

# Cost per responder analysis of filgotinib in patients suffering from ulcerative colitis

Massimiliano Povero<sup>1</sup>, Luca Castello<sup>1</sup>, Lorenzo Pradelli<sup>1</sup>, Elena Visentin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> AdRes Health Economics and Outcomes Resources, Turin, Italy

<sup>2</sup> Galapagos Biopharma, Milan, Italy

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate the costs and benefits associated with the use of biologics and Janus kinase inhibitors (JAKi) for the treatment of bio-experienced patients suffering from ulcerative colitis in Italy.

**METHODS:** This pharmacoeconomic analysis compared JAKi (filgotinib, tofacitinib and upadacitinib) and biologics (vedolizumab and ustekinumab). A decision tree model with a 1-year time horizon was built in MS Excel in order to estimate treatment cost and clinical efficacy expressed in terms of clinical response (CR), clinical remission (CRe) and mucosal healing (MH). Efficacy of each treatment was estimated using relative risks elaborated from a recent network meta-analysis of 17 RCTs. The investigated population concerned patients previously treated with biologic drugs (bio-experienced). Both induction and maintenance phases were considered and dose escalation (when allowed) was planned for patients not reaching an appropriate response after induction. Outcomes included total treatment cost (acquisition and administration), overall response rate, and cost per responder at one year.

**RESULTS:** According to the model results, the treatment associated with the best clinical response at 1 year was vedolizumab (69.6%) followed by filgotinib (60.9%) and upadacitinib (60.1%). Despite differences in efficacy, filgotinib resulted in the lowest cost per responder, in every outcome, compared with all the other alternatives. The same trend applies when observing results at the end of the induction phase only. Results were robust to probabilistic sensitivity analyses, filgotinib has a posterior probability to be better than the other alternatives higher than 96% according to all the three response definitions (CR, CRe, and MH).

**CONCLUSIONS:** Generally, JAKis and vedolizumab were associated with higher treatment response. Among the alternatives included in the analysis, filgotinib has the lowest cost per responder for all the outcomes included. These findings could help deliver more effective and efficient healthcare in the NHS.

## Keywords

*Cost per responder; Ulcerative colitis; Bio-experienced; Clinical response; Clinical remission; Mucosal healing*

## INTRODUZIONE

La colite ulcerosa (CU) è una malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) che inizia nel retto e può estendersi nel tempo coinvolgendo il colon. Caratterizzata da infiammazione cronica della parete intestinale, provoca sintomi come sangue nelle feci, diarrea, dolore addominale, urgenza di defecare, incontinenza, tenesmo e movimenti intestinali frequenti. Nei casi più gravi di CU, possono presentarsi febbre e perdita di peso [1,2].

La popolazione mondiale affetta da CU sta gradualmente aumentando, in particolare i paesi in cui tale crescita è più veloce sono Asia, Europa Centrale, Africa e America Latina [3,4]. Attualmente i paesi in cui si registra il maggior numero di casi di CU sono Nord Europa, Regno Unito e Nord America [3,4]. La CU può colpire entrambi i sessi, in egual numero, principalmente tra i 30 e 40 anni [1,5].

In Italia, le informazioni riguardanti l'effettiva frequenza e diffusione delle MICI sono limitate. Tuttavia si stima che l'incidenza di MICI sia approssimativamente tra 10 e 15 casi su 100.000 abitanti all'anno, con una prevalenza che varia tra lo 0,2% e lo 0,4% della popolazione totale [6].

Lo scopo del trattamento farmacologico è quello di indurre la remissione e di mantenerla nel tempo, evitando ricadute. Lo schema classico previsto dalle linee guida prevede l'utilizzo di farmaci antinfiammatori o immunosoppressori, come corticosteroidi o ciclosporine, in prima linea seguiti generalmente da farmaci biologici antagonisti del fattore di necrosi tumorale

## Corresponding author

Massimiliano Povero  
[m.povero@adreshe.com](mailto:m.povero@adreshe.com)

Received: 16 November 2023

Accepted: 15 February 2024

Published: 28 March 2024

$\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ) come infliximab, adalimumab o golimumab [7]. Adalimumab e infliximab, in particolare, sono diventati i farmaci biologici principali nei pazienti bio-naive soprattutto grazie all'arrivo dei loro biosimilari che hanno abbattuto drasticamente la spesa sanitaria [8].

Filgotinib è un inibitore della janus tirosin chinasi (JAK) rimborsato al fallimento di almeno un anti-TNF $\alpha$  [9,10]. Filgotinib, utilizzato nello studio di fase 2b/3 SELECTION, ha dimostrato di avere un'efficacia significativamente superiore rispetto a placebo sia in induzione sia in mantenimento nei pazienti con CU da moderata a grave [11]. In aggiunta, in un confronto indiretto con altri comparatori, filgotinib ha mostrato un'efficacia superiore sia nell'indurre una risposta clinica rispetto a vedolizumab endovenoso nella fase di induzione, sia nell'indurre la remissione clinica nella fase di mantenimento rispetto a ustekinumab 90 mg [12].

Oltre a filgotinib, i farmaci approvati in Italia al fallimento di un anti-TNF $\alpha$ , sono il recettore dell'integrina  $\alpha_4\beta_7$ , vedolizumab, l'antagonista della citochina IL-12/IL-23, ustekinumab e gli inibitori JAK, tofacitinib, upadacitinib. Data l'eterogeneità dell'offerta dei farmaci nel trattamento della CU risulta importante valutare i profili di costo-efficacia di ciascuna alternativa disponibile al fine di migliorare la salute e la qualità di vita dei pazienti ottimizzando la spesa sanitaria.

A tale scopo è stato sviluppato un modello di *cost per responder* per confrontare i costi farmaceutici e l'efficacia di filgotinib rispetto alle alternative attualmente presenti in Italia per i pazienti con CU in fase attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti a un medicinale biologico. In linea con l'aggiornamento della scheda di prescrizione cartacea dei farmaci per la colite ulcerosa [9], i comparatori inclusi nell'analisi sono i farmaci biologici (vedolizumab e ustekinumab) e gli altri inibitori JAK (tofacitinib e upadacitinib).

## METODI

### Modello e input clinici

Al fine di valutare l'impatto economico di filgotinib nel trattamento della CU è stato costruito un modello *cost per responder* per simulare un'ipotetica coorte di 1.000 pazienti con CU che iniziano un trattamento post fallimento di un anti-TNF $\alpha$ . Come mostrato in Figura 1, i pazienti iniziano la terapia con la prima induzione (Induzione I) e successivamente possono avanzare alla fase di mantenimento o ripetere una seconda volta l'induzione (Induzione II), in base all'efficacia del trattamento nel raggiungere la risposta clinica (CR). Se il paziente non risponde positivamente alla terapia dopo la prima induzione, come da indicazioni della relativa scheda tecnica, è prevista una seconda induzione. La riduzione di efficacia durante la seconda induzione è stata stimata sulla base dei dati disponibili nel trial OCTAVE 1 e 2 [13,14]: dei 384 pazienti che non hanno risposto alla prima dose di induzione, 295 hanno ricevuto una seconda dose e, di questi, 154 hanno risposto (52,2%). Confrontando tale risposta con quella osservata dopo la prima dose di induzione (57,6%) si stima una riduzione del 9% nella risposta clinica. Tuttavia, dei pazienti che non hanno risposto alla prima dose di induzione, 89 hanno interrotto lo studio e non hanno potuto beneficiare della seconda dose di induzione. Se si considerano come *non-responder* anche questi pazienti, il tasso di risposta alla seconda dose scende al 40,1% (154/384) che corrisponde a una riduzione del 30% rispetto

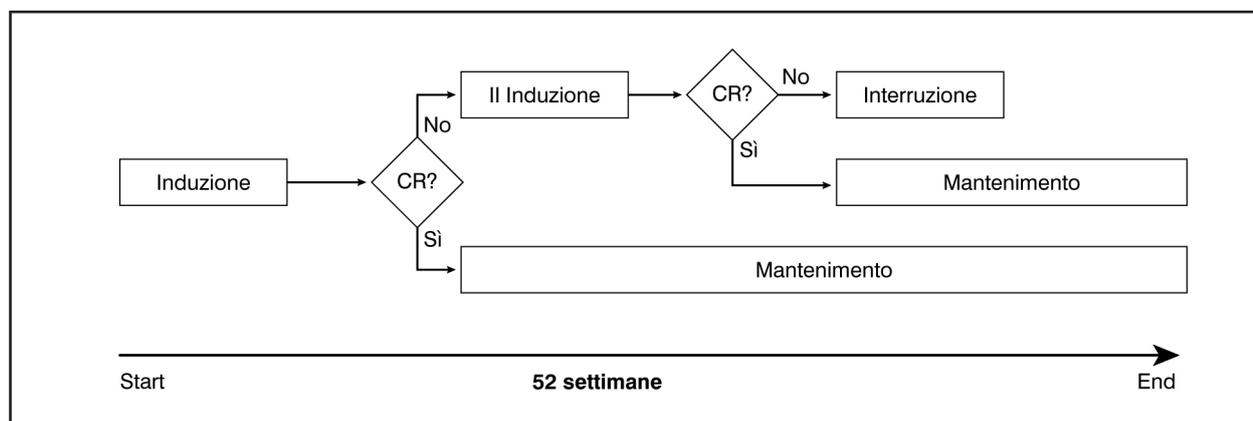


Figura 1. Modello *cost per responder*  
CR: risposta clinica

alla risposta osservata dopo la prima dose di induzione. Sulla base di tali dati è stato quindi assunto nel caso base un calo dell'efficacia del 20% comune a tutti i trattamenti. Infine, se la risposta alla prima o alla seconda induzione è positiva, il paziente entra nella fase di mantenimento nella quale viene trattato fino alla fine del periodo di osservazione. Al contrario, nel caso il paziente non risponda adeguatamente alla terapia in entrambe le fasi di induzione, la terapia viene interrotta.

L'analisi di *cost per responder* è stata condotta considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) tramite lo sviluppo di un modello in MS Excel®. Il costo totale per ciascun farmaco (acquisizione e somministrazione) è stato calcolato considerando, nell'analisi principale, una durata complessiva di trattamento di 52 settimane inclusive di fase di induzione. Come analisi secondaria è stato considerato un follow-up ridotto pari al solo periodo di induzione per ciascuna terapia. L'efficacia del trattamento è stata valutata considerando, oltre alla CR, la remissione clinica (CR<sub>e</sub>) e la guarigione della mucosa (*mucosal healing* – MH). Infine il *cost per responder* è stato quindi calcolato dividendo il costo totale di trattamento a 52 settimane (analisi primaria) o alla fine del periodo di induzione (analisi secondaria) per il relativo dato di efficacia (CR, CR<sub>e</sub> e MH).

L'efficacia dei farmaci considerati è stata stimata sulla base dei rischi relativi (RR) rispetto a placebo riportati nella network metanalisi (NMA) di Lu et al. [15] o direttamente dai trial registrativi se non disponibili nella NMA (upadacitinib 15 e 30 mg e RR di MH in mantenimento con tofacitinib) (Figure 1-6 – Materiale Supplementare). Analogamente, l'efficacia media del placebo è stata stimata come media pesata dell'efficacia osservata nei rami di controllo degli studi inclusi nella metanalisi (Tabella 1 – Materiale Supplementare). I rischi relativi

Trattamento	Dose standard	Dose escalation	Dose escalation (% pazienti)	Range (% pazienti)
Vedolizumab	300 mg Q8W	300 mg Q4W	34	20-52
Tofacitinib	5 mg BID	10 mg BID	12	4- 26
Ustekinumab	90 mg Q12W	90 mg Q8W	8	NA

**Tabella I.** Dosaggi e percentuale di pazienti relativi alla dose escalation

BID: due volte al giorno; Q4W: ogni 4 settimane; Q8W: ogni 8 settimane; Q12W: ogni 12 settimane

Trattamento	Prezzo ex-factory (€)	Confezione	Utilizzo	Posologia
<b>Farmaci JAK inibitori</b>				
Filgotinib 200 mg	644,94	30 compresse	Induzione e mantenimento	200 mg SID (induzione 10 settimane)
Tofacitinib 10 mg	2.883,67	112 compresse	Induzione e mantenimento	10 mg BID per 8 settimane poi 10 mg BID
Tofacitinib 5 mg	1.441,83	112 compresse	Mantenimento	5 mg BID
Upadacitinib 45 mg	2.166,00	28 compresse	Induzione	45 mg SID per 8 settimane
Upadacitinib 30 mg	1.444,00	28 compresse	Mantenimento	30 mg SID– indicato per pazienti che richiedono una seconda induzione
Upadacitinib 15 mg	722,00*	28 compresse	Mantenimento	15 mg SID
<b>Farmaci biologici</b>				
Vedolizumab 300 mg EV	2.036,04	1 flaoncino	Induzione e mantenimento	300 mg alle settimane 0, 2, 6 poi Q8W
Vedolizumab 108 mg SC#	812,16	1 siringa pre-riempita	Mantenimento	Q2W
Ustekinumab 130 mg	2.842,88	1 flaoncino	Induzione	6 mg per kg di peso° corporeo alla settimana 0
Ustekinumab 90 mg	2.842,88	1 flaoncino	Mantenimento	Q12W

**Tabella II.** Costo ex-factory, utilizzo e posologia dei trattamenti

\* Calcolato applicando anche la seconda riduzione (-5%), poiché pur aderendo al *payback*, il fatturato derivante dalla mancata applicazione di tale sconto viene restituito (da Azienda a SSN) a fine anno fiscale

° Il peso medio e la distribuzione dei pazienti (<55kg, 55-85kg e >85kg) nella popolazione sono stati ricavati dal trial UNIFI relativo al trattamento biologico ustekinumab

# La % di utilizzo di vedolizumab SC sul totale in mantenimento è stata assunta uguale al 50%

BID: due volte al giorno; EV: per via endovenosa; JAK: Janus chinasi; Q2W: ogni 2 settimane; Q4W: ogni 4 settimane; Q8W: ogni 8 settimane; Q12W: ogni 12 settimane; SC: sottocutaneo; SID: una volta al giorno

stimati dalla NMA sono stati moltiplicati per l'efficacia media del placebo nelle due fasi per ottenere i tassi di risposta post prima induzione e dopo un anno di trattamento.

Per la fase di mantenimento (per i farmaci che lo prevedono), i dosaggi utilizzati comprendono anche la *dose escalation* per quei pazienti che, non rispondendo alla terapia standard, potrebbero beneficiare di un dosaggio maggiore per raggiungere la risposta clinica. I relativi dati, mostrati in Tabella I, sono stati ricavati dalla letteratura tramite la NMA di Singh et al. [16] basata su evidenze real-world in Europa. Per quanto riguarda upadacitinib è stato assunto, in linea con le raccomandazioni da scheda tecnica [17], che i pazienti in risposta alla prima induzione continuino il mantenimento col dosaggio da 15 mg, mentre i pazienti in risposta alla seconda induzione con il dosaggio da 30 mg.

### Costi

Il costo di trattamento comprende l'acquisizione e la somministrazione del farmaco. Il costo di ciascun trattamento è stato calcolato sulla base della posologia [10,17-20] utilizzando il prezzo *ex-factory* da Gazzetta Ufficiale al netto degli sconti obbligatori di legge (-5% -5%) [21], come mostrato in Tabella II.

I costi di somministrazione, calcolati esclusivamente per i farmaci somministrati per via endovenosa (EV), fanno riferimento alla delibera della Giunta Regionale del Piemonte per l'Organizzazione delle attività di Chemioterapia e revisione del relativo riconoscimento tariffario [22] e ammontano a € 135 per singola somministrazione.

Il costo dei farmaci e il costo di somministrazione fanno riferimento alle fonti più recenti disponibili a dicembre 2023.

### Analisi di sensibilità

È stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) per valutare l'effetto dell'incertezza dei parametri di input sui risultati del modello. Sono state generate 1.000 simulazioni Montecarlo e in ognuna di esse i valori dei parametri sono stati campionati in modo casuale da distribuzioni di tipo log-normale (per i RR) o beta (per le probabilità di risposta del placebo, la percentuale di dose escalation e la riduzione di efficacia dopo la seconda dose di induzione) con media pari al valore usato nel caso base e deviazione standard calcolata a partire dagli intervalli di confidenza al 95% (per i RR) o pari all'ampiezza del range diviso 4 (per gli altri parametri). I costi di acquisizione dei trattamenti e della loro somministrazione non sono stati inclusi nella PSA in quanto prezzi e tariffe, ufficiali, non sono soggette a incertezza. I risultati sono presentati tramite dei *rankogrammi*, un particolare tipo di grafico a barre che rappresenta, per ciascun trattamento, la probabilità di risultare il primo, secondo, terzo, ... miglior trattamento sulla base del valore del *cost per responder* (relativamente a ciascun *outcome* di risposta considerato).

## RISULTATI

I pazienti, in base all'efficacia del trattamento nel permettere il raggiungimento della CR dopo la prima o la seconda induzione, vengono definiti come *responder* e solo successivamente possono essere classificati come *responder* per la CR, la CRe e la MH a un anno dal trattamento (induzione + mantenimento). Sulla base di ciò, in Tabella III sono mostrati i risultati del modello relativi al costo totale e al numero di pazienti in CR, CRe o MH dopo un anno di trattamento. Dei 1.000 pazienti che iniziano il trattamento con filgotinib, 609 raggiungono la CR, 392 la CRe e 293 la MH dopo un anno di trattamento con un costo totale di

Trattamento	Pazienti in CR (n.)	Pazienti in CRe (n.)	Pazienti in MH (n.)	Costo totale (€)*
Filgotinib	609	392	293	7.210.436
Tofacitinib	587	385	297	11.114.026
Upadacitinib	601	391	466	13.327.796
Vedolizumab	696	403	363	19.546.670
Ustekinumab	314	162	150	18.826.944

**Tabella III.** Risultati del modello di *cost per responder*: pazienti in risposta e costo di terapia dopo un anno di trattamento (induzione + mantenimento)

CR: risposta clinica; CRe: remissione clinica; MH: guarigione della mucosa (*mucosal healing*)

\* Il costo totale include il costo dei pazienti in risposta post prima o seconda induzione (52 settimane di trattamento) e il costo dei pazienti che interrompono dopo la seconda induzione per mancato raggiungimento della risposta

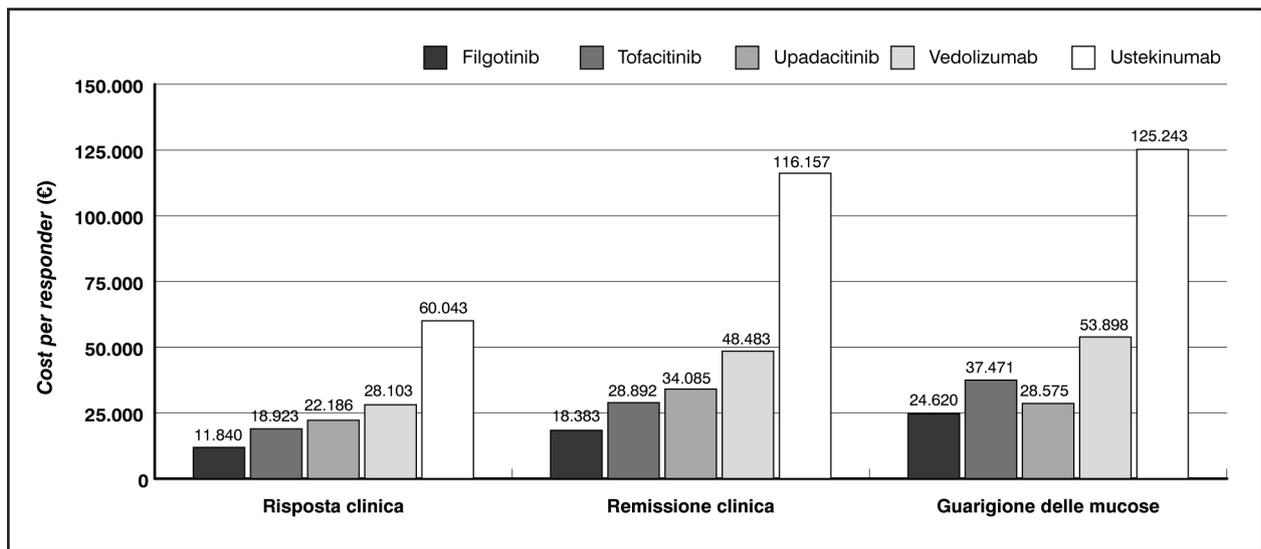


Figura 2. Istogramma cost per responder a un anno di trattamento (induzione + mantenimento)

€ 7.210.436, inferiore a tutte le alternative considerate (Tabella III). I risultati dell'analisi di *cost per responder*, suddivisi per i tre outcome clinici considerati, sono presentati in Figura 2. Filgotinib è associato ad un *cost per responder* inferiore alle altre alternative considerate indipendentemente dall'outcome di efficacia considerato: € 11.840, € 18.383 e € 24.620, rispettivamente per la CR, la CRe e la MH. Inoltre, lo stesso trend si osserva già nel periodo post prima induzione (analisi secondaria) nel quale filgotinib rappresenta l'alternativa più conveniente in termini di costo totale della terapia e *cost per responder* (Tabella 2 e Figura 7 nel Materiale Supplementare).

L'analisi di sensibilità probabilistica conferma i risultati del caso base (Figura 8 e Figura 9 nel Materiale Supplementare). Filgotinib risulta il più efficace tra i trattamenti analizzati in tutti e tre gli outcome di risposta per entrambe le fasi della terapia con probabilità pari quasi al 100%.

## DISCUSSIONE

La spesa per le malattie croniche è un tema importante sia per la salute pubblica sia per i decisori di spesa che hanno il compito di organizzare e ottimizzare le risorse economiche a loro disposizione. Da una revisione sistematica che ha analizzato 27 articoli sul *burden* di malattia della CU, è emerso che il costo totale per l'Unione Europea ammonta tra i 12,5 e i 29,1 miliardi di Euro all'anno di cui oltre il 40% costi diretti sanitari [23]. Una più recente revisione sistematica sulle MICI in Europa, ha calcolato in € 2.000 il costo annuale medio a paziente. La spesa è dovuta principalmente a ospedalizzazioni e procedure diagnostiche nei primi anni dalla diagnosi (>70% al primo anno) ma successivamente l'impatto delle terapie biologiche diventa la componente di costo più significativa (circa 50% a 5 anni dalla diagnosi) [24].

La presente analisi ha valutato il costo medio di trattamento dei principali farmaci indicati per la CU al fallimento di un anti-TNF $\alpha$  correlandolo al tasso di efficacia in termini di risposta clinica, remissione clinica e guarigione delle mucose. Filgotinib è risultata l'opzione di trattamento più efficiente per il SSN italiano; per tutti gli altri trattamenti considerati, il *cost per responder* è risultato superiore sia post induzione sia dopo un anno di mantenimento. In particolare, i farmaci biologici sono risultati associati a costi maggiori rispetto ai JAK in qualsiasi scenario considerato.

La letteratura che compara l'utilizzo dei farmaci JAK per la colite ulcerosa è molto limitata e non permette di confrontare i risultati ottenuti con altri già presenti, in particolar modo per il caso italiano. Uno studio giapponese condotto da Kobayashi et al. [25] ha confrontato l'inibitore JAK tofacitinib contro vedolizumab, infliximab, adalimumab, golimumab e ustekinumab, identificando in tofacitinib la terapia più efficace per i pazienti affetti da CU in prima linea di trattamento. Uno studio condotto sul caso italiano [26] ha invece messo a confronto infliximab (originatore e biosimilare), adalimumab e golimumab contro vedolizumab, identificando in quest'ultimo il miglior trattamento disponibile in termini di risparmio ed efficacia per il SSN.

I risultati di questo studio si collocano in linea con l'ipotesi che gli inibitori dei JAK siano un'alternativa terapeutica più efficace e più conveniente rispetto ai farmaci biologici attualmente disponibili comportando una maggiore remissione nei pazienti ed un risparmio a livello economico per la sanità pubblica.

Come accade per ogni modellizzazione, questo studio presenta alcuni limiti che devono essere considerati per una corretta interpretazione dei risultati ottenuti. Il limite più evidente è rappresentato dall'utilizzo dei dati di efficacia ricavati da una NMA a causa dell'assenza di confronti diretti tra i trattamenti posti a confronto. Nonostante questa metodologia sia ampiamente utilizzata nel costruire modelli farmaco-economici, l'eterogeneità delle popolazioni e le probabili differenze di protocollo dei trial devono essere tenute in considerazione come possibili fattori di distorsione dei dati di efficacia. Inoltre, è stato necessario fare assunzioni su particolari dati di efficacia per vedolizumab 300 mg e 108 mg in quanto non inclusi nella metanalisi. I RR di upadacitinib sono stati stimati direttamente dai trial U-ACHIEVE e U-ACCOMPLISH [27] mentre quello di MH per tofacitinib dal trial OCTAVE SUSTAIN [13] poiché questi outcome di efficacia non erano inclusi nella NMA di Lu et al. [15]. Le stime di efficacia relativa così elaborate sono state applicate a un tasso di risposta medio comune stimato dai dati osservati nel ramo placebo di ciascuno studio incluso nella NMA. Tale stima, proveniente da studi randomizzati potrebbe sovrastimare la risposta naturale alla malattia in un setting non controllato come quello dei trial clinici. Tuttavia, l'incertezza sul tasso di risposta al placebo è stata tenuta in considerazione nell'analisi di sensibilità e i risultati si sono dimostrati robusti e poco influenzati dalle variazioni di questo parametro. Infine, nel modello non sono stati considerati tutti i costi effettivi dovuti alla terapia, quali costo per le terapie concomitanti, costo per eventuali eventi avversi o monitoraggio della malattia.

## CONCLUSIONI

In questo studio, filgotinib emerge consistentemente come l'opzione più conveniente per la CU, in pazienti già precedentemente trattati con un farmaco biologico, se comparato con tofacitinib, upadacitinib, vedolizumab e ustekinumab. Il modello *cost per responder* stima che filgotinib sia il miglior trattamento in termini di costo-efficacia nella prospettiva del SSN italiano.

### Funding

L'analisi e la pubblicazione sono stati supportati da Galapagos Biopharma.

### Conflitti di interesse

LP è socio e dipendente di AdRes, che ha ricevuto un finanziamento da Galapagos Biopharma per lo sviluppo di questa analisi.

MP e LC sono dipendenti di AdRes.

EV è dipendente di Galapagos Biopharma.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389:1756-70; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
2. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:1357-73; <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.018>
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
4. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-1517; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.063>
5. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician*. 2013;87(10):699-705
6. Piano Nazionale della Cronicità in Italia. Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016
7. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17; <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>

8. AIFA. Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni: Monitoraggio dei farmaci biologici a brevetto scaduto, periodo gennaio-dicembre 2022: risultati. Disponibile su: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804950/Monitoraggio\\_farmaci\\_Biosimilari-Risultati\\_anno\\_2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804950/Monitoraggio_farmaci_Biosimilari-Risultati_anno_2022.pdf) (ultimo accesso febbraio 2024)
9. Agenzia italiana del farmaco. Determina 10 luglio 2023 Aggiornamento della scheda di prescrizione cartacea dei farmaci per la colite ulcerosa. (Determina n. DG/282/2023). GU Serie Generale n.164 del 15-07-2023
10. Filgotinib. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
11. Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-84; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00666-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00666-8)
12. Lu X, Zhou ZY, Xin Y, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Filgotinib vs Vedolizumab, Tofacitinib, and Ustekinumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(1):64-77; <https://doi.org/10.1093/ibd/izad037>
13. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>
14. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Quirk D, et al. Efficacy and Safety of Extended Induction With Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(8):1821-1830.e3; <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.038>
15. Lu X, Jarrett J, Sadler S, Tan M, Dennis J, Jairath V. Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(2):330-41; <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01509-1>
16. Singh H, Wilson L, Pandey A, et al. Real-world evidence on treatment switching in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review of literature. *J Crohns Colitis*. 2021;15(Supplement\_1):S511-2; <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab076.661>
17. Upadacitinib. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
18. Tofacitinib. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
19. Vedolizumab. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
20. Ustekinumab. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
21. Informatore farmaceutico on-line. Disponibile su <https://www.codifa.it> (ultimo accesso settembre 2023)
22. Regione Piemonte. Deliberazione della Giunta Regionale 18 dicembre 2012, n. 33-5087
23. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(7):693-707; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x>
24. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021;15(9):1573-87; <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029>
25. Kobayashi T, Hoshi M, Yuasa A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Tofacitinib Compared with Biologics in Biologic-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in Japan. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(5):589-604; <https://doi.org/10.1007/s40273-023-01254-x>
26. Ruggeri M, Rolli FR. Cost per response/remission in biologics available in Italy for the treatment of TNF- $\alpha$  inhibitors-naïve patients with ulcerative colitis. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2019;2019; <https://doi.org/10.33393/grhta.2019.456>
27. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-28; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00581-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5)

