

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/58/2021

Informe de Posicionamiento Terapéutico de filgotinib (Jyseleca®) en artritis reumatoide

Fecha de publicación: 10 de enero de 2022

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de etiología autoinmune que se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial, la cual conduce a la destrucción progresiva de las estructuras articulares. La sintomatología típica consiste en dolor, tumefacción, y rigidez articular junto a sensación de malestar general cansancio, febrícula y ligera pérdida de peso. Si la enfermedad se deja sin tratamiento hay una tendencia a la limitación funcional de las articulaciones afectadas. Pueden aparecer también manifestaciones extra-articulares (nódulos subcutáneos, serositis, vasculitis, ojo seco o escleritis), así como otras enfermedades asociadas (afecciones cardiovasculares, hipertensión, osteoporosis o diabetes) (1).

La AR es una enfermedad con una prevalencia mundial de entre el 0,2 y el 1,2%, y mayor frecuencia en mujeres que en varones (relación 3:1) (2). En España, el estudio EPISER2016 sitúa la prevalencia de AR en la población general adulta en 0,82% (3). Por otro lado, el estudio SERAP establece la incidencia anual de AR en España en 8,3/100.000 adultos mayores de 16 años, siendo 11,3/100.000 para las mujeres y 5,2/100.000 para los varones (4).

La AR representa un problema de salud relevante tanto para el propio paciente como para la sociedad y el Sistema Nacional de Salud (5).

La estrategia de tratamiento actual tiene como objetivo conseguir la remisión clínica de la enfermedad o, en su defecto lograr la mínima actividad clínica posible, utilizando un índice validado de seguimiento de la enfermedad (Disease Activity Score [DAS28], Clinical Disease Activity Index [CDAI] y la escala ACR) y realizando visitas frecuentes hasta alcanzar este objetivo (estrategia de tratamiento hasta el objetivo o “*treat to target*”). Dada la complejidad de la AR, se recomienda un abordaje multidisciplinar orientado a una rápida instauración del tratamiento para reducir la discapacidad y morbilidad de la enfermedad (6,7).

El abordaje terapéutico inicial debe ir dirigido al control de la sintomatología. Se recomienda empezar el tratamiento precoz con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME). En caso de utilizar corticoides, siempre debe ser en combinación con un FAME (6) y siempre con la intención de retirarlos o usarlos a la menor

dosis posible cuando la situación clínica del paciente lo permita.

Los FAME son fármacos de acción lenta con diferentes mecanismos de acción que se utilizan en la AR para reducir la inflamación, aliviar los síntomas como el dolor y evitar la progresión del daño estructural. Los FAME se dividen en dos grandes grupos: sintéticos y biológicos. A su vez, los sintéticos se dividen en FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) (metotrexato [MTX], leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina) y FAME sintéticos dirigidos (FAME sd) (inhibidores de las quinasas de Janus [JAK]: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib). Los FAME biológicos se agrupan en inhibidores del factor de necrosis tumoral o anti-TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab); bloqueadores de la activación de los linfocitos T (abatacept); anti-CD20 (rituximab); anti-interleuquina 6 (tocilizumab, sarilumab) (7), (Tabla 1 del Anexo).

MTX es el fármaco de elección en el primer escalón de tratamiento en los pacientes con AR. En pacientes que fracasan a MTX en monoterapia, se recomienda utilizar otro FAME convencional en terapia secuencial o en terapia combinada o bien añadir un FAME sintético dirigido o un biológico, todo ello atendiendo a las características del paciente y/o presencia de factores de mal pronóstico (6).

FILGOTINIB (JYSELECA®)

Filgotinib está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con MTX (8).

La dosis recomendada es de 200 mg una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos. Se encuentra disponible en comprimidos recubiertos con película de 100 y 200 mg. Se recomienda tragar los comprimidos enteros.

Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día en pacientes de 75 años o más y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Filgotinib no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal terminal, insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ni en menores de 18 años.

Su uso está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa o infecciones graves activas y durante el embarazo. En pacientes con tuberculosis latente se debe iniciar un tratamiento antimicrobacteriano antes de iniciar el tratamiento con filgotinib (8).

Farmacología (8)

Filgotinib es un inhibidor competitivo y reversible para adenosín trifosfato (ATP) de la familia de las quinasas de Janus (JAK), enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citoquinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular. Estas enzimas están involucradas en una amplia gama de procesos celulares como la inflamación, la hematopoyesis y la función inmune. Filgotinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/JAK3, permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune

Eficacia (8,9)

La eficacia de filgotinib se evaluó en tres estudios fase III, multicéntricos, aleatorizados y doble-ciego en los que se estudiaron dosis diarias de filgotinib de 200 mg y 100 mg (Tabla 1). Uno de ellos utilizó adalimumab como comparador activo, además de un brazo con placebo (FINCH-1), otro fue controlado con placebo (FINCH-2) y otro con MTX como comparador activo (FINCH-3) (10-12).

Como criterio de inclusión, los pacientes debían presentar AR con actividad moderada-grave según los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR)/ Liga Europea frente al Reumatismo (EULAR).

En los tres estudios el objetivo fue demostrar la superioridad de filgotinib, utilizando como variable principal la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de mejora del 20% del Colegio Americano de Reumatología (ACR20) en la semana 12 (FINCH-1 y FINCH-2) y en la semana 24 (FINCH-3).

Todos los estudios valoraron la eficacia en el tratamiento de signos y síntomas mediante las escalas ACR y DAS28 (*Disease Activity Score*), la actividad clínica mediante el índice CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) y la función física a través del índice HAQ-DI (*Health Assessment Quality-Disability Index*). FINCH-1 y FINCH-3 añadieron una valoración radiográfica del daño estructural mediante el mTSS (*modified Total Sharp Score*). Otras variables de calidad de vida incluidas fueron: valoración del componente físico y mental con la encuesta de salud SF-36 (*Short Form Health Survey*) y el grado de fatiga mediante la escala FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) (Tabla 1).

La duración de los estudios fue de 52 semanas para FINCH-1 y FINCH-3, y de 24 semanas para FINCH-2. El estudio FINCH-1 incluyó una nueva aleatorización en la semana 24 para aquellos pacientes tratados con placebo, que pasaron a recibir filgotinib 100 mg o 200 mg diarios hasta la semana 52.

Con respecto a tratamientos previos, la población incluida en cada estudio tenía las siguientes características:

-FINCH-1: pacientes con respuesta inadecuada a MTX. Se comparó el tratamiento de MTX en combinación con filgotinib a diferentes dosis, frente a MTX en combinación con adalimumab y frente a MTX con placebo.

-FINCH-2: pacientes con respuesta inadecuada a FAMEb. En este estudio todos los pacientes estaban en tratamiento con FAMEsc, el 82 % con MTX, y se añadió como tratamiento concomitante filgotinib o placebo. La exposición a tres o más FAMEb representó un 23,5% en la población incluida.

-FINCH-3: pacientes naïve a MTX. En este estudio los pacientes recibieron filgotinib en combinación con MTX, filgotinib en monoterapia o MTX en monoterapia. La cloroquina y la hidroxiclороquina estaban permitidas como tratamiento concomitante (supuso un 9,4% de la población incluida).

La eficacia a largo plazo fue evaluada en el estudio FINCH-4, un estudio fase III de extensión a largo plazo de hasta 6 años para pacientes que habían completado uno de los otros estudios fase III (FINCH-1, FINCH-2 o FINCH-3). Los datos de seguridad y eficacia de este estudio aún no han sido presentados.

Resultados

Teniendo en cuenta los tres estudios, se incluyeron un total de 3.452 pacientes con una media de edad de 54 años, siendo la mayoría mujeres (80%). En la inclusión, la media en la DAS28-PCR fue de 5,7 (FINCH-1 y FINCH-3) y 5,9 (FINCH-2). Los pacientes con anticuerpos anti-CCP positivos fueron un 79,2%, 70,7% y 67,9% para FINCH-1, FINCH-2 y FINCH-3, respectivamente.

Los análisis comparativos se muestran en la Tabla 2 del Anexo “Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT”.

Respuesta clínica

En los tres estudios una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con filgotinib 200 mg más MTX u otro FAMEsc alcanzó baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR $\leq 3,2$) y/o remisión (DAS28-PCR $< 2,6$) en las semanas 12 y 24 en comparación con placebo o MTX. En cuanto a DAS28-PCR $\leq 3,2$, filgotinib 200 mg fue no inferior a adalimumab en la semana 12 en el estudio FINCH-1, tomando como criterio de no inferioridad un 50% del efecto de adalimumab (datos disponibles en la Tabla 2 del Anexo).

Se observaron tasas significativamente mayores de respuesta que placebo o MTX para ACR20 a la semana 2. La respuesta se mantenía a la semana 52.

Filgotinib 200 mg tuvo como resultado mejoras en todos los componentes individuales de la ACR, incluidos el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, las evaluaciones globales del paciente y del médico, la evaluación del dolor y la PCR de alta sensibilidad, en comparación con placebo o MTX.

En el estudio FINCH-2, los resultados generales indican que filgotinib administrado además de un FAMEsc a

pacientes con respuesta inadecuada a FAMEb es mejor que el placebo y el efecto se observa desde la semana 2-4 hasta la semana 24. Estos resultados parecen consistentes independientemente del número de exposiciones previas a un FAMEb y del mecanismo de acción de este.

Respuesta radiológica

En los estudios FINCH-1 y FINCH-3, la inhibición de la progresión del daño estructural articular se evaluó mediante el Índice total de Sharp modificado (mTSS, por sus siglas en inglés) y sus componentes, el índice de erosión y el de estrechamiento del espacio articular, en las semanas 24 y 52.

En la inclusión, la proporción de pacientes con puntuación de erosión >0 fue de 84,9% (FINCH-1) y 94,3% (FINCH-3).

En el estudio FINCH-1 en pacientes con respuesta inadecuada a MTX, la combinación de filgotinib con MTX resultó en una inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular en comparación con placebo más MTX en la semana 24. En comparación con adalimumab, el cambio medio desde el inicio en la puntuación mTSS fue menor (es decir, mejoró) para filgotinib 200 mg en la semana 52. En el estudio FINCH-3, el cambio medio desde el inicio en la puntuación mTSS fue menor en los tres grupos de filgotinib en comparación con el grupo de MTX en monoterapia en la semana 52 (Tabla 2).

Función física y otras variables

Filgotinib 200 mg resultó en una mejoría significativa de la función física, evaluada mediante el cambio en el HAQ-DI desde el estado basal (8).

Con respecto a la calidad de vida, los pacientes tratados con filgotinib 200 mg más MTX u otro FAMEsc demostraron una mejoría en la calidad de vida (medida con el cuestionario SF-36) y en la fatiga (medida con la escala de FACIT-F) a las 12 y 24 semanas en comparación con MTX o placebo más MTX/FAMEsc.

Evaluaciones por otros organismos

NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Reino Unido) (13)

Filgotinib en combinación con MTX se recomienda como una opción en adultos:

1. cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a la terapia intensiva con 2 o más FAMEsc, solo si: la enfermedad es moderada o grave (DAS28 de 3,2 o más)

2. cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente o que no pueden usar otros FAME, incluido al menos 1 FAME biológico, solo si: la enfermedad es grave (un DAS28 de más de 5,1) y no pueden usar rituximab

Tabla 1. Resumen del diseño de los estudios pivotaes

Nombre	Población (n)	Brazos de tratamiento	Resumen principales medidas de resultado
FINCH-1	MTX-RI (1755)	<ul style="list-style-type: none"> Filgotinib 200mg Filgotinib 100 mg Adalimumab 40 mg Placebo Tratamiento concomitante con MTX.	<ul style="list-style-type: none"> Variable principal: ACR20 en la semana 12. Remisión clínica (DAS28-PCR < 2,6) en la semana 24. Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR ≤ 3,2) en la semana 12. Progresión radiológica (mTSS) en la semana 24. Función física (HAQ-DI) en la semana 12. ACR50/70 CDAI
FINCH-2	FAMEb-RI (448)	<ul style="list-style-type: none"> Filgotinib 200 mg Filgotinib 100 mg Placebo Tratamiento concomitante con FAMEsc.	<ul style="list-style-type: none"> Variable principal: ACR20 en la semana 12. Baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR ≤ 3,2) en la semana 12. Función física (HAQ-DI) en la semana 12. Remisión clínica (DAS28-PCR < 2,6) SF-36 FACIT-F CDAI
FINCH-3	MTX-naïve (1249)	<ul style="list-style-type: none"> Filgotinib 200 mg +MTX Filgotinib 100 mg +MTX Filgotinib 200 mg MTX 	<ul style="list-style-type: none"> Variable principal: ACR20 en la semana 24. Función física (HAQ-DI) en la semana 24. Remisión clínica (DAS28-PCR < 2,6) en la semana 24. Progresión radiológica (mTSS) en la semana 24.

ACR20 (o 50/70) = mejoría ≥20% (o ≥50/70%) según el American College of Rheumatology; CDAI= índice de actividad clínica; PCR= proteína C reactiva; DAS-28= escala de actividad de la enfermedad; FACIT-F= evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga; FAMEsc= fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; FAMEb= fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; HAQ-DI= índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud; mTSS= índice total de Sharp modificado; RI= respuesta inadecuada; SF-36= encuesta de salud SF-36.

Tabla 2. Cambios radiológicos

Tratamiento	FINCH-1 (MTX-RI)				FINCH-3 (MTX-naïve)			
	FIL 200mg +MTX	FIL 100mg +MTX	ADA +MTX	PBO +MTX	FIL 200mg +MTX	FIL 100mg +MTX	FIL 200mg	MTX
mTSS, cambio medio desde el estado basal								
Semana 24	0,13	0,17	0,16	0,37	0,21	0,22	-0,04	0,51
Semana 52	0,21	0,50	0,58		0,31	0,23	0,33	0,81
Proporción de pacientes SIN progresión radiológica (a)								
Semana 24	88%	86%	86%	81%	81%	77%	83%	72%
Semana 52	88%	81%	82%		81%	76%	77%	71%

ADA= adalimumab; MTX= metotrexato; FIL= filgotinib; PBO= placebo; RI= respuesta inadecuada; mTSS= índice total de Sharp modificado (*modified Total Sharp Score*).

a- La ausencia de progresión se define como un cambio ≤0 en el mTSS.

3. cuya enfermedad ha respondido de manera inadecuada a rituximab y al menos a 1 FAME biológico, solo si: la enfermedad es grave (un DAS28 de más de 5,1)

En estos casos filgotinib se puede utilizar como monoterapia cuando MTX está contraindicado o si el paciente no puede tolerarlo.

HAS (Haute Autorité de Santé, Francia) (14)

Considera que el beneficio real sólo es importante en mujeres con artritis reumatoide activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, o intolerancia, a uno o más FAME. No obstante, teniendo en cuenta la no inferioridad de filgotinib en combinación con MTX frente a adalimumab en combinación con MTX en segunda línea de tratamiento, la falta de comparación con las alternativas disponibles en tercera línea (en particular otros anti-TNF, anti-IL6, abatacept y rituximab), y las incertidumbres en términos de tolerancia a largo plazo, en particular en relación con el riesgo infeccioso identificado y los posibles riesgos cardiovasculares, tromboembólicos y cancerígenos, considera que filgotinib no mejora el beneficio prestado en la estrategia de manejo para la artritis reumatoide activa moderada a grave en mujeres que han tenido una respuesta inadecuada, o intolerancia, a uno o más FAME. Esta conclusión es igual que para el resto de inhibidores JAK.

En hombres, el beneficio clínico es insuficiente para justificar su financiación, a la espera de los resultados de los estudios clínicos en curso que evalúan el efecto de filgotinib sobre la espermatogénesis.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania) (15)

Considera un indicio de beneficio añadido al tratamiento en primera línea con FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos en combinación con MTX. En otras condiciones el beneficio no ha sido probado.

No hay evaluaciones disponibles ni en la FDA ni en la CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Tras el rechazo provisional por parte de estas agencias, la compañía decidió retirar la solicitud de autorización.

Seguridad (8,9)

La seguridad de filgotinib se evaluó teniendo en cuenta los datos agrupados de todos los estudios fase II (cinco estudios, incluyendo una extensión a largo plazo) y fase III (cuatro estudios, incluyendo una extensión a largo plazo). Así, un total de 4.120 pacientes recibieron al menos una dosis de filgotinib, con 2.928 pacientes expuestos al fármaco durante un año.

Se excluyeron de los estudios clínicos los sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, los sujetos con antecedentes de neoplasia maligna o perforaciones gastrointestinales y los sujetos con deterioro grave de la función renal o hepática.

La frecuencia de efectos adversos en las primeras 12 semanas fue de 47% para filgotinib 200 mg, 44% para filgotinib 100 mg, 40% para adalimumab y 44% para el

conjunto de otros tratamientos (MTX, otros FAMEsc o placebo). La frecuencia de efectos adversos graves fue 2,4% y 2,7% para filgotinib 200 mg y 100 mg, respectivamente (vs 2,8% para adalimumab y 1,8% para el resto de tratamientos).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas a las 12 semanas fueron: nasofaringitis (3,5% y 2,4% para filgotinib 200 mg y filgotinib 100 mg, respectivamente); infección del tracto respiratorio superior (3,3% y 2,5%); náuseas (3,5% y 2,3%); cefalea (2,8% y 2,2%); hipertensión (2,2% y 1,5%); infección del tracto urinario (1,7% y 1,8%) y bronquitis (1,3% y 1%).

En los datos finales de la población agrupada de los estudios fase II y III, se observaron acontecimientos adversos con una frecuencia similar para filgotinib 200 mg (78,1%), adalimumab (73,5%) y MTX en monoterapia (73,3%). Las tasas de incidencia ajustada por exposición se muestran en la Tabla 3. Las comparaciones se ven obstaculizadas por agrupar datos de ramas de diferentes ensayos y por la diferente exposición a los fármacos. En general, las diferencias entre todos los grupos de tratamiento analizados son pequeñas, con intervalos de confianza superpuestos, y no se observan dependencias de la dosis para los efectos adversos más relevantes como infecciones graves, eventos cardiovasculares graves (MACE) o neoplasias malignas.

La Tabla 4 muestra los resultados de las comparaciones directas de las ramas con tratamiento activo de los ensayos clínicos.

La neumonía fue el efecto adverso grave más notificado en todos los grupos de tratamiento.

La tasa de mortalidad fue numéricamente superior para filgotinib 200 mg, frente a filgotinib 100 mg y adalimumab.

A continuación, se describen las reacciones adversas de especial interés.

MACE (por sus siglas en inglés, Major Adverse Cardiovascular Event)

Los MACE se definieron como muerte cardiovascular e infarto de miocardio o ictus no fatales.

Se notificaron seis muertes por causa cardiovascular en los pacientes tratados con filgotinib 200 mg y cuatro en los tratados con filgotinib 100 mg, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, edad avanzada).

Infecciones (general)

En el estudio FINCH-1 la frecuencia de infección a lo largo de 52 semanas fue del 43% con filgotinib 200 mg, del 40% con filgotinib 100 mg y del 40% con adalimumab (10). En el estudio FINCH-3 controlado con MTX, la frecuencia de infección a lo largo de 52 semanas en los grupos tratados con filgotinib 200 mg en monoterapia y filgotinib 200 mg más MTX fue 36% para ambos, 37% para filgotinib 100 mg + MTX, frente a 38% en el grupo tratado con MTX (12).

Tabla 3. Tasas de acontecimientos adversos por 100 pacientes-año

	FIL 200mg 4048 PA	FIL 100mg 2033 PA	ADA+MTX 290 PA	MTX 356 PA	Placebo 302 PA
Acontecimientos adversos	43,8	56,1	82,4	85,6	140,9
Acontecimientos adversos graves	6,3	8,2	7,6	7,9	10,3
Abandonos del tratamiento por efectos adversos	5,9	4,7	6,2	7,0	7,9
Muerte	0,5	0,3	0,3	0,0	0,7
MACE	0,5	0,6	0,3	0,6	1,0
Muerte de causa cardiovascular	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0
Infecciones	26,5	31,9	44,5	44,1	55,2
Infecciones graves	1,7	2,5	3,4	2,2	2,3
Neumonía	0,4	0,5	0,7	0,8	NR
Herpes zoster	1,8	1,1	0,7	1,1	1,0
Infecciones oportunistas	0,1	0,2	0,7	0,6	0,0
Tromboembolismo venoso	0,2	0,0	0,3	0,6	0,7

ADA= adalimumab; MTX= metotrexato; FIL= filgotinib; PBO= placebo; PA=pacientes-año; MACE= muerte cardiovascular e infarto de miocardio o ictus no fatales; NR=no reportado

Tabla 4. Acontecimientos adversos en comparaciones directas en la semana 52 (10,12)

	FINCH-1 (MTX-RI)			FINCH-3 (MTX-naïve)			
	FIL 200mg +MTX	FIL 100mg +MTX	ADA +MTX	FIL 200mg +MTX	FIL 100mg +MTX	FIL 200mg	MTX
% pacientes con acontecimientos adversos	74,1	72,9	73,5	76	79	68	73
% pacientes con acontecimientos adversos graves	7,4	8,3	6,8	6	6	8	7

MTX= metotrexato; FIL= filgotinib

En cuanto a las infecciones graves, en los estudios con FAMEsc como tratamiento de base controlados con placebo, la frecuencia de infección grave a lo largo de 12 semanas en el grupo tratado con filgotinib 200 mg fue de 1,0% frente a 0,6% en el grupo tratado con placebo. En el estudio FINCH-3 controlado con MTX, la frecuencia de infección grave a lo largo de 24 semanas en los grupos tratados con filgotinib 200 mg en monoterapia y filgotinib 200 mg más MTX fue de 1,4 % y 1%, respectivamente, frente a 1% en el grupo tratado con MTX.

Comparando filgotinib 200 mg y 100 mg con placebo, las frecuencias a las 12 semanas fueron: nasofaringitis (3,5% y 2,4% vs. 2,4%), infección del tracto respiratorio superior (3,3% y 2,5% vs. 1,8%), infección tracto urinario (1,7% y 1,8% vs. 0,9%), entre otras.

Las tasas globales de infecciones graves para ambos grupos de filgotinib fueron inferiores a la de adalimumab. Para filgotinib 200 mg no hubo diferencias entre la administración en combinación con FAMEsc y en monoterapia, pero para la dosis de 100 mg la tasa fue prácticamente el doble para la administración en

monoterapia en comparación con la combinación filgotinib 100 mg + FAMEsc.

Herpes zoster

Los casos de herpes zoster fueron numéricamente superiores en los pacientes tratados con filgotinib frente al resto de comparadores.

Tuberculosis

Se notificaron cuatro casos de tuberculosis: tres pacientes estaban en el grupo de filgotinib 100 mg + MTX en el estudio FINCH-4 y uno el grupo de adalimumab + MTX en el estudio FINCH-1. Filgotinib está contraindicado en caso de tuberculosis activa o infecciones graves activas.

Infecciones oportunistas

La tasa global de infecciones oportunistas para filgotinib a ambas dosis fue inferior en comparación con adalimumab y MTX.

Tromboembolismo venoso

Engloba la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. La tasa de eventos en los pacientes tratados con filgotinib a ambas dosis fue inferior a adalimumab y MTX.

Neoplasia maligna

No se dispone de datos suficientes para evaluar la posible incidencia de neoplasias malignas tras la exposición a filgotinib. El riesgo observado hasta ahora no es superior para filgotinib frente a los comparadores. Se están llevando a cabo evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Perforaciones gastrointestinales

Se notificaron tres casos de perforación intestinal en sujetos que estaban en tratamiento con filgotinib 200 mg + FAMEsc.

Fertilidad masculina

En estudios en animales se ha observado una disminución de la fertilidad, un deterioro de la espermatogénesis y efectos histopatológicos en los órganos reproductores masculinos. Actualmente se desconoce el efecto potencial de filgotinib sobre la producción de espermatozoides y la fertilidad masculina en humanos. No se dispone de información sobre la reversibilidad de estos efectos potenciales. Antes de comenzar el tratamiento se debe comentar con los pacientes varones el riesgo potencial de reducción de la fertilidad o infertilidad. Estos efectos no se han observado con otros inhibidores de las enzimas JAK. Hay en marcha dos estudios en hombres para evaluar estos riesgos. Por este motivo se retiró la solicitud de aprobación del fármaco por la FDA y en Francia sólo está financiado para mujeres.

Valoración del beneficio clínico

En el estudio FINCH-1, las diferencias encontradas entre los grupos de filgotinib y de placebo fueron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes. En conjunto, la eficacia observada a corto plazo de las dos dosis estudiadas de filgotinib además de MTX en la población con respuesta inadecuada a MTX tiene una clara relevancia clínica y una magnitud similar al efecto del comparador activo adalimumab.

En el estudio FINCH-2, filgotinib 200 mg o 100 mg mostró superioridad frente a placebo para las variables principales y secundarias. Para la actividad de la enfermedad hubo una diferencia clara y clínicamente relevante entre filgotinib (ambas dosis) y placebo.

En el estudio FINCH-3, la combinación de filgotinib + MTX logró una mejor eficacia en una población no tratada con MTX que el MTX en monoterapia.

DISCUSIÓN

Actualmente la guía de la Sociedad Española de Reumatología recomienda utilizar FAMEsc como tratamiento de inicio, siendo MTX el medicamento de elección. En los pacientes que no se obtiene una respuesta adecuada al tratamiento con MTX, recomienda utilizar otros FAMEsc en terapia secuencial o combinada o bien añadir un FAME biológico o un FAMEsd (inhibidor de la JAK) en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico (6).

Filgotinib es un inhibidor competitivo y reversible de las quinasas de Janus (JAK1 y JAK1/JAK3), autorizado para el tratamiento de AR activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME, en monoterapia o en combinación con MTX.

Su autorización de comercialización está basada en la demostración de eficacia de filgotinib (más FAMEsc) en el control de signos y síntomas, y en la mejoría de la actividad funcional en pacientes con AR moderada-grave, con respuesta inadecuada o intolerancia a MTX o FAMEb. Por lo tanto, desde la perspectiva de la práctica clínica, los usos actualmente autorizados constituyen una segunda o una tercera línea de tratamiento.

La población incluida en los estudios es representativa de una población con afectación moderada-grave. Con respecto a los tratamientos previos, el estudio FINCH-1 incluyó pacientes con respuesta inadecuada a MTX, el estudio FINCH-2 pacientes con respuesta inadecuada a FAMEb y el estudio FINCH-3 pacientes naïve a MTX. Este último estudio proponía la utilización de filgotinib como primera línea de tratamiento, pero esta solicitud fue desestimada en base a los datos presentados y la totalidad de datos sobre inhibidores de JAK hasta la fecha.

En la actualidad, el objetivo recomendado en las guías es tratar para alcanzar cuanto antes la remisión de la enfermedad o una baja actividad inflamatoria. Es la denominada estrategia de tratamiento hasta el objetivo o “*treat to target*” (6), con lo que se pretende conseguir la remisión completa (o lo más próximo a ella) de los signos y

síntomas, ya que se correlaciona con la prevención del daño estructural y el mantenimiento de la actividad funcional a largo plazo.

La variable principal ACR20 a las 12 semanas ya no es la variable de elección según las directrices de la EMA, que recomienda las de baja actividad de la enfermedad y la remisión clínica (16). Teniendo en cuenta esto, las variables relevantes para la evaluación fueron secundarias en los estudios. En los ensayos FINCH-1 y FINCH-2, el porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión clínica (DAS28-PCR \leq 2,6 en la semana 12) tanto en segunda como en tercera línea fue significativamente mayor para filgotinib 200 mg en comparación con placebo: 34% y 22% vs. 9% y 8%, respectivamente. En el estudio FINCH-1, este porcentaje fue numéricamente mayor para filgotinib 200 mg frente a adalimumab (34% vs. 24%). Sin embargo, filgotinib a dosis de 100 mg diarios alcanzó unas tasas superiores al grupo placebo en ambos estudios (24% y 25% vs. 9% y 8%, respectivamente), pero no en comparación con adalimumab, donde el porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión clínica fue igual en ambos grupos (24%). En cuanto al porcentaje de pacientes que lograron baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR \leq 3,2 en la semana 12), filgotinib 200 mg (50%, 41%) y filgotinib 100 mg (39%, 37%) fueron superiores a placebo (23%, 16%). En comparación con adalimumab (43%), filgotinib 200 mg fue superior (50%) y filgotinib 100 mg fue inferior (39%).

Desde la semana 24 a la 52, la tasa de respondedores no disminuyó en el grupo de filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg y adalimumab. La respuesta ACR20 aumentó entre los sujetos que recibieron placebo y posteriormente recibieron filgotinib (segunda aleatorización en el estudio FINCH-1). Las tasas de pacientes que alcanzaron remisión o baja actividad de la enfermedad también aumentaron de la semana 24 a la 52 en los tres grupos de tratamiento activo (Tabla 2 del anexo).

El tratamiento con filgotinib 200 mg en monoterapia ha sido evaluado en el estudio FINCH-3 (pacientes naïve a MTX), utilizando MTX como comparador activo. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión clínica (DAS28-PCR \leq 2,6 en la semana 24) fue del 42% vs. 29% para MTX en monoterapia y el porcentaje de pacientes que lograron baja actividad de la enfermedad (DAS28-PCR \leq 3,2 en la semana 24) fue del 60% vs. 46% para MTX en monoterapia (Tabla 2 del anexo).

Con respecto a la variable primaria del estudio FINCH-3, la proporción de respondedores ACR20 en la semana 24 fue superior en todos los grupos de tratamiento con filgotinib en comparación con la monoterapia con MTX, pero las diferencias no fueron grandes entre ninguno de los grupos del estudio. Sin embargo, con respecto a la proporción de sujetos en remisión (DAS28-PCR \leq 2,6) en la semana 24, la magnitud de la diferencia entre los brazos fue mayor (filgotinib 200 mg + MTX frente a filgotinib 100 mg + MTX o monoterapia de 200 mg, así como filgotinib en monoterapia frente a MTX en monoterapia) y se consideró clínicamente significativa (Tabla 2 del anexo).

En los cuatro grupos de tratamiento del estudio FINCH-3 hubo un ligero descenso en el porcentaje de respondedores ACR20 desde la semana 24 hasta la semana 52. En los brazos de filgotinib + MTX, las tasas de remisión fueron esencialmente las mismas en la semana 24 y en la 52, mientras que aumentaron ligeramente de la semana 24 a la 52 en el brazo de filgotinib en monoterapia y en el brazo de MTX. En general, se considera que la eficacia del tratamiento se mantiene a nivel de grupo hasta 1 año tanto para filgotinib +MTX (en las dos dosis probadas), filgotinib 200 mg en monoterapia y MTX en monoterapia en los pacientes naïve a MTX.

Aunque la experiencia con filgotinib en monoterapia es menor que para la combinación con FAMEsc, ésta podría representar una opción viable en algunos pacientes con respuesta inadecuada a FAME (convencionales o biológicos) o intolerancia a los mismos. Por otra parte, en todos los estudios se observó un inicio rápido del efecto, lo que es favorable para los pacientes que sufren síntomas agudos de artritis.

Para la interpretación del análisis de subgrupos, debe tenerse en cuenta que la aleatorización se estratificó por región geográfica, presencia de factores de riesgo, presencia de anti-CCP, exposición previa a FAMEb (FINCH-1) y número de FAMEb <3 ó ≥ 3 (FINCH-2). Los resultados por subgrupos son consistentes con el análisis principal.

La eficacia de filgotinib se evaluó adicionalmente en sujetos con intolerancia a FAMEb en comparación con la población general de sujetos y, aunque se observaron pequeñas diferencias, la eficacia en este subgrupo pareció similar al resultado en la población general.

En el estudio FINCH-3, un efecto beneficioso de filgotinib en comparación con MTX en monoterapia parecía estar presente en todos los subgrupos analizados. Además, los resultados de este estudio de monoterapia fueron similares para los sujetos sin hidroxicloroquina en comparación con la población general del estudio.

Filgotinib 200 mg ha demostrado ralentizar la progresión radiológica.

Actualmente los ensayos que se están llevando a cabo pretenden evaluar la eficacia y seguridad de filgotinib a largo plazo (FINCH-4 y DARWIN-3) (17). El estudio DARWIN-3 es un estudio fase II en el que se observaron respuestas continuadas y duraderas, con respuestas ACR 20/50/70 mantenidas hasta los 3 años en pacientes que recibieron filgotinib 200 mg en monoterapia o en combinación con MTX (18).

Hasta la fecha no se han realizado ensayos que establezcan comparaciones directas entre filgotinib y otras alternativas, por tanto, no se dispone de datos comparativos directos con otros fármacos biológicos diferentes a adalimumab ni con otros miembros de su grupo terapéutico (inhibidores de JAK) (17).

Se ha publicado un metaanálisis en red (19) en el que se realiza una comparación indirecta entre tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib, a partir de estudios donde se comparan con adalimumab en pacientes con AR

activa y otro con estudios en pacientes que no responden a FAME biológicos (20). En general las comparaciones de estos metaanálisis no muestran diferencias en respuesta ACR20 ni en eventos adversos graves entre los diferentes inhibidores del JAK o adalimumab. La eficacia clínica de filgotinib respecto a otros inhibidores JAK y otros FAMEb diferentes a adalimumab solo puede demostrarse en ensayos de comparación directa y cuando se valore la relevancia clínica de esas diferencias si las hubiese.

En definitiva, la poca evidencia existente (comparaciones indirectas) sobre las diferencias entre los inhibidores JAK, el valor clínico que pueda suponer y la falta de consistencia de los resultados obtenidos por diferentes inhibidores JAK frente a un único anti-TNF (adalimumab) hace que no se disponga de datos concluyentes para establecer diferencias entre los inhibidores JAK, ni entre ellos y los anti-TNF.

Con respecto a la seguridad, los efectos adversos observados anteriormente con los inhibidores de JAK (tofacitinib, baricitinib y upadacitinib) incluyen tromboembolismo venoso, neutropenia, infecciones (especialmente herpes zoster), trastornos lipídicos, hepatotoxicidad, síntomas gastrointestinales y elevación de las enzimas musculares. El perfil de seguridad de filgotinib no difiere sustancialmente del resto de fármacos del grupo, si bien no se han descrito tantas alteraciones de parámetros analíticos y, en general, se considera bien tolerado en este sentido. Al igual que con otros inhibidores JAK, el tratamiento con filgotinib requiere realizar una serie de pruebas y controles analíticos antes de su inicio (por ej., detección de tuberculosis) y posteriormente durante el mismo (según rutina y/o recomendaciones de las guías clínicas), como un hemograma y determinación de parámetros lipídicos.

El principal problema de seguridad, dado el efecto inmunosupresor de filgotinib, es el riesgo de infecciones. Las infecciones notificadas con más frecuencia fueron leves (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis e infección del tracto urinario), aunque también se produjeron infecciones graves y muertes debidas a infecciones.

El mayor número de casos de herpes que los comparadores concuerda con las cifras de otros inhibidores de quinasas JAK y es indicativo de un efecto de clase.

El estudio FINCH-3 incluye una comparación directa entre filgotinib 200 mg en combinación con MTX y filgotinib 200 mg en monoterapia. La frecuencia de efectos adversos fue mayor para filgotinib en combinación con MTX (76,4%) que para filgotinib en monoterapia (68,1%) en los datos finales de 52 semanas. Aunque los efectos adversos graves se observaron con menos frecuencia en la terapia combinada, todas las muertes se observaron en este grupo.

En general, filgotinib fue bien tolerado en pacientes con función hepática normal e insuficiencia hepática moderada. Dado que la exposición a filgotinib y su metabolito primario no se vio afectada significativamente por la insuficiencia

hepática moderada, no se evaluó la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática leve y no se considera necesario ajustar la dosis en estos casos. Tampoco ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En cuanto a las tasas de mortalidad, estas no difieren sustancialmente de la de los comparadores, de acuerdo con los tratamientos recibidos en esta población con enfermedad inflamatoria activa y potencialmente debilitante en la que se espera que sean frecuentes los factores de riesgo subyacentes, tanto cardiovasculares como para la adquisición de infecciones.

El análisis por grupos de edad mostró un incremento en la frecuencia de efectos adversos en los pacientes de edad superior a 75 años, principalmente infecciones, para filgotinib 200 mg. Sin embargo, para la dosis de 100 mg, la frecuencia de efectos adversos se mantuvo prácticamente igual entre los menores y mayores de 75 años.

Cabe destacar los efectos adversos cardiovasculares graves (MACE) y los casos de tromboembolismo venoso, que preocupan especialmente para todos los fármacos del grupo. Según los resultados obtenidos, se observa una incidencia de MACE numéricamente mayor en aquellos pacientes tratados con filgotinib, en comparación con adalimumab (considerado un comparador clínicamente relevante, ya que el placebo no es una alternativa real en el tratamiento de la población con enfermedad activa que no han respondido a una primera línea de tratamiento), y esta incidencia sería ligeramente superior con filgotinib 100 mg. Por otro lado, la incidencia de tromboembolismo venoso con filgotinib fue numéricamente inferior a la de adalimumab y MTX. Los casos de trombosis venosa profunda (TVP) se notificaron en el brazo de tratamiento de filgotinib 200 mg + FAMEsc, no se notificó ninguno para filgotinib 200 mg en monoterapia. Hubo un único caso de tromboembolismo pulmonar (TEP), notificado en el brazo de la combinación de filgotinib 100 mg + FAMEsc. Esta cuestión adquiere más relevancia al haberse notificado casos de TVP/TEP en pacientes tratados con inhibidores de las quinasas JAK. Concretamente, se publicó una alerta de seguridad para tofacitinib, en la que se asociaba su uso a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con factores de riesgo tromboembólico, no recomendándose en pacientes mayores de 65 años, a menos que no se disponga de otra alternativa terapéutica. Con filgotinib también se han informado casos de TVP/TEP, por lo que en pacientes con factores de riesgo debe utilizarse con precaución.

A día de hoy, el impacto en la morbimortalidad cardiovascular de filgotinib no ha sido determinado, por lo que se deberán realizar evaluaciones post-autorización a largo plazo. Por otro lado, se sabe que existe un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con AR, y la necesidad de controlar estos riesgos forma parte del manejo habitual de la enfermedad.

En nuestro entorno, por la amplia experiencia de uso y la existencia de biosimilares se sigue dando prioridad al uso de anti-TNFs frente a otros FAME biológicos en pacientes con respuesta inadecuada a FAMEsc. Los FAMEsd (upadacitinib, baricitinib y filgotinib) disponen de

comparaciones directas frente adalimumab, pero no frente a otros anti-TNF recomendados.

Filgotinib es otro inhibidor JAK que se presenta como una alternativa más, y que aún presenta ciertas incertidumbres sobre su seguridad que deberán ser aclaradas. En monoterapia los datos de filgotinib son limitados (n= 210, un brazo del estudio FINCH-3) para posicionarlo al mismo nivel que otros fármacos con mayor evidencia y experiencia de uso.

CONCLUSIÓN

Filgotinib es un inhibidor competitivo y reversible de las quinasas de Janus (JAK1 y JAK1/JAK3), autorizado para el tratamiento de AR activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME, en monoterapia o en combinación con MTX.

La eficacia de filgotinib se ha evaluado en tres ensayos clínicos fase III, aleatorizados y doble-ciego, mostrando superioridad frente a placebo para las variables principales y secundarias de manera estadísticamente significativa, y considerándose estos resultados clínicamente relevantes. Además, la eficacia de filgotinib ha demostrado ser de una magnitud similar a adalimumab.

En relación con la seguridad, de forma cualitativa, se han observado reacciones previamente descritas para otros inhibidores de las quinasas JAK, a excepción de trastornos de la espermatogénesis que de momento solo han sido identificados para filgotinib. Si bien se trata de un perfil de seguridad complejo que requiere monitorización estrecha, estas necesidades de seguimiento no difieren sustancialmente de las que manejan habitualmente los médicos especialistas en AR.

Filgotinib es otro inhibidor JAK que se presenta como una alternativa más. Sin embargo, tiene menor experiencia de uso que otros fármacos de este grupo y ciertas incertidumbres sobre su seguridad que deberán ser aclaradas.

Los resultados de estudios con inhibidores de las quinasas JAK disponibles hasta la fecha no son suficientes para establecer una superioridad frente a FAME biológicos, ni tampoco para establecer diferencias de eficacia entre los diferentes fármacos del grupo. En nuestro entorno, en pacientes con respuesta inadecuada a FAMEsc, en base a la amplia experiencia de uso y la existencia de biosimilares se sigue dando prioridad al uso de anti-TNF frente a otros FAME biológicos y FAMEsd. Por su mayor experiencia de uso, los anti-TNF son de primera elección en esta indicación.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de JYSELECA® (filgotinib) en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX),

para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES).

La elección entre JYSELECA® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

ABREVIATURAS

ACR: criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*).

Anti-CCP: anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico.

CDAI: índice de actividad clínica (*Clinical Disease Activity Index*).

DAS28: escala de actividad de la enfermedad (*Disease Activity Scale*).

EULAR= liga europea frente al reumatismo (*European League Against Rheumatism*).

FACIT-F: evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*).

HAQ-DI: índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*).

mTSS: índice total de Sharp modificado (*modified Total Sharp Score*).

SF-36: encuesta de salud SF-36 (*Short Form Health Survey*).

PCR: proteína C reactiva.

REFERENCIAS

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 MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. *Reumatol clín* 2018; 14(supl.2): 3-6.
3. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep* 2020; 10: 21551. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76511-6>
4. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:1088-1092. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken205>
5. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1040-1045. doi: 10.1136/ard.60.11.1040
6. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. Ed

2019. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/04/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf> (Acceso 03/2021)

7. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:685-699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
8. Ficha técnica filgotinib (Jyseleca®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_es.pdf (Acceso 03/2021)
9. EPAR filgotinib (Jyseleca®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf (Acceso 03/2021)
10. 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; 0:1–11. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219214
11. 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: the finch 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322(4):315–325. doi: 10.1001/jama.2019.9055. Erratum in: *JAMA*. 2020 Feb 4; 323(5):480.
12. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, 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* 2021; 0:1–12. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219213
13. Filgotinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance [TA676]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2021 Feb 24. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta676>
14. Jyseleca (filgotinib). Haute Autorité de Santé. 10 mar 2021. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242562/fr/jyseleca-filgotinib#smr
15. [A20-90] Filgotinib (rheumatoid arthritis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 15 jan 2021. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-90.html>
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis CPMP/EWP/556/95 Rev. 2. London: European Medicines Agency; 2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation->

medicinal-products-treatment-rheumatoid-arthritis#current-effective-version-section

17. Clinical Trials.Gov [página web]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/> (Acceso 03/2021)
18. Kavanaugh A, Westhovens RR, Winthrop KL, et al. Safety and Efficacy of Filgotinib: Up to 4-Year Results from an Open-Label Extension Study of Phase 2 Rheumatoid Arthritis Programs. *J Rheumatol*. 2021 Feb 1; jrheum.201183. doi: 10.3899/jrheum.201183
19. Lee, Y.H., Song, G.G. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2020; 79: 785-796. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00750-1>
20. 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*. 2021;80(4):379-392. doi:10.1007/s00393-020-00796-1

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Marina Muñoz Burgos. Unidad Central de Ensayos Clínicos del Hospital HM Sanchinarro.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Inmunomediadas. Subnodo de Patología reumática/dermatológica.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Reumatología y la Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis), la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Liga Reumatológica Catalana, la Liga Reumatológica Española, la Liga Reumatológica Gallega y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES													
Nombre	Filgotinib	Baricitinib	Tofacitinib	Upadacitinib	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab	Sarilumab
Presentación	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos de liberación prolongada	Concentrado para solución para perfusión	Jeringa precargada o viales + jeringas	Jeringa o pluma precargada	Jeringa precargada	Pluma precargada	a) Polvo para concentrado para solución para perfusión b) jeringa precargada	Concentrado para solución para perfusión	a) Concentrado para solución para perfusión b) jeringa precargada	Jeringa precargada
Posología	200 mg/24h	4 mg/24h	5 mg/12h	15 mg/día	Inicial: 3 mg/ kg semanas 0, 2 y 6. Mantenimiento: 3 mg/kg c/8 semanas	25 mg 2 veces a la semana o 50 mg/semana	40 mg cada 2 semanas	Inicial: 400 mg semanas 0, 2 y 4. Mantenimiento: 200 mg c/ 2 semanas o 400 mg c/ 4 semanas	50 mg c/4 semanas	a) Inicial: 500 mg/750mg/1000mg en función del peso en semana 0, 2 y 4. Mantenim: misma dosis c/4 semanas b) 125 mg semanal con o sin dosis de carga IV.	1000 mg semanas 0 y 2	a) 8 mg/kg c/4 semanas b) 162 mg semanal	200 mg c/2 semanas
Indicación aprobada en FT o no	AR activa de moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Monoterapia o combinación con MTX.	AR activa de moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Monoterapia o combinación con MTX.	AR activa de moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Monoterapia o combinación con MTX.	AR activa de moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAME. Monoterapia o combinación con MTX.	En combinación con MTX en adultos con respuesta inadecuada a FAME o no tratados previamente con MTX u otros FAME.	En combinación con MTX en adultos con respuesta inadecuada a FAME. También en pacientes intolerantes o naïve a MTX. Puede administrarse en monoterapia.	En combinación con MTX en adultos con respuesta inadecuada a FAME. También en pacientes intolerantes o naïve a MTX. Puede administrarse en monoterapia.	En combinación con MTX en adultos con respuesta inadecuada a FAME. También en pacientes intolerantes o naïve a MTX. Puede administrarse en monoterapia.	En combinación con MTX en adultos con respuesta inadecuada a FAME. También en pacientes intolerantes o naïve a MTX.	En combinación con MTX en adultos con respuesta inadecuada a FAME o un anti-TNF α . También en pacientes intolerantes o naïve a MTX. Puede administrarse en monoterapia.	En combinación con MTX en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo uno o más inhibidores del factor de TNF α .	En combinación con MTX en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a FAME o un anti-TNF α . También en pacientes intolerantes o naïve a MTX. Puede administrarse en monoterapia.	En combinación con MTX en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a FAME. Puede administrarse en monoterapia.
Mecanismo de acción	Inhibidor competitivo y reversible de las JAK (JAK1 y JAK1/3)	Inhibidor reversible y selectivo de las JAK (JAK1 y JAK2)	Inhibidor selectivo de las JAK (JAK1 y JAK3)	Inhibidor reversible y selectivo de las JAK (JAK1 y JAK1/3)	Anti-TNF α	Anti-TNF α	Anti-TNF α	Anti-TNF α	Anti-TNF α	Bloqueo de la activación de los linfocitos-T	Anti-CD20	Anti-IL6	Anti-IL6

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES

Nombre	Filgotinib	Baricitinib	Tofacitinib	Upadacitinib	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab	Sarilumab
Efectos adversos	Infecciones tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zoster, neumonía, neutropenia, mareos, náuseas, hipercolesterolemia, aumento de la creatinquinasa en sangre.	Infecciones del tracto respiratorio superior, hipercolesterolemia, herpes zoster, herpes simple, infecciones del tracto urinario, neumonía, trombocitosis, cefalea, náuseas, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinquinasa.	Neumonía, gripe, herpes zoster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, faringitis, anemia, cefalea, hipertensión, tos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, erupción, artralgia, pirexia, aumento de creatinquinasa	Infecciones respiratorias de las vías altas, bronquitis, herpes zóster, herpes simple, neutropenia, hipercolesterolemia, tos, náuseas, acné, pirexia, aumento creatinina, aumento enzimas hepáticas, aumento de peso	Reacciones en zona de inyección. Infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas, cefalea, rinitis, mareo, molestias gastrointestinales, reacciones alérgicas, prurito y fiebre.	Reacciones en zona de inyección. Infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas, cefalea, rinitis, mareo, molestias gastrointestinales, reacciones alérgicas, prurito y fiebre.	Reacciones en zona de inyección. Dolor, cefalea, erupción, astenia, cuadro pseudogripal, infecciones; sinusitis, neumonía, herpes, infecciones del tracto respiratorio superior, eritema, picores, leucopenia, anemia y dolor del músculo esquelético.	Reacciones en zona de inyección, infecciones bacterianas y víricas, trastornos eosinofílicos, leucopenia, cefalea, alteraciones sensitivas, náuseas, exantema, pirexia, astenia, prurito.	Reacciones en zona de inyección, infección del tracto respiratorio superior e inferior, herpes, hipertensión, tos, diarrea, náuseas, erupción cutánea, astenia	Infección del tracto respiratorio superior e inferior, infección del tracto urinario, herpes, hipertensión, tos, diarrea, náuseas, erupción cutánea, astenia	Infecciones bacterianas y víricas, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema, mareos, prurito, erupción, fiebre, astenia, cefalea, disminución niveles IgG	Infección del tracto respiratorio superior, celulitis, herpes simple, herpes zoster, dolor abdominal, gastritis, erupción, prurito, cefalea, aumento enzimas hepáticas, hipertensión, neutropenia, reacciones de hipersensibilidad	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, herpes, neutropenia, trombocitopenia, hipercolesterolemia, elevación enzimas hepáticas, eritema y prurito en el lugar de inyección
Contraindicaciones	Embarazo. TB activa o infecciones graves activas.	Embarazo. TB activa o infecciones graves activas.	Embarazo y lactancia. TB activa o infecciones graves activas. Insuficiencia hepática grave.	Embarazo y lactancia. TB activa o infecciones graves activas. Insuficiencia hepática grave.	Embarazo y lactancia. TB activa o infecciones graves activas. Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV NYHA).	Embarazo, lactancia Sepsis o riesgo de sepsis. Infecciones activas.	Embarazo, lactancia. TB activa o infecciones grave activas. Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV NYHA)	TB activa o infecciones grave activas. Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV NYHA)	Embarazo, lactancia. TB activa o infecciones grave activas. Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV NYHA)	Embarazo, lactancia. Infecciones graves activas	Infecciones graves activas, inmunosupresión grave, insuficiencia cardíaca grave (clase IV NYHA)	Embarazo, lactancia. Infecciones graves activas.	Embarazo, lactancia. Infecciones graves activas.
Utilización de recursos*	Administración domiciliaria	Administración domiciliaria	Administración domiciliaria	Administración domiciliaria	Administración hospitalaria	Administración domiciliaria	Administración domiciliaria	Administración domiciliaria	Administración domiciliaria	a) Administración hospitalaria b) Administración domiciliaria	Administración hospitalaria	a) Administración hospitalaria b) Administración domiciliaria	Administración domiciliaria
Conveniencia**	Vía oral	Vía oral	Vía oral	Vía oral	Vía IV. Infusión ≥2 horas por personal sanitario especializado.	Administración SC Autoinyección	Administración SC Autoinyección	Administración SC Autoinyección	Administración SC Autoinyección	a) Infusión IV durante 30 min por personal sanitario especializado. b) Administración SC Autoinyección	Infusión IV por personal sanitario especializado. Velocidad inicial 50 mg/h.	a) Infusión IV durante 1 hora por personal sanitario especializado. b) Administración SC	Administración SC Autoinyección

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES

Nombre	Filgotinib	Baricitinib	Tofacitinib	Upadacitinib	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab	Sarilumab
												Autoinyección	
Otras características diferenciales	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve, insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes mayores de 75 años y pacientes con insuficiencia renal moderada/grave se recomienda una dosis de 100 mg/24h.	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. En insuficiencia renal leve o moderada se recomienda una dosis de 2 mg/24h.	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve, e insuficiencia renal leve o moderada. En insuficiencia hepática moderada e insuficiencia renal grave se recomienda reducir dosis a 5 mg/24h.	No requiere ajuste en insuficiencia renal o hepática leve-moderada.	No hay recomendación de dosis para insuficiencia renal o hepática. No requiere ajuste en >65 años.	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática.	No hay recomendación de dosis para insuficiencia renal o hepática.	No hay recomendación de dosis para insuficiencia renal o hepática. No requiere ajuste en >65 años.	No hay recomendación de dosis para insuficiencia renal o hepática. No requiere ajuste en >65 años.	No hay recomendación de dosis para insuficiencia renal o hepática. No requiere ajuste en >65 años.	No hay recomendación de dosis para insuficiencia renal o hepática.	No hay recomendación de dosis para insuficiencia renal o hepática. No requiere ajuste en >65 años.	No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve-moderada. No hay recomendación para insuficiencia hepática. No requiere ajuste en >65 años.

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Abreviaturas. AR: artritis reumatoide; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; IL: interleuquina; IV: intravenoso; JAK: quinasas de Janus; MTX: metotrexato; NYHA: New York Heart Association; SC: subcutánea; TB: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT.

Respuesta clínica en estudio FINCH-1								
Variable evaluada en el estudio		Filgotinib 200 mg N=475	Filgotinib 100 mg N=480	Adalimumab N=325	Placebo N=475	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Variable principal								
ACR20, % de pacientes (IC del 95%)	Semana 12	76,6% (72,7-80,5)	69,8% (65,6- 74,0)	70,8% (65,7- 75,9)	49,9% (45,3-54,5)	26,7% (20,6-32,8) a 19,9% (13,6-26,2) b	4 (3-5) 5 (4-7)	4 (3-5) 5 (4-7)
	Semana 24	78,1% (74,3-81,9)	77,7% (73,9-81,5)	74,5% (69,6-79,4)	59,2% (54,6-63,7)	18,9% (13,0-24,9) a 18,6% (12,6-24,5) b	5 (4-8) 5 (4-8)	5 (4-8) 5 (4-8)
	Semana 52	78,3% (74,5-82,1)	75,6% (71,7-79,6)	73,5% (68,6-78,5)	NA	4,8 % (-1,5;11,1) c 2,1% (-4,3; 8,5) d	- -	- -
Variables secundarias								
DAS28-PCR ≤ 3,2, % de pacientes (IC del 95%)	Semana 12	49,7% (45,1-54,3)	38,8% (34,3-43,2)	43,4% (37,8-48,9)	23,4% (19,5-27,3)	26,3% (20,2-32,4) a 15,4% (9,4-21,4) b	4 (3-5) 6 (5-10)	4 (3-5) 6 (5-10)
	Semana 24	60,6% (56,1-65,1)	53,1% (48,6-57,7)	50,5% (44,9-56,1)	33,7% (29,3-38)	26,9% (20,6-33,3) a 19,4% (13,1-25,8) b	4 (3-5) 5 (4-8)	4 (3-5) 5 (4-8)
	Semana 52	65,9% (61,5-70,3)	59,4% (54,9-63,9)	58,8% (53,3-64,3)	NA	7,1 % (0-14,2) c 0,6% (-6,6; 7,8) d	14 (7-387) -	14 (7-387) -
DAS28-PCR < 2,6, % de pacientes (IC del 95%)	Semana 12	34,1% (29,7-38,5)	23,8% (19,8-27,7)	23,7% (18,9-28,5)	9,3% (6,6-12)	24,8% (19,6-30,0) a 14,5% (9,7-19,3) b	4 (3-5) 7 (5-10)	4 (3-5) 7 (5-10)
	Semana 24	48,4% (43,8-53)	35,2% (30,8-39,6)	35,7% (30,3-41,1)	16,2% (12,8-19,6)	32,2% (26,4-38,0) a 19,0% (13,4-24,6) b	3 (3-4) 5 (4-7)	3 (3-4) 5 (4-7)
	Semana 52	53,9% (49,3-58,5)	42,9% (38,4-47,4)	46,2% (40,6-51,7)	NA	7,7% (0,4-15,0) c -3,2% (-10,5; 4,0) d	13 (7-150) -	13 (7-150) -
ACR50, % de pacientes (IC del 95%)	Semana 24	57,9% (53,3-62,4)	52,7% (48,1-57,3)	52,3% (46,7-57,9)	33,3% (28,9-37,6)	24,6% (18,3-31,0) a 19,4% (13,3-25,8) b	4 (3-5) 5 (4-8)	4 (3-5) 5 (4-8)
	Semana 52	62,3% (57,9-66,8)	58,5% (54,0-63,1)	59,1% (53,6-64,6)	NA	3,2% (-3,9;10,4) c -0,5% (-7,7;6,7) d	- -	- -
ACR70, % de pacientes (IC del 95%)	Semana 24	36,3% (32,0-40,9)	30,2% (33,1-41,9)	30,2% (25,0-35,3)	15,4% (12,0-18,7)	21,1% (15,4-26,7) a 14,8% (9,4-20,3) b	5 (4-7) 7 (5-10)	5 (4-7) 7 (5-10)
	Semana 52	44,2% (39,6-48,8)	37,5% (33,1-41,9)	39,4% (33,9-44,9)	NA	4,8% (-2,4;12,0) c -1,9% (-9,0; 5,2) d	- -	- -
CDAI ≤ 10, % de pacientes (IC del 95%)	Semana 24	60,2% (55,7-64,7)	50,8% (46,3-55,4)	49,5% (43,9-55,1)	35,6% (31,2-40,0)	24,6% (18,3-31,0) a 15,3% (8,8-21,7) b	4 (3-5) 7 (5-11)	4 (3-5) 7 (5-11)
	Semana 52	66,9% (62,6-71,3)	59,2% (54,7-63,7)	61,2% (55,8-66,7)	NA	5,7% (-1,3; 12,8) c -2,1% (-9,2-5,1) d	- -	- -

a: filgotinib 200 mg vs. placebo; b: filgotinib 100 mg vs. placebo; c: filgotinib 200 mg vs. adalimumab; d: filgotinib 100 mg vs. adalimumab
Abreviaturas: ACR20/50/70: mejoría ≥20-50-70% según el American College of Rheumatology; DAS28: escala de actividad de la enfermedad; DAS28≤ 3,2 equivale a baja actividad de la enfermedad y DAS28<2,6 a remisión clínica; CDAI: índice de actividad clínica; PCR: proteína C reactiva

Respuesta clínica en estudio FINCH-2

Variable evaluada en el estudio	Filgotinib 200 mg N=147	Filgotinib 100 mg N=153	Placebo N=148	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Variable principal						
ACR20, % de pacientes (IC del 95%) semana 12	66,0% (58,0-74,0)	57,5% (49,4-65,7)	31,1% (23,3-38,9)	34,9% (23,5-46,3) a 26,4% (15,0-37,9) b	p < 0,001 p < 0,001	3 (2-4) 4 (3-6)
Variables secundarias						
DAS28-PCR ≤ 3,2, % de pacientes (IC del 95%) semana 12	40,8% (32,5-49,1)	37,3% (29,3-45,2)	15,5% (9,4-21,7)	25,3% (14,7-35,8) a 21,7% (11,4-32,0) b	p < 0,001 p < 0,001	4 (3-6) 5 (3-8)

a: filgotinib 200mg vs. placebo

b: filgotinib 100 mg vs. placebo

Abreviaturas: ACR20: mejoría ≥20% según el American College of Rheumatology; DAS28: escala de actividad de la enfermedad; DAS28≤ 3.2 equivale a baja actividad de la enfermedad. PCR: proteína C reactiva

Respuesta clínica en estudio FINCH-3

Variable evaluada en el estudio	Filgotinib 200 mg+MTX N=416	Filgotinib 100 mg+ MTX N=207	Filgotinib 200mg monoterapia N=210	MTX monoterapia N=416	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Variable principal							
ACR20, % de pacientes (IC del 95%) semana 24	81,0% (77,1-84,9)	80,2% (74,5-85,9)	78,1% (72,3-83,9)	71,4% (66,9-75,9)	9,6% (3,6-15,6) a 8,8% (1,5-16,1) b 6,7% (-0,7;14,1) c	p < 0,001 p=0,017 p=0,058	10 (7-26) 11 (6-54) -
Variables secundarias							
DAS28-PCR < 2,6, % de pacientes (IC del 95%) semana 24	54,1% (49,2-59,0)	42,5% (35,5-49,5)	42,4% (35,5-49,3)	29,1% (24,6-33,6)	25% (18,3-31,7) a 13,4% (5,0-21,8) b 13,3% (5,0-21,6) c	p < 0,001 p < 0,001 p < 0,001	4 (3-5) 7 (5-19) 8 (5-19)

a: filgotinib 200mg + MTX vs. MTX monoterapia

b: filgotinib 100 mg + MTX vs. MTX monoterapia

c: filgotinib 200 mg monoterapia vs. MTX monoterapia

Abreviaturas: ACR20: mejoría ≥20% según el American College of Rheumatology; DAS28: escala de actividad de la enfermedad; DAS28<2.6 equivale a remisión clínica; PCR: proteína C reactiva.