s'utilitza el DAS-28 (*Disease Activity Score* basat en 28 articulacions), desenvolupat per l'*European League Against Rheumatism*, que mesura l'activitat de la malaltia en 28 articulacions a partir d'una puntuació numèrica composta<sup>5</sup>.

Els factors que es relacionen amb un pitjor pronòstic són: persistència de malaltia de moderada o alta activitat després de tractament amb un fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia (FAMM) sintètic convencional (FAMMsc); nivells elevats de reactants de fase aguda; nombre elevat d'articulacions inflamades; presència de factor reumatoide (FR) i/o d'anticossos anti-pèptids citrulinats cíclics (ACCP), especialment en nivells elevats; presència d'erosions precoces i fracàs al tractament amb dos o més FAMMsc<sup>6</sup>.

L'AR és una malaltia amb importants implicacions en la qualitat de vida del pacient, tant per l'afectació articular com per l'afectació sistèmica i les comorbiditats associades. Això suposa una càrrega important pels sistemes d'atenció sanitària i la societat, amb elevats costos socials associats a les visites periòdiques als centres de salut, l'augment de la discapacitat i la incapacitat laboral, la reducció de la qualitat de vida i la mortalitat prematura dels pacients<sup>7-9</sup>.

### 2.2. Tractament de la malaltia

Actualment no es disposa de cap tractament curatiu per l'AR i les alternatives disponibles tenen com a objectiu aconseguir la remissió clínica o, si no és possible, un baix nivell d'activitat clínica de la malaltia<sup>6</sup>.

Les guies nacionals<sup>4</sup> i europees<sup>6</sup> recomanen iniciar un tractament precoç amb un FARM, per tal de prevenir el dany estructural en l'articulació i mantenir l'activitat funcional dels pacients<sup>6</sup>. Es distingeixen tres tipus de FARM<sup>6</sup>:

- FARM sintètics convencionals (FAMMsc): metotrexat (MTX), leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina.
- FARM sintètics dirigits (FAMMSd): baricitinib, tofacitinib, upadacitinib.
- FARM biològics (FAMMb): adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, sarilumab, tocilizumab, abatacept, rituximab, anakinra.

Les recomanacions actualment vigents<sup>4,6</sup> aconsellen iniciar el tractament de l'AR amb un FAMMsc, preferentment amb MTX, ja que és el que ha demostrat major eficàcia. En pacients que no assoleixen l'objectiu terapèutic amb MTX o un altre FAMMsc, es recomana afegir al tractament un FAMMb o FAMMSd<sup>4,6</sup>. L'elecció del fàrmac dependrà de les característiques i preferències del pacient i/o la presència de comorbiditats<sup>4,6</sup>. En cas de no assolir l'objectiu terapèutic amb l'addició d'un FAMMb o FAMMSd, es recomana canviar-lo per un altre FAMMb o FAMMSd<sup>4,6</sup>.

Malgrat tot, més de la meitat dels pacients no aconsegueixen assolir una baixa activitat de la malaltia després del tractament amb un FARM, ja sigui per efectes adversos, manca de tolerabilitat, ineficàcia primària o per resistència al tractament farmacològic amb la generació d'anticossos antifàrmac<sup>10,11</sup>. La manca d'adherència al tractament i la presència de comorbiditats també s'han relacionat amb una pitjor resposta al tractament. Per aquest motiu, cal considerar aquests aspectes i recomanar la introducció de mesures higienicodietètiques (deixar de fumar, mantenir un bon nivell d'activitat física i controlar la malaltia periodontal) abans de modificar el tractament<sup>6,12</sup>.

En el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF), s'ha avaluat l'ús de FAMMb<sup>13,14</sup> (adalimumab, abatacept, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, sarilumab, tocilizumab) i FAMMSd<sup>15,16</sup> (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib) per al tractament de pacients adults amb AR activa de moderada a greu quan la resposta als FAMMsc, inclòs el metotrexat, ha estat inadequada.

Filgotinib és un nou FAMMSd aprovat per l'EMA per al tractament de l'AR activa de moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a un o més FARM.

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de filgotinib (Jyseleca®)

<b>Principi actiu</b> <sup>17</sup>	Filgotinib
<b>Nom comercial</b> <sup>17</sup>	Jyseleca®
<b>Laboratori</b> <sup>17</sup>	Galapagos NV.
<b>Presentacions</b> <sup>17</sup>	Comprimits recoberts amb pel·lícula, 100 mg i 200 mg.
<b>Excipients de declaració obligatòria</b> <sup>17</sup>	Lactosa, midó pregelatinitzat.
<b>Codi ATC</b> <sup>17</sup>	L04AA45 – Immunosupressors selectius.
<b>Procediment d'autorització</b> <sup>18</sup>	Procediment centralitzat. Seguiment addicional ▼
<b>Condicions de dispensació</b> <sup>19</sup>	Diagnòstic hospitalari.
<b>Indicació avaluada i data d'autorització</b> <sup>18,20</sup>	EMA (24.09.2020): Tractament de l'artritis reumatoide activa de moderada a greu en

	pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a un o més fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM). Es pot utilitzar en monoteràpia o en combinació amb metotrexat.  FDA: no autoritzat.
<b>Situació de finançament</b> <sup>19</sup>	01.11.2021
<b>Mecanisme d'acció</b> <sup>17</sup>	Filgotinib és un inhibidor competitiu i reversible de les janus quinases (JAK). 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 assaigs cel·lulars humans, filgotinib presenta una inhibició preferent de la senyalització mediada per JAK1/JAK3 posterior dels receptors de citoquines heterodimèriques per les interleucines 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 enfront dels receptors de citoquines que senyalitzen a través de parells de JAK2 o JAK2/TYK2.
<b>Posologia i forma d'administració</b> <sup>17</sup>	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.

### 3.1. Utilització en poblacions especials

**Taula 2. Poblacions especials**<sup>17</sup>

<b>Pacients d'edat avançada</b>	L'experiència clínica és limitada. En pacients amb 75 anys d'edat o més es recomana iniciar amb la dosi de 100 mg un cop al dia.
<b>Pediatría</b>	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia de filgotinib en menors de 18 anys. No es disposa de dades.
<b>Insuficiència renal (IR)</b>	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.
<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	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.
<b>Embaràs i lactància</b>	No hi ha dades o aquestes són limitades relatives a l'ús de filgotinib en dones embarassades. Filgotinib està contraindicat durant l'embaràs d'acord a les dades derivades de l'experiència en animals, que indiquen que filgotinib pot produir efectes perjudicials en el fetus.  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.

### 3.2. Dades farmacocinètiques

**Taula 3. Dades farmacocinètiques**<sup>17</sup>

<b>Absorció</b>	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 terapèutica. 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>	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>	Filgotinib es metabolitza principalment per la CES2 i, en menor grau, per la CES1, que formen GS-829845, un metabòlit circulant actiu que és aproximadament 10 vegades menys potent que filgotinib.
<b>Eliminació</b>	Aproximadament el 85% 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 la [fitxa tècnica](#) 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 febrer de 2022.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de filgotinib per al tractament de l'artritis reumatoide prové de tres estudis pivot fase III.

Estudis pivot:

- **FINCH 1/GS-US-417-0301 (NCT02889796)**<sup>21</sup>: filgotinib en combinació amb MTX respecte adalimumab o placebo en combinació amb MTX, en pacients amb AR moderada a greu amb resposta inadequada a MTX; 52 setmanes de durada.
- **FINCH 2/GS-US-417-0302 (NCT02873936)**<sup>22</sup>: filgotinib en combinació amb FAMMsc respecte placebo en combinació amb FAMMsc, en pacients amb AR moderada a greu amb resposta inadequada a FAMMb, 24 setmanes de durada.
- **FINCH 3/GS-US-417-0303 (NCT02886728)**<sup>23</sup>: filgotinib en monoteràpia o en combinació amb MTX respecte MTX o placebo, en pacients amb AR moderada a greu sense tractament previ amb MTX; 52 setmanes de durada.

Es disposa també de cinc revisions sistemàtiques que comparen l'eficàcia i seguretat dels diferents inhibidors de JAK<sup>24-28</sup>.

Adicionalment, s'han identificat sis estudis que no es tenen en compte en aquest informe d'avaluació: l'estudi FINCH 4 (NCT03025308), un estudi d'extensió sense dades publicades; i els estudis DARWIN 1 (NCT01888874), DARWIN 2 (NCT01894516), DARWIN 3 (NCT02065700), GLPG0634-CL-201 (NCT01384422) i GLPG0634-CL-202 (NCT01668641), estudis de fase II de cerca de dosi.

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

#### 5. Avaluació de l'eficàcia

##### 5.1. Assaigs clínics

###### Característiques principals dels assaigs

Els tres estudis pivot (FINCH 1, FINCH 2 i FINCH 3) són assaigs clínics aleatoritzats, de fase III, multicèntrics i amb cegament doble. En tots ells es van estudiar dues dosis diferents de filgotinib:

100 mg i 200 mg. En aquest informe només es reflecteixen les característiques i els resultats dels pacients que van rebre la dosi de filgotinib autoritzada (200 mg).

A la taula 4 es descriuen les característiques dels diferents estudis pivot.

Taula 4. Característiques dels assaigs clínics de filgotinib per al tractament de l'artritis reumatoide

Estudi	Disseny	Població	Grup(s) intervenció	Grup(s) control	Variables avaluades (tipus anàlisi)
<b>FINCH 1</b> <sup>18,21,29</sup> (NCT02889796)	N = 1.759 ACA (3:3:2:3), fase III, multicèntric, cd, controlat amb PBO i control actiu. 52 setm. de durada. <u>Criteris estratificació:</u> àrea geogràfica, exposició prèvia a FAMMb (sí/no) i presència de FR o ACCP (sí/no). Estudi de superioritat en front PBO. Estudi de no inferioritat en front ADA.	<b>Segona línia de tractament.</b> <u>Criteris d'inclusió:</u> - Diagnòstic d'AR activa de moderada a greu (criteris ACR/EULAR 2010) en pacients ≥ 18 anys (vegeu annex 2). - Presència de ≥ 6 articulacions inflamades i ≥ 6 articulacions doloroses. - Presentar almenys un dels següents paràmetres: o ≥ 1 erosió articular en Rx de mans, canells o peus i resultat positiu d'ACCP o FR. o ≥ 3 erosions en Rx de mans, canells o peus en cas de resultat negatiu de FR i ACCP. o PCR sérica ≥ 6 mg/l. - Tractament amb una dosi estable de MTX <sup>a</sup> . <u>Criteris d'exclusió:</u> - Tractament previ amb: o Agents alquilants, iJAK, ADA, RTX o corticoesteroides <sup>b</sup> . o Leflunomida <sup>c</sup> , HCQ o cloroquina, inhibidors de calcineurina, sals d'or, sulfasalazina, MFM o azatioprina durant les 4 setm. prèvies. - Fracàs després de tractament amb FAMMb <sup>d</sup> . - Malaltia autoimmunitària o musculoesquelètica generalitzada que pugui interferir en l'avaluació dels paràmetres de l'estudi. - Malaltia CV <sup>e</sup> . - Infeccions actives o història d'infeccions oportunistes.	FILGO 200 mg/24h + MTX	PBO + MTX  ADA 40 mg/15d + MTX	<u>Variable principal:</u> - ACR20 setm. 12 (ITTm). <u>Variables secundàries:</u> - DAS28-PCR ≤ 3,2 setm. 12. - HAQ-DI setm. 12. - DAS28-PCR < 2,6 setm. 24. - mTSS setm. 24.
<b>FINCH 2</b> <sup>18,22,30</sup> (NCT02873936)	N = 449 ACA (1:1:1), fase III, multicèntric, cd, controlat amb PBO. 24 set. de durada. <u>Criteris estratificació:</u> àrea geogràfica, exposició prèvia a FAMMb (< 3 o ≥ 3) i presència de FR o ACCP (sí/no).	<b>Tercera línia de tractament.</b> <u>Criteris d'inclusió:</u> - Diagnòstic d'AR activa de moderada a greu (criteris ACR/EULAR 2010) en pacients ≥ 18 anys (vegeu annex 2). - Presència de ≥ 6 articulacions inflamades i ≥ 6 articulacions doloroses. - PCR ≥ 4 mg/L. - Tractament amb una dosi estable d'un o dos FAMMsc <sup>a</sup> . - Resposta inadequada o intolerància a com a mínim un FAMMb <sup>f</sup> . - Sense evidència de tuberculosi activa o latent o haver rebut tractament adequat. <u>Criteris d'exclusió:</u> - Tractament previ amb: o Agents alquilants, iJAK, corticoesteroides <sup>b</sup> . o Leflunomida <sup>c</sup> , HCQ o cloroquina, inhibidors de calcineurina, sals d'or, sulfasalazina, MFM, azatioprina, anti-TNFα, abatacept, tocilizumab o anakinra durant les 4 setm. prèvies; agents deplectores de cèl·lules B (RTX) durant els 6 mesos previs.	FILGO 200 mg/24h + FAMMsc	PBO + FAMMsc	<u>Variable principal:</u> - ACR20 setm. 12 (ITTm). <u>Variables secundàries:</u> - DAS28-PCR ≤ 3,2 setm. 12. - HAQ-DI setm. 12.

Estudi	Disseny	Població	Grup(s) intervenció	Grup(s) control	Variabls avaluades (tipus anàlisi)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malaltia autoimmunitària o musculoesquelètica generalitzada que pugui interferir en l'avaluació dels paràmetres de l'estudi.</li> <li>- Malaltia CV<sup>e</sup>.</li> <li>- Infeccions actives o història d'infeccions oportunistes.</li> </ul>			
<b>FINCH 3</b> <sup>18,23,31</sup> (NCT02886728)	<p>N = 1.252</p> <p>ACA (2:1:1:2), fase III, multicèntric, cd, controlat amb PBO i control actiu. 52 setm. de durada.</p> <p><u>Criteris estratificació:</u> àrea geogràfica i presència de FR o ACCP (sí/no).</p>	<p><b>Primera línia de tractament.</b></p> <p><u>Criteris d'inclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnòstic d'AR activa de moderada a greu (criteris ACR/EULAR 2010) en pacients ≥ 18 anys (vegeu annex 2).</li> <li>- Presència de ≥ 6 articulacions inflamades i ≥ 6 articulacions doloroses.</li> <li>- Presentar almenys un dels següents paràmetres: <ul style="list-style-type: none"> <li>o ≥ 1 erosió articular en Rx de mans, canells o peus.</li> <li>o Presència de FR o ACCP.</li> <li>o PCR sérica ≥ 4 mg/l.</li> </ul> </li> <li>- Haver rebut un màxim de 3 dosis de MTX ≤ 25 mg pel tractament de l'AR<sup>g</sup>.</li> <li>- Sense evidència de tuberculosi activa o latent o haver rebut tractament adequat.</li> </ul> <p><u>Criteris d'exclusió:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Tractament previ amb agents alquilants, iJAK, FAMMsc<sup>h</sup>, FAMMb, corticoesteroides<sup>b</sup>.</li> <li>- Malaltia autoimmunitària o musculoesquelètica generalitzada que pugui interferir en l'avaluació dels paràmetres de l'estudi.</li> <li>- Malaltia CV<sup>e</sup>.</li> <li>- Infeccions actives o història d'infeccions oportunistes.</li> </ul>	<p>FILGO 200 mg/24h + MTX</p> <p>FILGO 200 mg/24h + PBO</p>	MTX + PBO	<p><u>Variable principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACR20 setm. 24 (ITM).</li> </ul> <p><u>Variabls secundàries:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HAQ-DI setm. 24.</li> <li>- DAS28-PCR &lt; 2,6 setm. 24.</li> <li>- mTSS setm. 24.</li> </ul>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACCP: anticossos anti-peptíds citrulinats cíclics; ACR: *American College of Rheumatology*; ADA: adalimumab; anti-TNF $\alpha$ : anticossos contra el factor de necrosi tumoral alfa (adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, etanercept); AR: artritis reumatoide; cd: cegament doble; CV: cardiovascular; DAS: *Disease Activity Score*; EULAR: *European League against Rheumatism*; FAMMb: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia biològic; FAMMsc: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia sintètic convencional; FILGO: filgotinib; FR: factor reumatoide; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index Score*; HCQ: hidroxicloroquina; iJAK: inhibidor de la JAK quinasa; ITM: anàlisi per intenció de tractar modificada (definida com: tots els pacients aleatoritzats que han rebut com a mínim una dosi del fàrmac d'estudi); MFM: micofenolat de mofetil; mTSS: *modified Total Sharp Score*; MTX: metotrexat; PBO: placebo; PCR: proteïna C reactiva; RTX: rituximab; Rx: radiografia; Setm: setmana; vo: via oral.

a- Ús de MTX vo de forma contnua durant almenys 12 setmanes i amb una dosi estable prescrita de 7,5-25 mg/setmana durant almenys les 4 setmanes prèvies al dia 1 de l'assaig. Els pacients poden utilitzar hidroxicloroquina concomitant ≤ 400 mg/dia o cloroquina ≤ 250 mg/dia durant l'estudi amb la prescripció estable durant almenys les 4 setmanes prèvies al dia 1 de l'assaig. En l'assaig FINCH 2 els pacients podien haver estat en tractament amb una dosi estable de sulfasalazina 1-3 g/dia vo o de leflunomida 10-20 mg/dia vo durant les 4 setmanes prèvies al dia 1. No es permetia la teràpia combinada de MTX i leflunomida.

b- Corticosteroides vo a dosis > 10 mg/dia de prednisona o equivalent, canvi de dosi durant les últimes 4 setmanes o administració per via intravenosa o intramuscular durant les últimes 4 setmanes.

c-Leflunomida durant les 8 setmanes prèvies a l'inici del tractament o durant les 4 setmanes si es realitzava un període de rentat amb colestiramina.

d- Només es podien incloure aquells pacients que haguessin rebut menys de 3 mesos de tractament.

e- Antecedent d'insuficiència cardíaca congestiva actual de moderada a greu (NYHA classe III o IV), o en els darrers 6 mesos, un accident cerebrovascular, un infart agut de miocardi, una angina inestable, una arrítmia inestable o qualsevol altra afectació CV.

f- Resposta inadequada: malaltia activa contínua o recurrent després d'almenys 12 setmanes de tractament amb qualsevol FAMMb, inclosos biosimilars, pel tractament de l'AR. Intolerància: presència d'un esdeveniment advers associat amb l'ús d'un FAMMb d'acord amb la seva fitxa tècnica.

g- Entre l'última dosi i l'inici de l'assaig havien de transcórrer un mínim de 28 dies.

h- Excepte MTX o HCQ o exposició limitada durant un màxim de 3 mesos i amb el període de rentat adequat abans de l'inici de l'estudi.

## Variables utilitzades als assaigs

Les variables utilitzades als assaigs pivot es descriuen a la taula 5.

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs

Variable	Descripció
<b>Variable primària</b>	
Criteris de resposta de l'American College of Rheumatology (ACR) <sup>32</sup>	<p><i>Proporció de pacients que assoleixen ACR20.</i></p> <p>Mesura l'activitat de la malaltia a les articulacions perifèriques. La resposta ACR20 requereix una reducció <math>\geq</math> 20% en el nombre d'articulacions doloroses, en el nombre d'articulacions inflamades i en almenys 3 dels indicadors següents: valoració del dolor pel pacient, valoració global de l'activitat de la malaltia pel pacient, valoració global de l'activitat de la malaltia pel metge, índex de discapacitat del <i>Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ-DI) i reactants de fase aguda (velocitat de sedimentació globular [VSG] o proteïna C reactiva [PCR]).</p> <p>Les respostes ACR50 i ACR70 inclouen els mateixos ítems que ACR20 amb un percentatge de reducció més alt (50% i 70%, respectivament).</p>
<b>Variables secundàries clau</b>	
<i>Disease activity score en 28 articulacions amb proteïna C reactiva (DAS28-PCR)</i> <sup>5,33,34</sup>	<p><i>Proporció de pacients que aconseguixen DAS28-PCR &lt; 2,6 o <math>\leq</math> 3,2.</i></p> <p>El DAS28-PCR és una escala que mesura l'activitat de la malaltia en 28 articulacions perifèriques a partir d'una puntuació numèrica composta de les següents variables: el nombre d'articulacions doloroses, el nombre d'articulacions inflamades, la PCR i la valoració global de la salut del pacient.</p> <p><u>Rang:</u> 0 a 9,4.</p> <p><math>\leq</math> 2,6: Remissió de la malaltia.</p> <p><math>&gt;2,6</math> i <math>\leq</math> 3,2: Baixa activitat de la malaltia.</p> <p><math>&gt; 3,2</math> a <math>\leq</math> 5,1: Activitat moderada de la malaltia.</p> <p><math>&gt; 5,1</math>: Alta activitat de la malaltia.</p>
<i>van der Heijde Modified Total Sharp Score (mTSS)</i> <sup>35</sup>	<p><i>Canvi respecte als nivells basals en la puntuació mTSS.</i></p> <p>Mesura la preservació estructural de l'articulació, sumant l'extensió de les erosions òssies i l'estretament de l'espai articular per 44 i 42 articulacions, respectivament, de les mans, canells i peus per raigs X. Puntuacions més altes indiquen major dany articular estructural.</p> <p><u>Rang:</u> 0-448.</p>
<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)</i> <sup>36</sup>	<p><i>Canvi respecte als nivells basals en la puntuació del qüestionari HAQ-DI.</i></p> <p>Variable que valora la percepció del pacient i la qualitat de vida. Mesura la funció física a partir de 20 preguntes classificades en 8 dominis que avaluen moviments fins de les extremitats superiors, activitats motores de les extremitats inferiors i activitats en què participen les extremitats superiors i inferiors.</p> <p><u>Rang:</u> 0-3. Les puntuacions més altes indiquen més discapacitat.</p> <p>Diferència mínima clínicament rellevant: -0,22.</p>

## Característiques dels pacients inclosos

Els tres estudis pivot van incloure majoritàriament dones de raça blanca, d'entre 50 i 60 anys amb malaltia d'alta activitat (DAS28-PCR  $>$  5,1).

Els pacients inclosos a l'estudi FINCH 1 presentaven un temps des del diagnòstic d'aproximadament 7,5 anys i la majoria no havien rebut tractament previ amb un FAMMb.

A l'estudi FINCH 2, el temps des del diagnòstic va ser de 10 anys i la majoria de pacients havia rebut entre un i tres FAMM pel tractament de l'AR. Tots els pacients excepte un de la branca

placebo havien rebut tractament amb un FAMMb, principalment: adalimumab (39%), etanercept (39%), infliximab (24%), abatacept (20%), tocilizumab (19%) i rituximab (11%)<sup>37</sup>.

L'estudi FINCH 3 va incloure pacients amb diagnòstic recent d'AR (mitjana de 2 anys), el 77% dels quals no havia rebut cap FAMM pel control de l'AR.

A la taula 6 es descriuen les característiques basals dels pacients inclosos als tres assaigs clínics.

Taula 6. Característiques basals dels pacients inclosos en els assaigs clínics

	Estudi FINCH 1 <sup>21,38</sup> 2a línia de tractament			Estudi FINCH 2 <sup>22,37</sup> 3a línia de tractament		Estudi FINCH 3 <sup>23,39</sup> 1a línia de tractament		
	FILGO + MTX (n=475)	ADA + MTX (n=325)	PBO + MTX (n=475)	FILGO + FAMMsc (n=147)	PBO + FAMMsc (n=148)	FILGO + MTX (n=416)	FILGO + PBO (n=210)	MTX + PBO (n=416)
<b>Dones</b> , n (%)	379 (79,8)	266 (81,8)	391 (82,3)	120 (81,6)	121 (81,8)	325 (78,1)	166 (79,0)	312 (75,0)
<b>Edat</b> , mitjana; anys (DE)	52 (12,8)	53 (12,9)	53 (12,8)	56 (12,5)	56 (12,1)	53 (13,8)	52 (13,9)	53 (13,7)
<b>Raça</b> , n (%)								
Blanca	312 (65,7)	229 (70,5)	319 (67,2)	110 (74,8)	97 (65,5)	278 (66,8)	135 (64,3)	278 (66,8)
Asiàtica	122 (25,7)	65 (20,0)	109 (22,9)	15 (10,2)	15 (10,1)	90 (21,6)	47 (22,4)	85 (20,4)
Altres	41 (8,6)	31 (9,5)	47 (9,9)	22 (15,0)	36 (24,4)	48 (11,6)	28 (13,3)	53 (12,8)
<b>Temps des del diagnòstic</b> , mitjana; anys (DE)	7,3 (7,4)	8,0 (7,4)	7,3 (7,2)	9,8 (5,2-19,6) <sup>a</sup>	9,9 (5,2-17,2) <sup>a</sup>	1,9 (3,6)	2,6 (6,3)	2,3 (5,5)
<b>PCRas</b> , mediana (RIQ); mg/L	8,8 (3,6-21,2)	8,0 (3,4-17,2)	7,5 (3,3-19,8)	11,2 (5,7-22,9)	9,7 (5,3-20,0)	18,0 (25,3) <sup>b</sup>	17,3 (23,2) <sup>b</sup>	16,9 (24,4) <sup>b</sup>
<b>PCRas ≥ 6 mg/l</b> , n (%)	298 (62,7)	197 (60,6)	274 (57,7)	SD	SD	SD	SD	SD
<b>FR positiu</b> , n (%)	352 (74,1)	241 (74,2)	365 (76,8)	13 (8,8)	8 (5,4)	SD	SD	SD
<b>ACCP positiu</b> , n (%)	380 (80,0)	253 (77,8)	378 (79,6)	8 (5,4)	11 (7,4)	SD	SD	SD
<b>FR i ACCP positiu</b> , n (%)	331 (69,7)	219 (67,4)	333 (70,1)	91 (61,9)	84 (56,8)	317 (76,2) <sup>c</sup>	158 (75,2) <sup>c</sup>	322 (77,4) <sup>c</sup>
<b>Línies prèvies de FAMM</b> , n (%)								
0	0	0	0	0	0	319 (76,7)	164 (78,1)	322 (77,4)
< 3	475 (100)	325 (100)	475 (100)	110 (74,8)	114 (77,0)	SD	SD	SD
≥ 3	0	0	0	37 (25,2)	34 (23,0)	SD	SD	SD
<b>Sense tractament previ amb FAMMb</b> , n (%)	458 (96,4)	317 (97,5)	469 (98,7)	0	1 (0,7)	416 (100)	210 (100)	416 (100)
<b>DAS28-PCR</b> , mitjana (DE)	5,8 (0,9)	5,7 (0,9)	5,7 (0,9)	5,9 (1,0)	5,9 (0,9)	5,7 (1,0)	5,8 (0,9)	5,7 (1,0)
<b>HAQ-DI</b> , mitjana (DE)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,6 (0,6)	1,7 (0,7)	1,7 (0,6)	1,5 (0,6)	1,6 (0,7)	1,6 (0,6)
<b>mTSS</b> , mediana (RIQ)	12,0 (2,0-43,5)	12,5 (2,0-43,5)	11,5 (2,0-37,0)	SD	SD	11,4 (20,0) <sup>b</sup>	16,5 (32,4) <sup>b</sup>	13,7 (29,2) <sup>b</sup>

ACCP: anticossos anti-pèptids citrulinats cíclics; ADA: adalimumab; CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; DAS: *Disease Activity Score*; DE: desviació estàndard; FAMMb: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia biològic; FAMMsc: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia sintètic convencional; FILGO: filgotinib; FR: factor reumatoide; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index Score*; mTSS: *modified Total Sharp Score*; MTX: metotrexat; PBO: placebo; PCRas: proteïna C reactiva d'alta sensibilitat; RIQ: rang interquartílic; SD: sense dades.

a-Rang interquartílic.

b-Mitjana (DE)

c-FR o ACCP positiu.

## Resultats

Els resultats de la variable principal i les variables secundàries clau dels estudis pivot es descriuen a la taula 7. Aquestes variables es van analitzar jeràrquicament. En la taula 7 només es representen els valors de p ajustats per multiplicitat.

Taula 7. Resultats dels assaigs clínics de filgotinib en el tractament de l'artritis reumatoide

Variable	Estudi FINCH 1 <sup>21</sup> 2a línia de tractament			Estudi FINCH 2 <sup>22</sup> 3a línia de tractament		Estudi FINCH 3 <sup>23</sup> 1a línia de tractament		
	FILGO + MTX (n=475)	ADA + MTX (n=325)	PBO + MTX (n=475)	FILGO + FAMMsc (n=147)	PBO + FAMMsc (n=148)	FILGO + MTX (n=416)	FILGO + PBO (n=210)	MTX + PBO (n=416)
	<b>Setmana 12</b>			<b>Setmana 12</b>		<b>Setmana 24</b>		
<b>ACR20</b> , n (%; IC95%)	364 (76,6; 72,7-80,5)	229 (70,5; 65,3-75,6)	237 (49,9; 45,3-54,5)	97 (66,0; 58,0-74,0)	46 (31,1; 23,3-38,9)	337 (81,0; 77,1-84,9)	164 (78,1; 72,3-83,9)	297 (71,4; 66,9-75,9)
Valor p vs. Comparador	p<0,001 (vs. PBO)	-	-	p<0,001 (vs. PBO)	-	p<0,001 (vs. MTX)	0,058 (vs. MTX)	-
<b>DAS28-PCR &lt; 2,6</b> , n (%; IC95%)	162 (34,1; 29,7-38,5)	77 (23,7; 18,9-28,5)	44 (9,3; 6,6-12,0)	33 (22,4)	12 (8,1)	225 (54,1; 49,2-59,0)	89 (42,4; 35,5-49,3)	121 (29,1; 24,6-33,6)
Valor p vs. Comparador	p<0,001 (vs. PBO)	-	-	p<0,001 (vs. PBO)	-	p<0,001 (vs. MTX)	-	-
<b>DAS28-PCR ≤ 3,2</b> , n/N (%; IC95%)	236 (49,7; 45,1-54,3)	141 (43,4; 37,8-48,9)	111 (23,4; 19,5-27,3)	60 (40,8; 32,5-49,1)	23 (15,5; 9,4-21,7)	SD	SD	SD
Valor p vs. Comparador	p<0,001 (vs. ADA)	-	-	p<0,001 (vs. PBO)	-	-	-	-
<b>Canvi mTSS a la setmana 24</b> , mitjana (DE)	N = 405 0,13 (0,9)	N = 271 0,16 (0,95)	N = 351 0,37 (1,42)	SD	SD	N = 355 0,1 (-0,2 a 0,4)	N = 173 -0,1 (-0,5 a 0,2)	N = 356 0,4 (0,1 a 0,7)
Valor p vs. Comparador	p<0,001 (vs. PBO)	-	-	-	-	-	-	-
<b>Canvi HAQ-DI</b> , mitjana (DE)	N = 457 -0,69 (0,61)	N = 311 -0,61 (0,56)	N = 435 -0,42 (0,54)	N = 137 -0,55 (0,59)	N = 129 -0,23 (0,55)	N = 372 -0,94 (0,72)	N = 185 -0,89 (0,63)	N = 370 -0,79 (0,63)
Valor p vs. Comparador	p<0,001 (vs. PBO)	-	-	p<0,001 (vs. PBO)	-	p<0,001 (vs. MTX)	-	-

ACR: *American College of Rheumatology*; ADA: adalimumab; DAS: *Disease Activity Score*; DE: desviació estàndard; FAMMsc: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia sintètic convencional; FILGO: filgotinib; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index Score*; IC: interval de confiança; mTSS: *modified Total Sharp Score*; MTX: metotrexat; PBO: placebo; PCR: proteïna C reactiva; SD: sense dades.



En l'estudi FINCH 1, la dosi de 200 mg de filgotinib va demostrar ser superior a placebo en el nombre de pacients que assolien ACR20. A més, un percentatge superior de pacients va aconseguir remissió o malaltia de baixa activitat. Per altra banda, filgotinib va demostrar la no inferioritat respecte a adalimumab en el nombre de pacients que aconseguen malaltia de baixa activitat<sup>21</sup>.

A la setmana 24, els resultats de la variable principal van ser superiors als de la setmana 12 en tots els braços de tractament (filgotinib: 78,1%; adalimumab: 74,5%; placebo: 59,2%). Aquests valors es van mantenir fins a la setmana 52. El nombre de pacients que van aconseguir remissió de la malaltia també va ser superior a la setmana 24 (filgotinib: 48,4%; adalimumab: 35,7%; placebo: 16,2%) i la setmana 52 (filgotinib: 53,9%; adalimumab: 46,2%). Després de 24 setmanes de tractament, els pacients tractats amb filgotinib van presentar un menor dany articular estructural que els pacients del braç control (mTSS 0,13 i 0,37, respectivament,  $p < 0,001$ )<sup>21,38</sup>.

En l'estudi FINCH2, el nombre de pacients que va aconseguir ACR20 va ser superior en la branca filgotinib que en el grup control, amb un percentatge superior de pacients en remissió o malaltia de baixa activitat. A la setmana 24, la proporció de pacients amb ACR20 es va mantenir (filgotinib: 69,4%; placebo: 34,5%) però va augmentar el nombre de pacients en remissió (filgotinib: 30,6%; placebo: 12,2%) o amb malaltia de baixa activitat (filgotinib: 48,3%; placebo: 20,9%)<sup>22</sup>.

En l'estudi FINCH 3, la combinació de filgotinib i metotrexat va demostrar ser superior a metotrexat en el nombre de pacients que assolien ACR20 a la setmana 24 de tractament. En canvi, l'ús de filgotinib en monoteràpia no va ser estadísticament superior a MTX. El nombre de pacients que van aconseguir un DAS28-PCR  $< 2,6$  també va ser superior amb teràpia combinada de filgotinib i MTX respecte a MTX en monoteràpia. El nombre de pacients amb ACR20 es va mantenir a la setmana 52 (filgotinib+MTX: 75,0%; filgotinib: 74,8%; placebo: 61,8%)<sup>23,39</sup>.

Respecte a les variables exploratòries, el 47,2% i el 26,1% dels pacients tractats amb filgotinib a l'estudi FINCH 1 van assolir ACR50 i ACR70, respectivament, a les 12 setmanes de tractament, en comparació amb el 35,1% i 14,2% amb adalimumab i el 19,8% i 6,7% amb MTX + PBO<sup>21</sup>. En l'estudi FINCH 2, els resultats van ser similars (filgotinib: ACR50 42,9% i ACR70 21,8%; control: 14,9% i 6,8%, respectivament)<sup>37</sup>. En l'estudi FINCH 3, després de 24 setmanes de tractament, el 61,5% i el 43,8% dels pacients tractats amb la combinació de filgotinib + MTX van assolir ACR50 i ACR70, respectivament, enfront del 58,1% i 40,0% amb filgotinib en monoteràpia i el 45,7% i 26% en el grup control<sup>23</sup>.

### Qualitat de vida

En els estudis FINCH 1 i FINCH 2, els pacients tractats amb filgotinib van aconseguir una major reducció en la puntuació del qüestionari HAQ-DI que els pacients del braç control. Aquesta diferència va ser estadísticament significativa i clínicament rellevant<sup>21,22</sup>. En l'estudi FINCH 3, els pacients tractats amb la combinació de filgotinib i MTX van aconseguir un canvi respecte a la basal major que els pacients del grup control en el qüestionari HAQ-DI, però la diferència no va ser clínicament rellevant ( $< -0,22$ )<sup>23</sup>.

### Anàlisi de subgrup dels assaigs pivot

Els resultats de l'anàlisi de subgrups de l'estudi FINCH 1 per la variable principal van ser consistents amb els resultats globals, tot i que es van trobar algunes diferències d'eficàcia entre els pacients seropositius i seronegatius (FR i ACCP), l'IMC, la raça i la regió geogràfica<sup>18</sup>.

En l'estudi FINCH 2, la resposta ACR20 dels pacients tractats amb filgotinib en combinació amb

un FAMMsc va ser superior en tots els subgrups de pacients. No es van trobar diferències entre els pacients que havien rebut prèviament 3 o més FAMMb i els que havien rebut menys de 3<sup>37</sup>, però sí entre els pacients seropositius i seronegatius (FR i ACCP), l'IMC, la raça i la regió geogràfica<sup>18</sup>.

Els resultats de l'anàlisi de subgrups de l'estudi FINCH 3 per la variable principal van ser consistents amb els resultats globals, tot i que es van trobar algunes diferències d'eficàcia entre els pacients seropositius i seronegatius (FR i ACCP), l'IMC, la raça, la regió geogràfica i l'edat<sup>18</sup>.

## 5.2. Revisions sistemàtiques i metaanàlisis

A data 27 d'abril de 2022 es realitza una cerca sistemàtica a PubMed amb les paraules clau: "Rheumatoid arthritis" AND ("systematic review" OR "network meta-analysis") AND "filgotinib". S'ha limitat la cerca als articles publicats en anglès i espanyol. S'identifiquen 19 revisions sistemàtiques i metaanàlisis. Es seleccionen quatre revisions independents centrades en l'utilització d'inhibidors de JAK (iJAK) pel tractament de l'AR. La variable emprada amb més freqüència per a la comparació de les diferents opcions terapèutiques és l'ACR20.

- **Lee Y et al, 2020<sup>24</sup>**: metaanàlisi en xarxa que compara l'eficàcia i seguretat dels iJAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib) + MTX respecte a adalimumab + MTX en pacients amb AR activa amb RI-MTX (segona línia de tractament). Inclou 5.451 pacients de 4 assaigs clínics aleatoritzats (ACA). Els autors conclouen que la combinació de MTX amb tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib o adalimumab aconsegueix millors respostes basades en ACR20 que la monoteràpia amb MTX. Els fàrmacs que mostren uns resultats ACR superiors a adalimumab són baricitinib (OR: 1,71 [1,31-2,23]) i upadacitinib (OR: 1,49 [1,18-1,89]) mentre que la resta d'iJAK (tofacitinib i filgotinib) són comparables a adalimumab en termes d'eficàcia (OR: 1,12 [0,81-1,54] i OR: 1,04 [0,78-1,39], respectivament).
- **Lee Y et al, 2020<sup>40</sup>**: metaanàlisi en xarxa que compara l'eficàcia i seguretat dels iJAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib) + FAMMsc respecte a placebo + FAMMsc en pacients amb AR activa amb RI-FAMMb. Inclou 1.399 pacients de 4 ACA. Els autors conclouen que els quatre iJAK (+ FAMMsc) són superiors a placebo (+ FAMMsc) en la proporció de pacients que assoleixen ACR20 a la setmana 12. No es van trobar diferències estadísticament significatives entre els quatre iJAK en termes d'eficàcia.
- **Lee Y et al, 2020<sup>26</sup>**: metaanàlisi en xarxa que compara l'eficàcia i seguretat dels iJAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib i peficitinib) en monoteràpia respecte a placebo en pacients amb AR activa. Inclou 1.547 pacients de 5 ACA. Els autors conclouen que els cinc iJAK són superiors a placebo en la proporció de pacients que assoleixen ACR20.
- **Lee Y et al, 2022<sup>28</sup>**: metaanàlisi en xarxa que compara les taxes de remissió dels iJAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib) respecte a adalimumab en pacients amb AR activa amb RI-MTX. La remissió es defineix com la proporció de pacients que aconsegueixen un DAS28-PCR < 2,6, CDAI ≤ 2,8 o SDAI ≤ 3,3 als 6 mesos. Inclou 3.507 pacients procedents de 4 ACA. Els fàrmacs que mostren uns resultats superiors a adalimumab (+ MTX) en les variables DAS28-PCR i CDAI són upadacitinib (+ MTX) i filgotinib (+ MTX). En el cas de la puntuació SDAI, no es van trobar diferències entre filgotinib (+ MTX) i adalimumab (+ MTX).

## 6. Avaluació de la seguretat

La seguretat de filgotinib ha estat avaluada en 4.120 pacients en els diferents estudis fase II

(DARWIN 1, DARWIN 2 i DARWIN 3) i fase III (FINCH 1, FINCH 2, FINCH 3 i FINCH 4). D'aquests, 2.928 han estat exposats a diferents dosis del fàrmac durant més d'un any<sup>18</sup>.

Les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica de filgotinib com a freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) són: nàusees (3,5%), infecció del tracte respiratori superior (3,3%), infecció del tracte urinari (1,7%) i mareig (1,2%)<sup>17</sup>.

## 6.1. Esdeveniments adversos

En els estudis, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 46,9% en el grup de filgotinib comparat amb 40% en el grup d'adalimumab i 43,6% en el grup control. D'aquests, es van relacionar amb el tractament el 19,9%, 13,5% i 17,0%, respectivament. Els EA més freqüents es mostren a la taula 8.

**Taula 8. Esdeveniments adversos més freqüents (> 1%) després de 12 setmanes de seguiment<sup>18</sup>**

Esdeveniment advers	FILGO + FAMMsc (N = 708)	FILGO (N = 69)	PBO + FAMMsc (N = 781)
Nasofaringitis, n (%)	27 (3,8)	0	19 (2,4)
Infecció del tracte respiratori superior, n (%)	24 (3,4)	2 (2,9)	14 (1,8)
Nàusea, n (%)	25 (3,5)	2 (2,9)	13 (1,7)
Cefalea, n (%)	21 (3,0)	1 (1,4)	16 (2,0)
Hipertensió, n (%)	16 (2,3)	1 (1,4)	9 (1,2)
Infecció del tracte urinari, n (%)	10 (1,4)	3 (4,3)	7 (0,9)
Bronquitis, n (%)	10 (1,4)	0	17 (2,2)
Tos, n (%)	7 (1,0)	2 (2,9)	12 (1,5)
Empitjorament artritis reumatoide, n (%)	3 (0,4)	1 (1,4)	22 (2,8)
Restrenyiment, n (%)	7 (1,0)	0	7 (0,9)
Gastroenteritis, n (%)	6 (0,8)	2 (2,9)	6 (0,8)
Dispèpsia, n (%)	5 (0,7)	2 (2,9)	3 (0,4)
Alopècia, n (%)	7 (1,0)	2 (2,9)	2 (0,3)
Dolor dorsal, n (%)	5 (0,7)	1 (1,4)	3 (0,4)
Hipertrigliceridèmia, n (%)	2 (0,3)	1 (1,4)	1 (0,1)
Dolor de coll, n (%)	0	2 (2,9)	5 (0,6)

FAMMsc: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia sintètic convencional; FILGO: filgotinib; PBO: placebo.

## Esdeveniments adversos d'interès<sup>18</sup>

### Esdeveniments cardiovasculars majors

En els assaigs clínics no es van incloure pacients amb elevat risc cardiovascular (CV), d'acord amb els criteris d'exclusió.

La proporció de pacients que va experimentar un esdeveniment CV major va ser del 0,7% en el grup de filgotinib en combinació amb FAMMsc (taxa global d'incidència ajustada per l'exposició [TIAE]: 0,4 per 100 pacients i any d'exposició) i 1,3% en el grup de filgotinib en monoteràpia (0,6/100 pacients i any) comparat amb el 0,3% d'adalimumab (0,3/100 pacients i any), 0,5% de MTX en monoteràpia (0,6/100 pacients i any) i 0,4% de placebo en combinació amb FAMMsc (1,0/100 pacients i any).

Es van observar 6 morts de causa CV en els pacients tractats amb filgotinib 200 mg (1 en monoteràpia i 5 en combinació amb FAMMsc) i cap en els pacients dels braços control (adalimumab, FAMMsc). Les principals causes van ser: miocarditis lúpica, accident cerebrovascular (ACV) isquèmic, pericarditis exudativa i infart agut de miocardi (IAM). A més, es va notificar una mort per embolisme pulmonar (EP) i trombosi venosa profunda (TVP) en un pacient

que va canviar de placebo a filgotinib. La majoria de pacients tenien un factor de risc CV (obesitat, hipertensió arterial [HTA], hiperlipidèmia o edat avançada).

Per altra banda, 4 pacients van presentar un IAM que no va conduir a la mort (2 en monoteràpia i 2 en combinació), respecte a 3 pacients en el grup control (1 amb adalimumab i 2 amb FAMMsc) i 13 pacients van experimentar un ACV no mortal: 10 amb filgotinib (3 en monoteràpia i 7 en teràpia combinada), 2 amb MTX en monoteràpia i 1 amb FAMMsc.

### Infeccions

El 47,6% (28,8/100 pacients i any) i el 46,7% (20,1/100 pacients i any) dels pacients tractats amb filgotinib en combinació o en monoteràpia, respectivament, va presentar un EA infecció, en comparació amb el 39,7% amb adalimumab (44,5/100 pacients i any), el 37,7% amb MTX en monoteràpia (44,1/100 pacients i any) i el 21,4% amb FAMMsc (55,2/100 pacients i any). Les infeccions més freqüents es descriuen a la taula 9.

**Taula 9. Infeccions més freqüents (> 1%)<sup>18</sup>**

Esdeveniment advers	FILGO + FAMMsc (N = 1.817)	FILGO (N = 450)	ADA + MTX (N = 325)	PBO + FAMMsc (N = 781)
<b>Tracte respiratori superior</b>				
n (%)	176 (9,7)	48 (10,7)	21 (6,5)	23 (2,9)
TIAE, 100 pacients i any (IC95%)	5,9 (5,0-6,8)	4,6 (3,4-6,1)	7,2 (4,5-11,1)	7,6 (4,8-11,4)
<b>Nasofaringitis</b>				
n (%)	171 (9,4)	41 (9,1)	24 (7,4)	36 (4,6)
TIAE, 100 pacients i any (IC95%)	5,7 (4,9-6,6)	3,9 (2,8-5,3)	8,3 (5,3-12,3)	11,9 (8,3-16,5)
<b>Tracte urinari</b>				
n (%)	130 (7,2)	34 (7,6)	17 (5,2)	12 (1,5)
TIAE, 100 pacients i any (IC95%)	4,3 (3,6-5,1)	3,3 (2,3-4,5)	5,9 (3,4-9,4)	4,0 (2,1-6,9)
<b>Bronquitis</b>				
n (%)	109 (6,0)	23 (5,1)	10 (3,1)	24 (3,1)
TIAE, 100 pacients i any (IC95%)	3,6 (3,0-4,4)	2,2 (1,4-3,3)	3,4 (1,7-6,3)	7,9 (5,1-11,8)
<b>Grip</b>				
n (%)	62 (3,4)	12 (2,7)	6 (1,8)	12 (1,5)
TIAE, 100 pacients i any (IC95%)	2,1 (1,6-2,6)	1,1 (0,6-2,0)	2,1 (0,8-4,5)	4,0 (2,1-6,9)
<b>Faringitis</b>				
n (%)	55 (3,0)	17 (3,8)	6 (1,8)	13 (1,7)
TIAE, 100 pacients i any (IC95%)	1,8 (1,4-2,4)	1,6 (0,9-2,6)	2,1 (0,8-4,5)	4,3 (2,3-7,4)
<b>Tuberculosi latent</b>				
n (%)	48 (2,6)	14 (3,1)	0	0
TIAE, 100 pacients i any (IC95%)	1,6 (1,2-2,1)	1,3 (0,7-2,2)	0,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-1,2)
<b>Herpes zòster</b>				
n (%)	54 (3,0)	18 (4,0)	2 (0,6)	3 (0,4)
TIAE, 100 pacients i any (IC95%)	1,8 (1,4-2,3)	1,7 (1,0-2,7)	0,7 (0,1-2,5)	1,0 (0,2-2,9)

ADA: adalimumab; FAMMsc: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia sintètic convencional; FILGO: filgotinib; IC: interval de confiança; MTX: metotrexat; PBO: placebo; TIAE: taxa global d'incidència ajustada per l'exposició.

El 2,6% dels pacients tractats amb filgotinib en combinació amb FAMMsc (1,6/100 pacients i any) i el 4,2% dels pacients tractats amb filgotinib en monoteràpia (1,8/100 pacients i any) van presentar un EA infecció greu, en comparació amb el 3,1% (3,4/100 pacients i any) i el 0,9% (2,3/100 pacients i any) dels pacients tractats amb adalimumab i FAMMsc, respectivament. L'infecció greu més freqüent va ser la pneumònia. Un total de 5 pacients que rebien la dosi autoritzada de filgotinib va presentar infecció greu per herpes zòster que va requerir hospitalització<sup>18</sup>. La TIAE d'infeccions greus va romandre estable amb l'exposició a llarg termini<sup>17</sup>.

En el grup de filgotinib es van notificar infeccions oportunistes per tuberculosi, candidiasi esofàgica i criptococosi, amb una TIAE d'infeccions oportunistes de 0,1/100 pacients i any<sup>17</sup>.

S'ha descrit una major incidència d'infeccions greus en pacients de 75 anys o més, encara que les

dades són limitades<sup>17</sup>.

### Tromboembolisme venós (TEV)

En el grup d'intervenció, 8 pacients van desenvolupar un TEV, respecte a 5 pacients en els grups control (1 amb adalimumab, 2 amb MTX en monoteràpia i 2 amb FAMMsc). La TIAE per TEV va ser de 0,3/100 pacients i any per la combinació de filgotinib amb FAMMsc i per adalimumab, de 0,6/100 pacients i any per MTX en monoteràpia i de 0,7/100 pacients i any per FAMMsc + PBO.

Es van notificar 9 casos de TVP (6 filgotinib, 1 adalimumab i 2 FAMMsc) i 8 d'EP (6 filgotinib, 2 MTX).

### Neoplàsies

La incidència de neoplàsies excloent el càncer de pell no melanoma va ser de l'1% en els pacients tractats amb filgotinib, tant en monoteràpia com en combinació amb FAMMsc (0,5/100 pacients i any), del 0,6% amb adalimumab (0,7/100 pacients i any) i del 0,4% amb FAMMsc + PBO (1,0/100 pacients i any).

Es van notificar 9 casos de càncer de pell no melanoma en pacients tractats amb filgotinib (0,2/100 pacients i any) en comparació amb cap cas amb adalimumab o FAMMsc + PBO.

### Perforació gastrointestinal

En total, es van produir 3 perforacions gastrointestinals en els pacients tractats amb filgotinib en combinació amb FAMMsc. No es van notificar en cap dels grups control.

### **Esdeveniments adversos que van portar a l'interrupció del tractament**

El 10,6% dels EA van comportar la discontinuació prematura del tractament amb filgotinib (9,0% en combinació, 16,9% en monoteràpia) en comparació al 5,5% amb adalimumab i el 3,1% amb FAMMsc + PBO.

### **Esdeveniments adversos greus (EAG)**

L'11,2% dels pacients tractats amb filgotinib va experimentar algun EA greu (10,9% teràpia combinada, 12,4% monoteràpia) en comparació al 6,8% amb adalimumab i el 4% amb FAMMsc. El més freqüent va ser la pneumònia en tots els grups de tractament.

### **Morts**

Es van produir 19 morts en els pacients tractats amb la dosi autoritzada de filgotinib (TIAE 0,5/100 pacients i any), respecte a 1 amb adalimumab (0,3/100 pacients i any) i cap amb MTX en monoteràpia. Les causes més freqüents van ser: infeccions, tromboembolisme venós, neoplàsies i esdeveniments CV.

## **6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions**

### **Contraindicacions<sup>17</sup>:**

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Tuberculosi activa o infeccions greus actives.

- Embaràs.

### Precaucions<sup>17</sup>:

- 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.
- No es recomana la combinació de filgotinib amb altres immunosupressors potents com ciclosporina, tacrolímús, biològics o altres iJAK, ja que no es pot excloure un risc d'immunosupressió addicional.
- Els pacients amb AR tenen un risc augmentat de trastorns CV. Es recomana utilitzar filgotinib amb precaució en pacients amb factors de risc CV.
- 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 actualitzades totes les vacunes abans d'iniciar el tractament amb filgotinib.
- Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre filgotinib.
- El tractament amb filgotinib s'ha associat a augments en els nivells de colesterol total i HDL dosi dependents. Aquests canvis s'han observat durant les primeres 12 setmanes de tractament.

### Interaccions<sup>17</sup>:

- Filgotinib es metabolitza principalment per la carboxilesterasa-2, que pot ser inhibida *in vitro* per medicaments 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 la [fitxa tècnica](#) de filgotinib per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

Els riscos importants considerats rellevants inclosos en el pla de gestió de riscos es descriuen a la taula 10.

**Taula 10. Riscos importants i informació pendent<sup>41</sup>**

<b>Riscos identificats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infeccions greus i infeccions oportunistes.</li> <li>- Herpes zòster.</li> </ul>
<b>Riscos potencials</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embrioletalitat i teratogenicitat.</li> <li>- Alteració de l'espermatogènesi amb possible reducció de la fertilitat en homes.</li> <li>- Neoplàsies.</li> <li>- Tromboembolisme venós (trombosi venosa profunda i embolisme pulmonar).</li> <li>- Perforació gastrointestinal.</li> <li>- Càncer de pell no melanoma.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esdeveniments majors cardiovasculars.</li> <li>- Hiperlipidèmia.</li> <li>- Varicel·la-zòster.</li> </ul>
<b>Informació pendent</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ús en pacients amb evidència d'infecció crònica per hepatitis B o C no tractada.</li> <li>- Efecte de l'eficàcia de la vacunació.</li> <li>- Ús en pacients majors de 75 anys.</li> </ul>

Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir més informació.

#### 6.4. Revisions sistemàtiques i metaanàlisis

- **Lee Y et al, 2020<sup>24</sup>**: en aquesta metaanàlisi en xarxa no es van observar diferències estadísticament significatives en el risc d'EAG o d'infecció per herpes zòster entre tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib + MTX i adalimumab + MTX. Aquests resultats s'han d'interpretar amb precaució per la curta durada del seguiment als assaigs (6 mesos).
- **Lee Y et al, 2021<sup>40</sup>**: no es van observar diferències estadísticament significatives entre tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib en el risc d'EAG o d'infecció per herpes zòster.
- **Lee Y et al, 2020<sup>26</sup>**: metaanàlisi en xarxa que compara l'eficàcia i seguretat dels iJAK en monoteràpia respecte a placebo. Els autors conclouen que la probabilitat d'aparició d'EAG és inferior amb tofacitinib 5 mg, peficitinib 150 mg, baricitinib 4 mg i placebo que amb filgotinib, upadacitinib 15 mg i peficitinib 100 mg. Aquests resultats s'han d'interpretar amb precaució per la curta durada del seguiment (12-24 setmanes) i l'heterogeneïtat en el disseny dels assaigs i els pacients inclosos.
- **Alves C et al, 2021<sup>27</sup>**: revisió sistemàtica i metaanàlisi que compara el risc d'infecció dels diferents iJAK (baricitinib, filgotinib, peficitinib, tofacitinib i upadacitinib) en base a 37 estudis. No es van observar diferències estadísticament significatives entre els diferents iJAK en el risc d'infecció, infecció greu o tuberculosi. Tanmateix, filgotinib va presentar un risc inferior d'infecció per herpes zòster que adalimumab, etanercept, peficitinib, tofacitinib i upadacitinib. Els autors conclouen que tot i que podria haver una explicació farmacològica (inhibició selectiva de JAK 3), els anàlisis de sensibilitat no van corroborar els resultats i, per tant, cal interpretar aquests resultats amb precaució.
- **Lee Y, 2022<sup>28</sup>**: en aquesta metaanàlisi en xarxa no es van observar diferències estadísticament significatives en el risc d'EAG entre tofacitinib, upadacitinib, filgotinib i secukinumab.

#### 7. Validesa interna i aplicabilitat

L'eficàcia i seguretat de filgotinib s'ha avaluat en tres estudis pivot de fase III, aleatoritzats, multicèntrics, amb cegament doble i controlats amb placebo. L'estudi FINCH 1, a més, va incloure un comparador actiu (adalimumab).

L'estudi FINCH 1 va avaluar l'ús de filgotinib en segona línia, en combinació amb MTX en pacients amb RI-MTX. La població inclosa, el disseny, el comparador i la durada de l'assaig es consideren adequats ja que segueixen les recomanacions de l'EMA per al desenvolupament d'estudis en AR. A part de l'estudi de superioritat enfront de placebo + MTX, es va dur a terme un anàlisi de no inferioritat de filgotinib respecte adalimumab. Aquesta comparació no es considera adequada ja que no es va incloure una definició del marge de no inferioritat. Les característiques dels pacients

estaven ben balancejades entre els tres grups de tractament.

L'estudi FINCH 2 va avaluar filgotinib en tercera línia de tractament, en combinació amb FAMMsc en pacients amb resposta inadequada o intolerància a com a mínim un FAMMb. El disseny de l'estudi i el grup control es consideren adequats. Les característiques dels pacients estaven ben balancejades, tanmateix, la població inclosa era heterogènia, ja que els pacients podien haver rebut un FAMMb durant un mínim de 12 setmanes (tercera línia) o haver presentat un EA associat amb l'ús d'un FAMMb (segona línia). Per altra banda, la durada de l'assaig es considera limitada, ja que no segueix les recomanacions marcades per l'EMA (12 mesos).

El disseny, la població inclosa, el comparador i la durada de l'estudi FINCH 3, que avalua l'ús de filgotinib en primera línia, es consideren adequats. Tanmateix, durant l'estudi es permetia com a tractament concomitant l'ús d'antimalàrics utilitzats pel tractament de l'AR. Per aquest motiu, no es pot afirmar que els pacients inclosos a la branca de filgotinib rebessin aquest fàrmac estrictament en monoteràpia. En total, un 9,4% dels pacients va rebre antimalàrics de forma concomitant. Aquests pacients estaven distribuïts entre els diferents braços de tractament i no s'espera que això hagi afectat els resultats de l'assaig. La resta de característiques dels pacients també estaven ben balancejades entre els diferents grups.

Els tres assaigs van incloure majoritàriament dones d'entre 50 i 60 anys amb una elevada activitat de la malaltia (DAS28-PCR > 5,1). Aquesta població es considera representativa de la pràctica clínica habitual.

La variable principal en els tres assaigs pivot va ser l'ACR20. Aquesta variable no reflecteix necessàriament la remissió o la malaltia de baixa activitat i, per tant, no es considera adequada la seva utilització com a variable principal (només en estudis de pacients difícils de tractar amb múltiples línies prèvies de FAMM). Les guies de l'EMA<sup>42</sup> recomanen la utilització de variables que permetin valorar la remissió (principalment en pacients que no hagin rebut tractament previ) o la malaltia de baixa activitat (en pacients pretractats) mitjançant les puntuacions DAS28 o CDAI com a variables principals. Tanmateix, ja que la remissió o malaltia de baixa activitat va ser considerada en les variables secundàries, el CHMP va acceptar l'ús de l'ACR20 com a variable principal.

L'anàlisi de la variable principal es va fer per ITTm, és a dir, va incloure tots els pacients aleatoritzats que haguessin rebut com a mínim una dosi del fàrmac assignat. Aquest tipus d'anàlisi es considera adequat tot i que hagués estat més adient incloure tots els pacients aleatoritzats (ITT).

En els estudis FINCH 1 i FINCH 2, la resposta es va avaluar a les 12 setmanes. En canvi, a l'estudi FINCH 3, aquesta es va avaluar a les 24 setmanes. En tots els casos es considera adequat el temps de valoració de la resposta.

En referència a l'eficàcia, la combinació de filgotinib + MTX o FAMMsc va demostrar ser superior a placebo + MTX o FAMMsc en l'assoliment d'ACR20 tant en pacients que no havien rebut tractament previ com en pacients amb RI-FAMMsc o RI-FAMMb. A l'estudi FINCH 1, a més, la combinació de filgotinib + MTX va demostrar la no inferioritat respecte a adalimumab en el nombre de pacients que aconseguen malaltia de baixa activitat. La resta de variables secundàries clau també van ser favorables a la combinació de filgotinib + MTX o FAMMsc respecte a placebo en els tres estudis, excepte en la millora del dany estructural, que només es va aconseguir en l'estudi FINCH 1.

Respecte a la monoteràpia amb filgotinib en pacients que no havien rebut tractament previ, no es van trobar diferències en comparació amb la monoteràpia amb MTX. En pacients amb RI-MTX, es



va realitzar un estudi de fase II (DARWIN 2) on es va demostrar que la monoteràpia amb filgotinib era superior a placebo<sup>43</sup>. La utilització de placebo com a comparador no es considera adequada i no es disposa de comparacions directes entre filgotinib i MTX en pacients prèviament tractats.

En relació a la qualitat de vida mesurada amb el qüestionari HAQ-DI, es va observar una diferència estadísticament significativa i clínicament rellevant a favor de filgotinib + MTX o FAMMsc respecte a MTX o FAMMsc en pacients amb RI-MTX o RI-FAMMb. En canvi, en els pacients que no havien rebut tractament previ, la diferència no va ser clínicament rellevant.

Les principals reaccions adverses associades a l'ús de filgotinib són nàusees, infeccions del tracte respiratori superior i del tracte urinari i mareig. En els assaigs clínics, la proporció de pacients que va presentar algun EA va ser similar entre els tractats amb filgotinib i els del grup control, però amb una proporció superior d'EAG, principalment pneumònia. El nombre de discontinuacions prematures del tractament i el nombre de morts també va ser major en el braç de filgotinib respecte als braços control. Entre els EA d'interès cal destacar un major nombre de morts de causa cardiovascular, un major risc de tuberculosi latent o infecció per herpes zòster, i un major risc de perforació gastrointestinal i càncer de pell no melanoma.

No es disposa de comparacions directes entre filgotinib i altres FAMMb diferents a adalimumab ni amb altres FAMMs. En les revisions sistemàtiques i metaanàlisis publicats que comparen l'eficàcia i seguretat de filgotinib respecte a la resta d'iJAK disponibles, filgotinib sembla presentar una activitat comparable a tofacitinib, baricitinib i upadacitinib en pacients sense tractament previ o amb resposta incompleta a FAMMb, però una menor activitat que baricitinib i upadacitinib en pacients amb resposta incompleta a MTX. Pel que fa a la seguretat, no es van trobar diferències rellevants entre els diferents iJAK.

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. Actualment es troben en marxa dos estudis d'extensió (DARWIN 3 i FINCH 4) amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i seguretat a llarg termini de filgotinib en AR.

La FDA no va autoritzar filgotinib per al tractament de l'AR per l'efecte potencial de filgotinib sobre la producció d'esperma i la fertilitat masculina en humans, un efecte que no s'ha observat amb la resta d'iJAKs. Per aclarir el potencial efecte de filgotinib sobre l'espermatogènesi, actualment s'estan desenvolupant dos assaigs clínics: l'estudi MANTA (NCT03201445), que avalua la seguretat de filgotinib en la reproducció d'homes amb malaltia inflamatòria intestinal; i l'estudi MANTA-RAY (NCT03926195), que examina paràmetres del fàrmac en esperma en homes amb AR, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant i espondiloartritis axial no radiogràfica<sup>18</sup>.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament

A la taula 11, es presenten els costos del tractament amb filgotinib davant del cost de la resta de FAMMs (inhibidors de JAK). A la taula 12 i 13, es presenten els costos dels FAMMb indicats en el tractament de l'AR.

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 11. Cost notificat dels inhibidors de JAK indicats en el tractament de l'artritis reumatoide**

	<b>Filgotinib</b>	<b>Baricitinib</b>	<b>Tofacitinib</b>	<b>Upadacitinib</b>
	Jyseleca®	Olumiant®	Xeljanz®	Rinvoq®
<b>Presentació</b>	Comprimits	Comprimits	Comprimits	Comprimits
<b>Dosi</b>	200 mg	4 mg	5 mg	15 mg
<b>Preu unitari†</b>	32,32 €	26,80 €	14,16 €	32,32 €
<b>Posologia (via administració)</b>	200 mg/24h (vo)	4 mg/24h (vo)	5 mg/12h (vo)	15 mg/24h (vo)
<b>Nº unitats any</b>	365	365	730	365
<b>Cost tractament 1r any i posteriors</b>	11.797,97 €	9.781,48 €	10.333,25 €	11.797,97 €

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 12. Cost notificat dels FAMMb inhibidors de TNF indicats en el tractament de l'artritis reumatoide

	Adalimumab	Adalimumab biosimilar	Certolizumab	Etanercept	Etanercept biosimilar	Golimumab	Infliximab iv	Infliximab biosimilar iv
	Humira®	Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®	Cimzia®	Enbrel®	Benepali®, Erelzi®	Simponi®	Remicade®	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®
<b>Presentacions</b>	Ploma o xeringa	Ploma o xeringa	Cartutx per a dispensador de ploma o xeringa	Ploma o xeringa 50 mg <sup>a</sup>	Ploma o xeringa	Ploma	Vial	Vial
<b>Dosi</b>	40mg	40mg	200mg	50mg <sup>a</sup>	50mg <sup>a</sup>	50mg	100mg	100mg
<b>Preu unitari†</b>	534,71€	Amgevita®: 454,51€ Hulio®: 454,51€ Hyrimoz®: 534,71€ Idacio®: 326,04€ Imraldi®: 481,24€	455,99€	175,83€	Benepali®: 197,82€ Erelzi®: 175,83€	1.074,55€	557,73€	Flixabi®: 501,96€ Inflectra®: 457,34€ Remsima®: 457,34€ Zessly®: 457,34€
<b>Posologia (via administració)</b>	40 mg/2 set. (sc)		400 mg les set. 0, 2 i 4, i després 200 mg/2 set. o 400 mg/4 set. (sc)	50 mg/set. <sup>a</sup> (sc)		50 mg/mes (sc)	3 mg/kg les set. 0, 2 i 6, i després c/8 set. <sup>β</sup> (iv)	
<b>Nº unitats any 1<sup>γ</sup></b>	26,5	26,5	29,5	52	52	12	18,1	18,1
<b>Cost tractament any 1</b>	14.169,84€	Amgevita®: 12.044,41€ Hulio®: 12.044,41€ Hyrimoz®: 14.169,84€ Idacio®: 8.640,06€ Imraldi®: 12.752,84€	13.451,65€	9.143,31€	Benepali®: 10.286,56€ Erelzi®: 9.143,31€	12.894,65€	10.101,91€	Flixabi®: 9.091,68€ Inflectra®: 8.283,57€ Remsima®: 8.283,57€ Zessly®: 8.283,57€
<b>Nº unitats any 2 i següents<sup>γ</sup></b>	26,5	26,5	26,5	52	52	12	13,7	13,7
<b>Cost tractament any 2 i següents</b>	14.169,84€	Amgevita®: 12.044,41€ Hulio®: 12.044,41€ Hyrimoz®: 14.169,84€ Idacio®: 8.640,06€ Imraldi®: 12.752,84€	12.083,68€	9.143,31€	Benepali®: 10.286,56€ Erelzi®: 9.143,31€	12.894,65€	7.613,03€	Flixabi®: 6.851,70€ Inflectra®: 6.242,69€ Remsima®: 6.242,69€ Zessly®: 6.242,69€

FAMMb: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia biològic; iv: intravenosa; sc: subcutània; set.: setmana; TNF: factor de necrosi tumoral.  
<sup>a</sup>Posologia alternativa: 25 mg 2 cop/setmana. No s'inclou a la taula perquè té el mateix cost que la de 50 mg/setmana.  
<sup>β</sup>Els càlculs s'han fet considerant un pes corporal de 70 kg (210 mg).  
<sup>γ</sup>1 any = 52 setmanes. Excepció: golimumab 1 any = 12 mesos.  
†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2022 (PVL notificat + IVA4%) – RD%

Taula 13. Cost notificat dels FAMMb no iTNF indicats en el tractament de l'artritis reumatoide

	Sarilumab	Tocilizumab iv	Tocilizumab sc	Abatacept	Rituximab	Rituximab biosimilar
	Kevzara®	Roactemra®	Roactemra®	Orencia®	Mabthera®	Rixathon®, Ruxience®, Truxima®
<b>Presentacions</b>	Ploma o xeringa	Vial	Ploma o xeringa	Ploma o xeringa	Vial	Vial
<b>Dosi</b>	200 mg	200 mg	162 mg	125 mg	500 mg	500 mg
<b>Preu unitari†</b>	470,01€	308,52€	235,02€	202,19€	1.283,91€	1.091,32€
<b>Posologia (via administració)</b>	200 mg/2 set. (sc)	8 mg/kg cada mes <sup>a</sup> (iv)	162 mg/set. (sc)	125 mg/set. (sc)	1g/2set. x 2 dosis i després c/6 mesos (iv)	
<b>Nº unitats any 1<sup>β</sup></b>	26,5	33,6	52	52	8	8
<b>Cost tractament any 1</b>	12.455,24€	10.366,14€	12.220,86€	10.514,04€	10.271,29€	8.730,59€
<b>Nº unitats any 2 i següents<sup>β</sup></b>	26,5	33,6	52	52	8	8
<b>Cost tractament any 2 i següents</b>	12.455,24€	10.366,14€	12.220,86€	10.514,04€	10.271,29€	8.730,59€

FAMMb: fàrmac antireumàtic modificador de la malaltia biològic; iv: intravenosa; sc: subcutània; set.: setmana; iTNF: inhibidor del factor de necrosi tumoral.  
<sup>a</sup> Els càlculs s'han fet considerant un pes corporal de 70 kg (560 mg).  
<sup>β</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 les dades publicades a l'informe d'avaluació de resultats del tractament de l'artritis reumatoide activa de moderada a greu quan la resposta als FAMM ha estat inadequada<sup>44</sup>, a Catalunya, l'any 2020 hi havia 5.291 pacients amb AR en tractament actiu amb FAMMb o FAMMsd (2.301 pacients en primera línia i 2.989 pacients en segona línia o posterior).

Taula 14. Estimació del nombre de pacients amb AR de moderada a greu candidats a filgotinib a Catalunya

Àmbit: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal: 3 anys		
<b>Habitants adults a Catalunya any 2021 (habitants)<sup>a</sup></b>		6.329.541
<b>Prevalença d'AR a Espanya (habitants)<sup>β</sup></b>	0,82%	51.902
<b>Pacients amb AR moderada o greu<sup>γ</sup></b>	72%	37.370
<b>Pacients amb AR moderada o greu candidats a FAMMb o FAMMsd<sup>δ</sup></b>	14%	5.232
<b>Pacients candidats a iJAK<sup>δ</sup></b>	11%	582
<b>Pacients candidats a filgotinib<sup>ε</sup></b>		
<b>Primer any<sup>γ</sup></b>	6,2%	36
<b>Segon any<sup>γ</sup></b>	19,4%	149
<b>Tercer any<sup>γ</sup></b>	26,3%	303

<sup>a</sup>Població catalana segons l'IDESCAT, consultat el febrer de 2022  
<sup>β</sup>Estudi EPISER-20163  
<sup>γ</sup>Dades proporcionades pel laboratori.  
<sup>δ</sup>Informe d'avaluació de resultats del Tractament de l'artritis reumatoide activa de moderada a greu quan la resposta als FAMM ha estat inadequada, PHF 2021.  
<sup>ε</sup>Es considera un creixement anual del 0,36% i una mortalitat anual del 0,24%.

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

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. European Alliance of Associations for Rheumatology. 2019<sup>6</sup>

Recomana afegir un FAMMb o un FAMMsD en pacients amb resposta insuficient a FAMMsC i factors de mal pronòstic. Considera que els FAMMb i els FAMMsD tenen una eficàcia similar i que l'elecció d'un o un altre dependrà de les contraindicacions, les preferències del pacient i el cost. Els FAMMb i FAMMsD han d'administrar-se en combinació amb un FAMMsC; en pacients que no poden utilitzar FAMMsC, els inhibidors d'IL-6 i els FAMMsD podrien presentar avantatges respecte a la resta de FAMMb. En pacients que no responen a FAMMb o FAMMsD, cal considerar el tractament amb un altre FAMMb o FAMMsD.

GUIPCAR: Guía de pràctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. 2018<sup>4</sup>

En pacients amb AR i fracàs a FAMMsC es recomana l'ús de teràpia combinada, amb un FAMMb o un FAMMsD, en funció de les característiques del pacient (recomanació de grau C). En pacients amb AR, després del fracàs al tractament amb FAMMb pot utilitzar-se tant un FAMMb com un FAMMsD (recomanació de grau B).

American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology. 2021<sup>45</sup>

Es recomana iniciar tractament dirigit amb FAMMb o FAMMsD en pacients amb resposta inadequada a FAMMsC. L'objectiu del tractament en aquests pacients és aconseguir una baixa activitat de la malaltia. En cas de manca de resposta, es recomana canviar per un FAMMb o FAMMsC amb un mecanisme d'acció diferent.

En aquesta guia no s'inclou filgotinib, ja que no va ser aprovat per la FDA pel possible risc de toxicitat testicular.

### **Resum de les conclusions i consideracions finals de l'informe de posicionament terapèutic de filgotinib<sup>46</sup>**

L'eficàcia i seguretat de filgotinib s'ha avaluat en tres assaigs clínics fase III, aleatoritzats i cegament doble, que mostren superioritat enfront de placebo per a les variables principals i secundàries de forma estadísticament significativa i clínicament rellevants. A més, l'eficàcia de filgotinib ha demostrat ser d'una magnitud similar a adalimumab.

En relació a la seguretat, de forma qualitativa, s'han observat reaccions prèviament descrites per altres iJAK, amb l'excepció de trastorns de l'espermatogènesi que, de moment, només s'han identificat per filgotinib. Requereix un seguiment estret, però aquestes necessitats de seguiment són similars a la resta d'iJAK.

Filgotinib es presenta com una alternativa més. Tanmateix, té una menor experiència d'ús que altres fàrmacs d'aquest grup i existeixen certes incerteses sobre la seva seguretat que hauran de ser aclarides.

Els resultats dels estudis amb iJAK disponibles a data d'avui no són suficients per establir una superioritat enfront de FAMMb, ni tampoc per establir diferències d'eficàcia entre els diferents fàrmacs del grup. En el nostre entorn, en pacients amb resposta inadequada a FAMMsc, en base a l'àmplia experiència d'ús i l'existència de biosimilars, es segueix prioritant l'ús d'anti-TNF enfront a altres FAMMb i FAMMsd.

#### Consideracions finals del GC REValMed SNS

La Direcció General de Cartera Comú de Serveis del SNS i Farmàcia (DGCCSSNSYF) ha emès resolució de finançament per la indicació de filgotinib en monoteràpia o en combinació amb metotrexat, per al tractament de l'artritis reumatoide activa de moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a un o més FAMM.

L'elecció entre filgotinib i les alternatives existents s'haurà de basar fonamentalment en criteris d'eficiència.

#### Avaluacions per altres organismes

Taula 15. Recomanacions d'altres organismes sobre filgotinib

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b> <sup>47</sup>	Regne Unit	<p>24.02.2021:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Filgotinib, amb MTX, està recomanat com una opció de tractament per l'AR activa en adults amb resposta inadequada a teràpia intensiva amb 2 o més FAMMsc, només si: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Malaltia de moderada a greu (DAS28 <math>\geq</math> 3,2) i</li> <li>o La companyia proporciona filgotinib segons un acord comercial.</li> </ul> </li> <li>- Filgotinib, amb MTX, està recomanat com una opció de tractament de l'AR activa en adults amb resposta inadequada o que no poden rebre tractament amb altres FAMM, incloent almenys 1 FAMMb, només si: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Malaltia greu (DAS28 <math>\geq</math> 5,1) i</li> <li>o No poden rebre rituximab i</li> <li>o La companyia proporciona filgotinib segons un acord comercial.</li> </ul> </li> <li>- Filgotinib, amb MTX, està recomanat com una opció de tractament per l'AR activa en adults amb resposta inadequada a rituximab i almenys un FAMMb, només si: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Malaltia greu (DAS28 <math>\geq</math> 5,1) i</li> <li>o La companyia proporciona filgotinib segons un acord comercial.</li> </ul> </li> <li>- Filgotinib es pot utilitzar en monoteràpia quan MTX està contraindicat o en pacients que no toleren MTX, quan es compleixen els criteris anteriors.</li> <li>- Cal seleccionar el tractament després de discutir els avantatges i inconvenients dels tractaments disponibles amb el pacient. En cas que es puguin utilitzar diferents medicaments, seleccionar el més eficient (considerar costos d'administració, dosi necessària i preu per dosi). L'elecció pot variar entre diferents pacients.</li> <li>- Continuar el tractament només si hi ha una resposta moderada utilitzant els criteris EULAR als 6 mesos després d'iniciar la teràpia. Si la resposta inicial no es manté, aturar el tractament.</li> <li>- Quan s'utilitzi el DAS28, els professionals sanitaris han de considerar les discapacitats físiques, psicològiques, sensorials i d'aprenentatge, o dificultats en la comunicació que puguin afectar les respostes del DAS28 i fer els ajusts necessaris.</li> </ul>
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b> <sup>48</sup>	Escòcia	<p>13.09.2021:</p> <p>Restricció de la indicació a pacients amb malaltia greu (DAS28 &gt; 5,1) que no han respost a la teràpia intensiva amb una combinació de FAMM i en pacients amb malaltia greu amb resposta inadequada a anti-TNF en els</p>

		quals no sigui apropiat l'ús de rituximab. Aquesta recomanació s'aplica només en el context d'un PAS d'acord a criteris de cost-efectivitat.
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Canadà	No avaluat.
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)<sup>49</sup></b>	França	12.03.2021:  Primera avaluació: opinió favorable al finançament de filgotinib únicament en les dones amb AR activa moderada o greu que han presentat una resposta inadequada o intolerància a un o més FMM. Recomanava la utilització de filgotinib en tercera línia o posterior per les incerteses en termes de tolerància a llarg termini.  Opinió negativa al finançament de filgotinib en homes amb AR moderada o greu degut al potencial risc possiblement irreversible sobre l'espermatogènesi, que no s'ha identificat amb els altres iJAK.  Valor clínic afegit V: inexistent (I: major – V: inexistent).

## Annex 2. Criteris ACR/EULAR 2010

Els criteris d'AR s'apliquen als pacients que presenten les característiques següents:

- Presentar almenys una articulació amb sinovitis clínica (almenys una articulació inflamada), sempre que la sinovitis no es pugui explicar per la presència d'una altra malaltia.
- Tenir una puntuació igual o superior a 6 en el sistema de puntuació que es descriu a la taula 16.

**Taula 16. Conjunt de variables i puntuació dels criteris ACR/EULAR 2010.**

<b>Afectació articular</b>	
1 articulació gran afectada	0
2-10 articulacions grans afectades	1
1-3 articulacions petites afectades	2
4-10 articulacions petites afectades	3
> 10 articulacions petites afectades	5
<b>Serologia</b>	
FR i ACCP negatius	0
FR i/o ACCP positius baixos (< 3 VN)	2
FR i/o ACCP positius alts (> 3 VN)	3
<b>Reactants de fase aguda</b>	
VSG i PCR normals	0
VSG i/o PCR elevats	1
<b>Durada</b>	
< 6 setmanes	0
≥ 6 setmanes	1

ACCP: anticossos anti-pèptids citrulinats cíclics; FR: factor reumatoide; PCR: proteïna C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocitat de sedimentació globular.

Font: Gómez, A. Reumatol Clin. 2011;6(S3):S33–S37.

**Bibliografia**

1. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. Kelley's and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017.
2. García de Yébenes M, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2018;14(Supl.2):3–6. Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-artritis-reumatoide-epidemiologia-e-impacto-articulo-X1699258X18628548>
3. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 9;10(1):21551. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-76511-6> DOI: 10.1038/s41598-020-76511-6
4. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019; Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis->
5. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2009 Nov;35(4):745–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X09000702> DOI: 10.1016/j.rdc.2009.10.001
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jun;79(6):685–99. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-216655> DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
7. Cañete D. Gomez-Reino JJ et al. Manual SER de las enfermedades reumáticas. SER. Ed. Panamericana 5ª edición.
8. Chaudhari P. The Impact of Rheumatoid Arthritis and Biologics on Employers and Payers. *Biotechnol Healthc*. 2008;
9. England BR, Mikuls TR. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. *Uptodate* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 14]. Available from: [https://www.uptodate.com.ezproxy.biblioteca.salut.gencat.cat/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?search=artritis-reumatoide&topicRef=7516&source=see\\_link#H1992061048](https://www.uptodate.com.ezproxy.biblioteca.salut.gencat.cat/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?search=artritis-reumatoide&topicRef=7516&source=see_link#H1992061048)
10. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA* [Internet]. 2018 Oct 2;320(13):1360. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.13103> DOI: 10.1001/jama.2018.13103
11. Schaeffer T, Truchetet M-E, Kostine M, Barnette T, Bannwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology* [Internet]. 2016 Feb;55(2):210–20. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kev277> DOI: 10.1093/rheumatology/kev277
12. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann*



- Rheum Dis [Internet]. 2021 Aug 18;annrheumdis-2021-220973. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2021-220973DOI:10.1136/annrheumdis-2021-220973>
13. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'adalimumab, abatacept, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab i tocilizumab per al t. 2013; Available from: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/abatacept/dictamen-artritis-reumatoide.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/abatacept/dictamen-artritis-reumatoide.pdf)
  14. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de sarilumab per al tractament de l'artritis reumatoide activa, de moderada a greu, en pacients adults quan la. 2018; Available from: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/sarilumab-AR/acord\\_CFT-SISCAT\\_Sarilumab\\_AR.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/sarilumab-AR/acord_CFT-SISCAT_Sarilumab_AR.pdf)
  15. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de baricitinib i tofacitinib per al tractament de l'artritis reumatoide de moderada a greu en pacients adults . 2018; Available from: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/\\_compartits/AvaluacioArtritisReumatoide/Acord\\_CFT-SISCAT\\_Baricitinib\\_Tofacitinib\\_AR.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/AvaluacioArtritisReumatoide/Acord_CFT-SISCAT_Baricitinib_Tofacitinib_AR.pdf)
  16. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'upadacitinib per al tractament de l'artritis reumatoide de moderada a greu. Servei Català de la Salut, Barce. 2021; Available from: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/upadacitinib-ar/acord-cft-siscat-upadacitinib-ar.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/upadacitinib-ar/acord-cft-siscat-upadacitinib-ar.pdf)
  17. Fitxa tècnica de Jyseleca® (filgotinib). Gilead Sciences Ireland UC. Amsterdam (The Netherlands): The European Medicines Agency - EMA [Internet]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201480001/FT\\_1201480001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201480001/FT_1201480001.html)
  18. 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/jyseleca>
  19. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos (BIFIMED). Nomenclátor de diciembre 2021 [Internet]. Available from: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=729352>
  20. European Commission. Public Health - Union Register of medicinal products. Jyseleca® [Internet]. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1480.htm>
  21. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. Ann Rheum Dis [Internet]. 2021 Jul;80(7):848–58. Available from:

- <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-219214DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219214>
22. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg J-E, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *JAMA* [Internet]. 2019 Jul 23;322(4):315. Available from: [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2738551DOI: 10.1001/jama.2019.9055](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2738551DOI:10.1001/jama.2019.9055)
  23. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 Jun;80(6):727–38. Available from: [https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-219213DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219213](https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-219213DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219213)
  24. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* [Internet]. 2020 Oct 13;79(8):785–96. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/s00393-020-00750-1DOI: 10.1007/s00393-020-00750-1](http://link.springer.com/10.1007/s00393-020-00750-1DOI:10.1007/s00393-020-00750-1)
  25. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2021;79(1):150–8. Available from: [http://10.0.3.248/j.eururo.2020.08.011DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011](http://10.0.3.248/j.eururo.2020.08.011DOI:10.1016/j.eururo.2020.08.011)
  26. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2020 Aug 3;45(4):674–81. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.13142DOI: 10.1111/jcpt.13142](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.13142DOI:10.1111/jcpt.13142)
  27. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2021 Apr 24; Available from: [https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001749DOI: 10.1097/RHU.0000000000001749](https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001749DOI:10.1097/RHU.0000000000001749)
  28. Lee YH. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors and Secukinumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacology* [Internet]. 2022;107(11–12):537–44. Available from: [https://www.karger.com/Article/FullText/525627DOI: 10.1159/000525627](https://www.karger.com/Article/FullText/525627DOI:10.1159/000525627)
  29. Protocol de: Combe B, Kivitz A, Tanaka Y et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*.2021;80(7):848-58.
  30. Protocol de: Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg J-E et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *JAMA*. 2019;322(4):315.
  31. Protocol de: Westhovens R et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):727-38.
  32. Beaton DE, Boers M, Tugwell P. Evaluación de los resultados sanitarios. In: Kelley y Firestein Tratado de Reumatología. Elsevier; 2018. p. 496–508.
  33. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease

- Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score With 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), *Cl. Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Nov;63(S11):S14–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20621> DOI: 10.1002/acr.20621
34. Prevoo MLL, Van'T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 Jan;38(1):44–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780380107> DOI: 10.1002/art.1780380107
  35. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2001 Sep;60(9):817–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502606>
  36. Pope JE, Khanna D, Norrie D, Ouimet JM. The Minimally Important Difference for the Health Assessment Questionnaire in Rheumatoid Arthritis Clinical Practice Is Smaller Than in Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Feb;36(2):254–9. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.080479> DOI: 10.3899/jrheum.080479
  37. Supplement de: Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg J-E et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy. *JAMA*. 2019;322(4):315.
  38. Supplement de: Combe B, Kivitz A, Tanaka Y et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*.2021;80(7):848-58.
  39. Supplement de: Westhovens R et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy vs. methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):727-38.
  40. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Z Rheumatol* [Internet]. 2021 May 4;80(4):379–92. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00393-020-00796-1> DOI: 10.1007/s00393-020-00796-1
  41. 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)
  42. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis. [Internet]. 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-rheumatoid-arthritis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-rheumatoid-arthritis_en.pdf)
  43. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko O V, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jun;76(6):1009–19. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-210105> DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210105
  44. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica. Tractament de l'artritis reumatoide activa de moderada a greu quan la resposta als FAMM ha estat inadequada: informe d'avaluació de resultats. *Scientia* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 14]; Available from:

<http://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/6671>

45. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021 Jul 8;73(7):1108–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41752DOI: 10.1002/art.41752>
46. Informe de Posicionamiento Terapéutico de filgotinib (Jyseleca®) en artritis reumatoide [Internet]. 2022. Available from: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_58-2021-Jyseleca.pdf?x37420](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_58-2021-Jyseleca.pdf?x37420)
47. Filgotinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis (TA676). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); febrer 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta676/resources/filgotinib-for-treating-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82609322946757>
48. Filgotinib (Jyseleca®). SMC2365. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); setembre 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/filgotinib-jyseleca-full-smc2365/>
49. Jyseleca (filgotinib). CT18829. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); març 2021. Available from: [has-sante.fr/jcms/p\\_3242562/fr/jyseleca-filgotinib](https://has-sante.fr/jcms/p_3242562/fr/jyseleca-filgotinib)