

GOLIMUMAB

En artritis reumatoide

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
Informe: Junio-2010

Evaluación Comisión Asesora Central de terapia biológica en enfermedades
reumáticas inflamatorias del Servicio Andaluz de Salud: Diciembre-2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Golimumab

Indicación clínica solicitada: Artritis reumatoide

Autores / Revisores: Henares López V*, González Contreras J**, Asensi Diez R*, Linares Alarcón A*, Moya Carmona I**

*Servicio de Farmacia. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

**Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: GOLIMUMAB

Nombre comercial: Simponi®

Laboratorio: Centocor B.V (MSD)

Grupo terapéutico. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Código ATC: L04AB06

Vía de administración: subcutánea

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: Registro centralizado (1 de Octubre 2009)

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Simponi 50 mg pluma precargada	1	664240		1.200 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

GOLIMUMAB es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores.

No hay evidencia de que los anticuerpos de GOLIMUMAB se unan a otros ligandos de la superfamilia de TNF, en particular, no se unen ni neutralizan la linfoxina humana.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS y EMEA (1):

En combinación con metotrexato (MTX), está indicado en el tratamiento de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el MTX, ha sido inadecuada. También ha demostrado mejorar la función física en esta población de pacientes. (19 Noviembre/09-1 Octubre/09).

FDA (2):

En combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave. (24 de Abril de 2009).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología:

Administrar 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. Debe administrarse de forma conjunta con metotrexato.

En pacientes que pesen más de 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 ó 4 dosis, se puede considerar el aumentar la dosis de GOLIMUMAB a 100 mg administrados una vez al mes.

Se debe reconsiderar continuar el tratamiento en pacientes en los que no se observe beneficio terapéutico después de recibir entre 3 y 4 dosis adicionales de 100 mg.

Forma de preparación:

Se presenta como una pluma precargada de un solo uso. Después de sacar la pluma precargada de la nevera se deben esperar 30 minutos para que ésta alcance temperatura ambiente antes de inyectar el fármaco. No debe agitarse la pluma.

Administración:

El medicamento se inyecta habitualmente en la porción intermedia de la cara anterior del muslo. También se puede hacer en el abdomen por debajo del ombligo (excepto en la zona de 5 cm inmediatamente inferior a éste) o en la parte superior externa del brazo.

4.4 Farmacocinética.

Absorción:

La absorción de GOLIMUMAB tras una sola inyección subcutánea de 100 mg fue similar cuando se inyectó en el brazo, el abdomen o el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51 %. Dado que la farmacocinética tras la administración subcutánea de una dosis es casi proporcional a la dosis, es previsible que la biodisponibilidad absoluta de la dosis de 50 mg sea similar.

Distribución:

La distribución a los tejidos es limitada, con un aclaramiento de $6,9 \pm 2$ ml/día/Kg y volumen de distribución de 115 ± 19 ml/Kg. La vida media tras la inyección subcutánea oscila de 11 a 14 días.

Metabolismo y Eliminación:

La vía de eliminación no ha sido descrita, sin embargo, como anticuerpo monoclonal humano (IgG1k), probablemente sea metabolizado por la misma vía que otras inmunoglobulinas, es decir, degradado a pequeños péptidos y aminoácidos³.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Nombre	GOLIMUMAB ¹	TOCILIZUMAB ³	ETANERCEPT ⁴	ADALIMUMAB ⁵	INFLIXIMAB ⁶	RITUXIMAB ⁷	ABATACEPT ⁸
Presentación	Simponi [®] 50 mg solución inyectable pluma y jeringa	Ro Actemra [®] Vial de 80-200 mg para perfusión	Enbrel [®] 50 mg solución inyectable en jeringa	Humira [®] 40 mg solución inyectable pluma (y jeringa)	Remicade [®] 100 mg polvo concentrado para solución en perfusión	Mabthera [®] 100 mg y 500 mg vial solución para perfusión	Orencia [®] Vial de 250 mg para perfusión
Posología	50 mg/mes sc	8 mg/Kg iv (no menos de 480 mg)/c/4 sem	25 mg / 2 veces a la semana o bien 50 mg/sem	40 mg c/2 sem sc	3 mg/Kg en perfusión de 2 horas seguida de dosis adicionales de 3 mg/Kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes. Posteriormente 1 dosis cada 8 semanas.	1000 mg i.v. seguida 2 semanas más tarde de una perfusión i.v. de 1000 mg	10 mg/Kg: <60Kg→500 mg 60-100 Kg→750 mg >100 Kg→1000 mg Semana 0,2 y 4, post c/4 sem
Características diferenciales	-Anticuerpo monoclonal IgG1k humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante. - Forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF-α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF-α a sus receptores. - Adm. subcutánea - Reacciones en el lugar de la inyección - La tapa de la aguja de la jeringa y de la pluma contiene látex, lo que puede provocar reacciones alérgicas graves	-Anticuerpo monoclonal IG1 recombinante humanizado anti receptor de interleukina-6 (IL-6) humana producido en células de ovario de hamster chino mediante tecnología de DNA recombinante. -Se une específicamente a los receptores de IL-6. -Admon Iv. De 1 hora en hospital de día.	- Proteína humana compuesta por el receptor p75 del TNF y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino. - Inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo. - Adm. subcutánea - Reacciones en el lugar de la inyección - El capuchón de la aguja de la jeringa de diluyente contiene látex y puede causar reacciones de hipersensibilidad	-Anticuerpo monoclonal humano expresado en células de Ovario de Hámster Chino. - Unión específica al TNF y neutralización de su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular - Administración subcutánea - Reacciones en el lugar de la inyección - La cubierta de la aguja contiene látex, lo que puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.	-Anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido mediante tecnología de ADN recombinante. - Se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNFα, inhibiendo su actividad. - Administración iv (Requiere infusión i.v. en hospital de día) - Las reacciones relacionadas con la perfusión (disnea, urticaria y cefalea) son la causa más frecuente de interrupción del tratamiento	-Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética - El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B. - Pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos FAMES, incluyendo 1 o más tratamientos con TNF. - Administración iv (Requiere infusión i.v. en hospital de día)	-Proteína de fusión obtenida por tecnología del DNA recombinante en células de ovario de hámster chino. -Modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria en la activación de los linfocitos T que expresan CD28. -admin. iv en 30 min. en hospital de día.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de **3 ensayos clínicos en fase III**, multicéntricos, randomizados, doble ciego y controlados en los que se analiza la eficacia y seguridad de GOLIMUMAB en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Son analizados tanto en el informe EPAR (9) de la EMEA como en el informe CDER de la FDA:

1- Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. GOLIMUMAB, a human antibody to TNF- α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: **The GO-FORWARD Study**. Ann Rheum Dis 2009 Jun; 68(6): 789-796 (10).

2- Smolen JS, Kay J, Doyle MK et al. GOLIMUMAB in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (**GO-AFTER study**) a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009 Jul 18; 374 (9685): 210-21 (11)

3- . Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW et al. GOLIMUMAB, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor α Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneously Every Four Weeks in Methotrexate-Naive Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Twenty-Four-Week Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GOLIMUMAB before Methotrexate as First-Line Therapy for Early-Onset Rheumatoid Arthritis Arthritis Rheum 2009 Aug; 60 (8): 2272-83.⁶ (**GO-BEFORE**) (12)

Escalas de valoración clínica en AR (VER ANEXO 3)

Los objetivos de los fármacos modificadores de la enfermedad en la AR deben ser no sólo mejorar los signos y síntomas de esta enfermedad sino prevenir el daño estructural en la articulación y el deterioro funcional. Las escalas de valoración clínica más utilizadas tanto en el desarrollo de los ensayos clínicos de los nuevos fármacos modificadores de la enfermedad, como en la práctica clínica son la Arthritis Response Criteria (ACR), desarrollada por la American College of Rheumatology, y la Disease Activity Score (DAS) desarrollada por la European League Against Rheumatism (EULAR). (13 y 14). Ver información completa en ANEXO 3.

5.2. a Resultados de los ensayos clínicos

La eficacia y seguridad de **GOLIMUMAB en artritis reumatoide (AR)** fue evaluada en 3 ensayos clínicos controlados, multicéntricos, doble-cego, randomizados en pacientes con AR que no habían recibido tratamiento previo (**GO-BEFORE**) o que sí lo habían recibido (**GO-FORWARD y GO-AFTER**). En el ensayo GO-BEFORE se estudió a pacientes no tratados anteriormente con MTX, mientras que en el ensayo GO-FORWARD se estudió a pacientes con una actividad de la enfermedad persistente a pesar del tratamiento previo con MTX y en el GO-AFTER se estudió a pacientes con actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento previo con ANTI-TNF. En total se estudió GOLIMUMAB en 1542 pacientes mayores de 18 años con AR de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) como mínimo tres meses antes de la selección. Los pacientes presentaban dolor en al menos cuatro articulaciones y tumefacción en al menos cuatro articulaciones. Se administró GOLIMUMAB o placebo por vía subcutánea cada cuatro semanas. Se recogieron y analizaron los datos de eficacia en comparación con placebo hasta la semana 24.

Tabla 1 Resultados de eficacia:

Referencia: Emery P et al. Arthritis Rheum. 2009 Aug;60 (8):2272-83.

Estudio GO-BEFORE

Breve descripción: Estudio que evalúa la eficacia y seguridad de GOLIMUMAB en pacientes naive a MTX con AR.

-**Nº de pacientes:** 673 pacientes.

-**Diseño:** Ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo de 52 semanas.

-Tratamiento grupo control:

Grupo 1: MTX + placebo (Pbo)

-Tratamiento grupo activo:

Grupo 2: GOLIMUMAB (GLM) 100 mg sc c/4 semanas + placebo

Grupo 3: GOLIMUMAB 50 mg sc c/4 semanas + MTX

Grupo 4: GOLIMUMAB 100 mg sc c/4 semanas + MTX

Para los pacientes en tratamiento con **MTX**, la dosis de inicio fue de 10mg/semana la semana 0 y fue aumentado 2,5mg cada 2 semanas hasta alcanzar 20mg/semana a la semana 8.

-**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos diagnosticado de AR activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios ACR como mínimo tres meses antes de la administración de GOLIMUMAB y que no hayan recibido más de 3 dosis semanales de MTX oral como tratamiento de la AR. Se permite el uso de AINES, otros analgésicos y corticoides orales.

-**Criterios de exclusión:** pacientes que han recibido previamente infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, natalizumab y otros agentes citotóxicos, incluyendo clorambucilo, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas, y otros agentes alquilantes. El uso de otros FAMES distintos de MTX, agentes citotóxicos y otros fármacos biológicos no estaba permitido.

-**Tipo de análisis:** ITT y post-hoc por intención de tratar modificado*

* Si no se observaba una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los grupos se realizaba una comparación de datos emparejados entre grupo GLM 50 mg +MTX y el de GLM 100 + MTX. Si el resultado era positivo se llevaba a cabo una comparación de no inferioridad entre el grupo de GLM sólo y el de MTX sólo.

Variable principal: Diferencia en ACR 50 a la sem 24 entre grupo 3 y 4 combinados vs grupo 1 y la combinación de las siguientes parejas: grupo 3 ó 4 vs grupo 1.

Variable evaluada en el estudio	Pbo Inj + MTX caps N(160) N(%)	GLM 100mg +PLA caps N (159) N (%)	GLM 50mg + MTX caps N (159) N (%)	GLM100mg + MTX caps N (159) N (%)	Grupo combinado GLM 50mg + MTX caps y GLM 100mg + MTX caps	RAR (IC95%)			NNT (IC 95%)			p		
						GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GRUPO COMB	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GRUP COMB	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GRUP COMB
Resultado principal														
ACR50	47 (29,4)	52 (32,7)	64 (40,3)	58 (36,5)	122 (38,4)	10.9% (0.5 a 21.3)	7.1% (-3.2 a 17.4)	9% (0.1 a 17.8)	9 (5 a 200)	14 (-31 a 6)	11 (6 a 1000)	0.038	0.177	0.049
Resultados secundarios de interés														
ACR20 sem 24	79(50)	82(52)	98(61,6)	98(61,6)	196(62)	12.3% (1.4 a 23.1)	12.3% (1.4 a 23.1)	12.3% (2.8 a 21.7)	8 (4 a 71)	8 (4 a 71)	8 (5 a 36)	0.028	0.028	0.011
ACR70 sem 24	25(15,6)	22(13,8)	38(23,9)	38(23,9)	67(21,1)	8.3% (-0.4 a 17)	8.3% (-0.4 a 17)	5.4% (-1.7 a 12.6)	12 (-250 a 6)	12 (-250 a 6)	18 (-59 a 8)	0.064	0.535	0.155

Tabla 2. Resultados de eficacia:

Referencia: Smolen JS et al. Lancet 2009; 374:210-21.

Estudio GO-AFTER

Breve descripción: Estudio que evalúa la eficacia y seguridad de GOLIMUMAB en pacientes con AR que han recibido previamente uno o más fármacos anti-TNF. Las razones aducidas para la suspensión del tratamiento previo con anti-TNF fueron la falta de eficacia (58 %) o razones distintas de la falta de eficacia como la intolerancia (53%).

-**Nº de pacientes:** 461 pacientes.

-**Diseño:** Ensayo fase III multicéntrico, internacional, randomizado (1:1:1), doble-ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración.

-Tratamiento grupo control→

Grupo 1: Placebo sc c/4 semanas; Semana 16* fase de rescate→ Golimumab 50 mg

-Tratamiento grupo activo→

Grupo 2: GOLIMUMAB 50 mg sc c/4 semanas; Semana 16* fase de rescate→ Golimumab 100 mg.

Grupo 3: GOLIMUMAB 100 mg sc c/4 semanas.

*En la semana 16, aquellos pacientes en tratamiento con brazo placebo o Golimumab 50 mg que no habían alcanzado una disminución

mayor del 20% en la inflamación y el dolor de las articulaciones fueron incluidos en una fase de rescate doble ciego.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de artritis reumatoide: Con al menos 4 articulaciones hinchadas y 4 sensibles, de acuerdo a los criterios de la ACR como mínimo 3 meses antes del screening
- Tratados con al menos un inhibidor de TNF- α (etanercept, adalimumab o infliximab). La última dosis debería haber sido administrada mínimo 8 semanas antes de la 1ª dosis del fármaco en estudio (en el caso de adalimumab o etanercept) o 12 semanas (infliximab)
- Razón que justifique haber cesado el tratamiento con el inhibidor de TNF- α
- Se permitió el empleo de FAMES (MTX, sulfasalazina o hidroxicloroquina, solos o en combinación). Los pacientes que fueron tratados con tales fármacos debían haber tolerado las dosis durante al menos 12 semanas (y dosis estables 4 semanas antes de administrar el fármaco en estudio)
- También se admitió tratamiento con corticoides orales (no más de la dosis equivalente a 10 mg de prednisona/día) y con AINES (si dosis estables las 2 semanas previas al inicio del estudio)

Criterios de exclusión:

- Enfermedad inflamatoria distinta a la AR
- Previa reacción adversa a inhibidores de TNF- α
- Haber sido tratados con natalizumab o rituximab; haber recibido anakinra menos de 4 meses antes del estudio (en caso de alefacept o efalizumab menos de 3 meses antes del comienzo del tratamiento en investigación). Tampoco se permitieron agentes citotóxicos
- Historia de infección granulomatosa activa o latente (excepto tuberculosis latente que fuera tratada profilácticamente en los últimos 3 años), vacunación con BCG menos de 12 meses antes del screening, infección oportunista menos de 6 meses antes, infección grave menos de 2 meses previos, infección crónica, enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal, hepática, hematológica, gastrointestinal, endocrina, pulmonar, cardíaca, neurológica, psiquiátrica o cerebral grave, progresiva o incontrolada. Tampoco se permitió trasplante o enfermedad maligna en los últimos 5 años.

Pérdidas: 57 pacientes discontinuaron y 2 nunca llegaron a ser tratados

Tipo de análisis: ITT

Variable principal: ACR en semana 14 → proporción de pacientes con mejora $\geq 20\%$ en los criterios de la ACR

Variable evaluada	PLACEBO	GOLIMUMAB 50mg	GOLIMUMAB 100mg	RAR (IC95%)		NNT (IC 95%)		p	
	N (155) N (%)	N (153) N (%)	N (153) N (%)	GLM 50mg	GLM 100mg	GLM 50mg	GLM 100mg	GLM 50mg	GLM 100mg
ACR sem 14	28 (18)	54 (35)	58 (38)	17.2% (7.5-26.9)	19.8% (10.1-29.6)	6 (4-13)	5 (3-10)	0.0006	0.0001

Variables secundarias: ACR 20 Sem 24, ACR 50 Sem 14 y 24, ACR 70 Sem 14 y 24.

DAS 28 remission (basado en VSG) → Pacientes que consiguieron una puntuación en la semana 14 ó 24 < 2.6

Variables evaluadas	PLACEBO	GOLIMUMAB 50mg	GOLIMUMAB 100mg	RAR (IC95%)		NNT (IC 95%)		p	
	N (155) N (%)	N (153) N (%)	N (153) N (%)	GLM 50mg	GLM 100mg	GLM 50mg	GLM 100mg	GLM 50mg	GLM 100mg
ACR 20 sem 24	26 (17)	52 (34)	67 (44)	17.2% (7.7--26.7)	27% (17-37)	6 (4-13)	4 (3-6)	0.0005	<0.0001
ACR 50 sem 14	10 (6)	25 (16)	31 (20)	9.9% (2.9-16.9)	13.8% (6.4-21.3)	10 (6-34)	7 (5-16)	0.0062	0.0003
ACR 50 sem 24	8 (5)	28 (18)	31 (20)	13.1% (6.1--20.1)	15.1% (1.8-22.4)	8 (5-16)	7 (4-13)	0.0003	0.0001
ACR 70 sem 14	3(2%)	16(10%)	14(9%)	8.5% (2.7-14.4)	7.2% (1.6-12.8)	12 (7-31)	14 (8-45)	0.0018	0.005
	5 (3)	18 (12)	16 (10)	GLM 50mg	GLM 100mg	GLM 50mg	GLM 100mg	GLM 50mg	GLM 100mg

ACR 70 sem 24				8.5% (3.2- 13.8)	7.2% (2.2- 12.3)	12 (7-37)	14 (8-63)	0.0041	0.0107
DAS 28 sem 14	1 (1%)	13 (8%)	19 (12%)	GLM 50mg 7.9% (3.3 - 12.4)	GLM 100mg 11.8% (6.4- 17.1)	GLM 50mg 13 (8-30)	GLM 100mg 8 (6-16)	GLM 50mg 0.0009	GLM 100mg <0.0001
DAS 28 sem 24	4 (3%)	16 (10%)	24 (16%)	GLM 50mg 7.9% (2.4- 13.3)	GLM 100mg 13.1% (6.8- 19.4)	GLM 50mg 13 (8-42)	GLM 100mg 8 (5-15)	GLM 50mg 0.0049	GLM 100mg 0.0001

Tabla 3. Resultados de eficacia.

Referencia: Keystone EC et al. Ann Rheum Dis 2009 Jun; 68(6): 789-796.

The GO-FORWARD Study.

Nº de pacientes: 444

Diseño: Ensayo en fase III, multicéntrico, internacional, randomizado (3:3:2:2), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración.

Tratamiento grupo control y tratamiento grupo activo:

TRATAMIENTO	SEMANA 0	SEMANA 16*
GRUPO 1	Placebo (Pbo) + Metotrexato (MTX)	GOLIMUMAB 50 mg+MTX
GRUPO 2	GOLIMUMAB 100 mg + Pbo	GOLIMUMAB 100mg+MTX
GRUPO 3	GOLIMUMAB 50 mg + MTX	GOLIMUMAB 100mg+MTX
GRUPO 4	GOLIMUMAB 100 mg + MTX	No tuvieron fase de rescate

*En la **semana 16**, aquellos pacientes del grupo 1, 2 ó 3 que no habían alcanzado una disminución mayor del 20% en la inflamación y el dolor de las articulaciones fueron incluidos en una fase de rescate doble ciego en la cual fueron rescatados a recibir tratamiento con (ver tabla superior)

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de artritis reumatoide (AR) de acuerdo a los criterios de la ACR al menos 3 meses antes del screening
- Dosis estable de MTX \geq 15 mg semanales pero \leq 25 mg/sem en las 4 semanas previas al screening
- Los pacientes debían haber tolerado 15 mg semanales o más de MTX al menos 3 meses antes del screening
- Tener AR activa, definida como 4 o más articulaciones hinchadas (de un total de 66) y 4 o más articulaciones sensibles (de un total de 68) y al menos 2 de los siguientes factores: PCR \geq 1,5 mg/dl (valor normal: 0-0,6 mg/dl), VSG \geq 28 mm/h, rigidez matutina al menos durante 30 minutos, erosión ósea determinada por rayos x y/o resonancia magnética, resultados positivos de anticuerpo antipeptido citrulinado cíclico o de factor reumatoide.
- Reunir los criterios de inclusión relativos a tuberculosis
- Los pacientes que estuvieran en tratamiento con AINES u otros analgésicos para AR debían estar tomando dosis estables al menos durante 2 semanas antes de la primera dosis del medicamento en estudio.
- Los pacientes que tomaran corticoides orales debían haber recibido una dosis estable \leq 10 mg/día de prednisona durante al menos 2 semanas antes de la administración del agente en estudio.

Criterios de exclusión:

- Hipersensibilidad conocida a inmunoglobulina humana o a GOLIMUMAB
- Empleo previo de agentes anti-TNF, rituximab, natalizumab, agentes citotóxicos, anakinra, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) (excepto MTX) y corticoides intravenosos, intraarteriales o intraarticulares en las 4 semanas previas a comenzar el tratamiento en estudio. En el caso de alefacept o efalizumab no debían administrarse en los 3 meses previos al estudio.

Pérdidas: 27 pacientes (6%)

Tipo de análisis: ITT

Resultados semana 14

Variable evaluada en el estudio	PBO + MTX N(133)	GLM 100mg + PBO N (133)	GLM 50mg + MTX N (89)	GLM 100mg + MTX N (89)	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	p
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)			
Resultado principal	44 (33,1)	59 (44,4)	49	50	GLM 100mg + PLA GLM 50mg +MTX GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA GLM 50mg +MTX GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA GLM 50mg +MTX GLM 100mg + MTX

Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
Informe Génesis v. 3.0

- ACR20			(55,1)	(56,2)										0mg + MTX
					11.3% (-0.4 a 22.9)	22% (8.9 a 35)	23.1% (10.1 a 36.1)	9 (-250 a 4)	5 (3 a 11)	4 (3 a 10)	0.059	0.001		<0.001
Resultados secundarios de interés					GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg +MTX	GLM 100mg +MTX
ACR50	13 (9,8)	27 (20,3)	31 (34,8)	26 (29,2)										GLM 100mg +MTX
ACR70	5 (3,8)	10 (7,5)	12 (13,5)	8(9)	10.5% (2 a 19)	25.1% (13.9 a 36.2)	19.4% (8.7 a 30.2)	10 (5 a 50)	4 (3 a 7)	5 (3 a 11)	0.016	<0.001		<0.001
					3.8% (-1.8 a 9.3)	9.7% (1.9 a 17.5)	5.2% (-1.5 a 12)	27 (-56 a 11)	10 (6 a 53)	19 (-67 a 8)	0.184	0.008		0.104
Resultados semana 24														
Resultado principal Mejora en HAQ-DI	-0,13	-0,13	-0,38	-0,50										
Reducción de HAQ-DI de 0.25 o más (% pac)	38.6%	45.3%	68.2%	72.1%										
	(-0,38 a 0,13)	(-0,63 a 0,25)	(-0,75- a -0,13)	(-0,75 a -0,13)										
											GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg +MTX	GLM 100mg +MTX
											0.240	<0.001		<0.001
											0.276	<0.001		<0.001
Resultados secundarios de interés					GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg +MTX	GLM 100mg +MTX
ACR20	37(27,8)	47(35,3)	53(59,6)	53(59,6)										GLM 100mg +MTX
ACR50	18(13,5)	26(19,5)	33 (37,1)	29 (32,6)	7.5% (-3.6 a 18.7)	31.7% (19 a 44.5)	31.7% (19 a 44.5)	13 (-28 a 5)	3 (2 a 5)	3 (2 a 5)	0.187	<0.001		<0.001
ACR70	7 (5,3)	15 (11,3)	18(20,2)	13 (14,6)	6% (-2.9 a 14.9)	23.5% (11.9 a 35.1)	4.8% (-7.6 a 17.1)	17 (-34 a 7)	4 (3 a 8)	21 (-13 a 6)	0.187	<0.001		<0.001
					6% (-0.6 a 12.6)	15% (5.8 a 24.1)	9.3% (1.1 a 17.6)	17 (-167 a 8)	7 (4 a 17)	11 (6 a 93)	0.075	<0.001		0.017

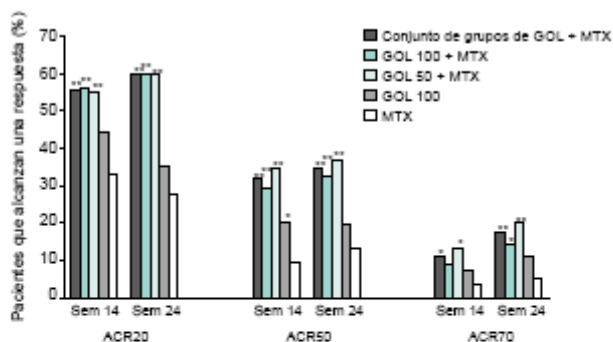


Fig. 1. Eficacia de golimumab subcutáneo (GOL) en el estudio GO-FORWARD¹⁸⁾. Se estudió a pacientes con artritis reumatoide que habían recibido anteriormente metotrexato (MTX) [n = 444] a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con GOL 100 mg + MTX, GOL 50 mg + MTX, GOL 100 mg o MTX durante 24 semanas. La administración de GOL se realizó cada 4 semanas. Se indican las proporciones de pacientes que alcanzaron una mejora del 20%, 50% o 70% respecto a la situación basal en cuanto a los signos y síntomas de artritis, según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) (ACR20, ACR50 y ACR70). *p < 0,05, **p ≤ 0,001 frente a MTX solo.

Figura tomada de Olfeld W & Plosker G. GOLIMUMAB en el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriasica y espondilitis anquilosante. Biodrugs 2009; 23 (2): 125-35.

COMPARACIONES INDIRECTAS

Eficacia comparada indirectamente entre las distintas terapias biológicas actualmente disponibles (16)

Hasta el momento no se dispone de estudios comparativos entre las diferentes terapias biológicas disponibles. Sin embargo, todos ellos disponen de ensayos clínicos pivotaes en fase III de diseños similares y poblaciones comparables en los que se evalúa su eficacia y seguridad.

1. Pacientes con AR con respuesta inadecuada a FAME, incluyendo MTX y sin fallo previo a ningún fármaco biológico.

Todos los fármacos biológicos actualmente disponibles para el tratamiento de la AR tienen publicados ensayos clínicos en fase III, controlados con placebo, en los que se evalúa su eficacia y seguridad, en combinación con MTX, en pacientes con AR refractaria a MTX. A continuación se exponen, de sus principales ensayos clínicos, los resultados de la variable principal de eficacia, ACR20 en la semana 24, excepto para infliximab (ACR20 en la semana 30).

Estudios independientes, todos incluyen un grupo control placebo + MTX			
Ensayos clínicos			
* Etanercept + MTX vs placebo + MTX. Weinblatt ME et al. NEJM 1999 (17)			
* Adalimumab + MTX vs placebo + MTX. Estudio ARMADA. Arthritis Rheum 2003 (18)			
* Infliximab + MTX vs placebo + MTX. Maini R et al. Lancet 1999 (19)			
* Rituximab + MTX vs placebo + MTX. Estudio DANCER. Arthritis Rheum 2006 (20)			
* Abatacept + MTX vs placebo + MTX. Kremer JM. Ann Intern Med 2006 (21)			
* Tocilizumab + MTX vs placebo + MTX. Estudio OPTION. Lancet 2008 (22)			
* GOLIMUMAB + MTX vs placebo + MTX. Estudio GO-FORWARD. Arthritis Rheum 2009 (10)			
Resultados evaluados en la semana 24			
	Variable ACR20 en la semana 24 (semana 30 para infliximab)	RAR	NNT

	FÁRMACO + MTX % pacientes	MTX % pacientes	(IC95%)	(IC 95%)
Etanercept	71%	27%	44% (25-64%)	2 (2-4)
Adalimumab	67%	14%	53% (38-67%)	2 (2-3)
Infliximab	50%	20%	30% (16-43%)	3 (2-6)
Rituximab	55%	28%	27% (15-39%)	5 (3-7)
Abatacept	68%	40%	28% (20-37%)	4 (3-5)
Tocilizumab	59%	26%	32% (25-41%)	3 (2-4)
Golimumab 50 mg	60%	28%	32% (19-45%)	3 (2-5)

Los resultados de eficacia de GOLIMUMAB + MTX en pacientes con AR con fracaso previo a MTX son muy similares a los del resto de fármacos biológicos, con intervalos de confianza en la RAR y el NNT que son superponibles.

2. Pacientes con AR con respuesta inadecuada al menos a un fármaco biológico.

De los fármacos biológicos actualmente disponibles para el tratamiento de la AR sólo cuatro de ellos (rituximab, abatacept, tocilizumab y GOLIMUMAB) tienen publicados ensayos clínicos en fase III, controlados con placebo, en los que se evalúa su eficacia y seguridad, en combinación con MTX/FAME, en pacientes con AR con fracaso terapéutico previo a un anti-TNF. A continuación se exponen, de cada uno de ellos, los resultados de la variable principal de eficacia (ACR20 en la semana 24).

Estudios independientes, todos incluyen un grupo control placebo + MTX/FAME				
Ensayos clínicos				
* Rituximab + MTX vs placebo + MTX. Estudio REFLEX. Arthritis Rheum 2006. (23)				
* Abatacept + FAME vs placebo + FAME. Genovese MC et al. NEJM 2005. (24)				
* Tocilizumab + MTX vs placebo + MTX. Estudio RADIATE. Ann Rheum Dis 2008. (25)				
* GOLIMUMAB + FAME vs placebo + FAME. Estudio GO-AFTER. Lancet 2009. (11)				
Resultados evaluados en la semana 24				
	Variable ACR20 en la semana 24		RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)
	FÁRMACO + MTX/FAME % pacientes	MTX/FAME % pacientes		
Rituximab	51%	18%	33% (25-41%)	3 (3-4)
Abatacept	50%	19%	31% (22-40%)	4 (3-5)
Tocilizumab	50%	10%	40% (31-49%)	3 (2-3)
Golimumab 50 mg	34%	17%	17% (8-27%)	6 (4-13)

Los resultados de eficacia de GOLIMUMAB + MTX en pacientes con AR con fracaso previo al menos a un anti-TNF son inferiores a los del resto de fármacos biológicos, con intervalos de confianza en la RAR y el NNT que no son superponibles.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

La validez interna de los ensayos clínicos pivotaes publicados puede considerarse adecuada (ver anexo 2).

En los ensayos GO-AFTER y GO-BEFORE se empleó el análisis por intención de tratar (ITT), pero en el caso de GO-FORWARD no especifica claramente si se empleó ITT o bien el método de “arrastre de la última observación disponible” (LOCF). (22)

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Los pacientes incluidos en los ensayos pueden considerarse similares a los de nuestro medio hospitalario.

En ninguno de los estudios el comparador es el adecuado. En el estudio **GO-FORWARD** debería haberse usado, en vez de placebo, otro fármaco que haya demostrado su eficacia en pacientes con fracaso terapéutico a MTX. Las dosis empleadas son las habituales en nuestro medio.

En el estudio **GO-AFTER** en el que se incluyen pacientes con fracaso a terapia biológica previa, además de un brazo control con placebo, se debería haber incluido un brazo comparador con un anti-TNF no utilizado con anterioridad, ya que, se ha demostrado en diversos estudios la eficacia del cambio de un anti-TNF cuando ha fracasado el anterior y por ello, es la práctica clínica habitual y lo que recomiendan las principales guías y consensos.

-Relevancia clínica de los resultados:

En el ensayo **GO-BEFORE**, GOLIMUMAB (GLM)+ MTX no fue más eficaz que MTX solo para reducir los signos y síntomas de AR según el análisis ITT principal en la sem 24. El % de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 50 en la semana 24 fueron del 40% en grupo GLM 50 mg + MTX y 37% con GLM 100 mg + MTX en comparación con 29% de MTX solo y del 33% con GLM 100 mg solo ($p=0,053$ para el conjunto de los grupos de GLM + MTX vs. MTX solo).

En el análisis ITT modificado en la semana 24 mostró que GLM 50 mg+MTX era más eficaz que MTX solo en cuanto a % de pacientes que alcanzaban respuestas ACR 50 (41% vs 29%; $p=0,038$). El % global de pacientes del conjunto de los grupos de GLM + MTX que alcanzaron respuesta ACR 50 fue del 39%. No se obtienen resultados estadísticamente significativos en el análisis por ITT, sí en el análisis post-hoc modificado, en el que GLM 50 mg + MTX demuestra ser más eficaz que MTX solo.

Además GLM 100 mg solo NO fue menos eficaz que MTX solo, según un análisis de no-inferioridad en la población de análisis por ITT modificado, un 33% de los pacientes tratados con GLM 100 mg sólo alcanzó respuesta ACR 50 en la semana 24 vs. 29% de los pacientes tratados con solo MTX (límite inferior del IC95%: -5,2% siendo el valor delta para no inferioridad predefinido de -10%). La eficacia de GLM 100 mg solo es comparable a la de MTX solo en pacientes naive a MTX.

En el estudio **GO-FORWARD**, no se observaron diferencias en la eficacia en los grupos GLM (50 mg ó 100 mg) +MTX. Los pacientes que recibieron GLM solo (sin MTX) mostraron algo de beneficio en la variable ACR50, no así en la variable ACR20.

Los autores reflejan en la **discusión** del ensayo que se obtienen resultados superiores de eficacia de ACR20-semana 14 en los grupos combinados 3 y 4 vs. Grupo 1 en todos los países (Europa, Australia, Nueva Zelanda, América del norte y Asia) excepto en América Latina (68,2%) lo que los autores justifican alegando que los pacientes que habían recibido MTX durante menos tiempo podían no haber alcanzado el beneficio máximo de MTX antes de entrar en el ensayo y al entrar en el ensayo continuaron mejorando, lo que podría haber contribuido a “inflar” el número de pacientes respondedores (ACR20) en el grupo 1. Además el dar un fármaco como el MTX a coste 0 y en el contexto de un ensayo clínico también podría haber contribuido a este espectacular mayor resultado de los pacientes del grupo 1 de América latina. Es una **hipótesis de los autores** para intentar justificar el gran número de pacientes respondedores del grupo 1 y que obviamente no se esperaban.

Las tasas de respuesta de GLM solo (grupo 2) son similares a las de otros ensayos con ANTI-TNF, pero no son estadísticamente mayores que las del grupo MTX solo (grupo 1). Además, los pacientes del grupo 2 cuando empezaron a tratarse con GLM se les dieron capsulas de placebo de

MTX, en vez de capsulas con MTX activo, por lo que si a estos pacientes parte de la enfermedad les era controlada por el MTX partían en desventaja respecto al resto de grupos que si tenían MTX activo.

Lo que llama la atención de este ensayo es que al final la gran mayoría de los pacientes acaban siendo tratados con GLM, del total de 444 pacientes randomizados, 352 (79%), acaban siendo tratados con el fármaco de estudio, siendo tratados con MTX solo 92 pacientes a partir de la semana 16, si bien es cierto que del grupo 1(MTX solo) quitan los no respondedores, beneficiando en parte a este grupo, pero la comparativa entre los grupos ya no queda balanceada de forma homogénea como para poder concluir que GLM es más eficaz que MTX a la semana 24. No queda muy claro, si es una estrategia debido a los buenos resultados obtenidos en la variable ACR 20 del grupo 1 que los autores intentan explicar en la discusión de este ensayo. No hay “periodo de lavado” al pasar de un tratamiento a otro alegando razones éticas y clínicas.

En el ensayo **GO-AFTER**, la diferencia entre la proporción de pacientes que alcanzaron ACR20 en la semana 14 con GLM y Placebo fue mayor para aquellos pacientes que recibieron concomitantemente fármacos modificadores de la enfermedad vs. los que no los recibían.

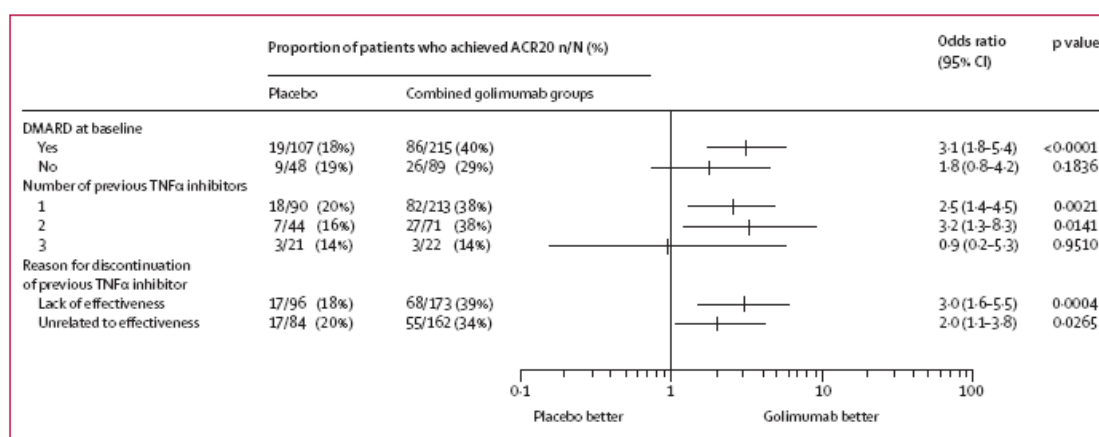


Figure 2: Achievement of 20% or higher improvement in American College of Rheumatology criteria for assessment of rheumatoid arthritis (ACR20) at week 14 for patients in combined golimumab groups versus those on placebo, categorised by DMARD use at baseline, number of previous tumour necrosis factor α (TNF α) inhibitors, and reason for discontinuation of previous TNF α inhibitors
DMARD=disease-modifying anti-rheumatic drug (methotrexate, sulfasalazine, or hydroxychloroquine, alone or in combination).

Figura tomada de Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study) a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009 Jul 18; 374:210-21.

Para los pacientes que tomaban MTX las tasas de respuesta (ACR20, ACR50 y ACR70) fueron mejores vs grupo placebo.

Variable	Pacientes que tomaban MTX en los grupos de GLM combinados	Grupo placebo sin MTX
ACR 20 semana 24	92 (47%)	16 (18%)
ACR 50 semana 24	50 (26%)	5 (6%)
ACR 70 semana 24	30 (15%)	4 (4%)

Los pacientes de los grupos de GLM combinados que habían recibido 1 ó 2 anti-TNF previos obtuvieron mejores tasas de respuesta (ACR20) vs el grupo placebo, no se observaron diferencias en aquellos pacientes que habían recibido 3 anti-TNF, si bien los grupos de pacientes que habían recibido 3 anti-TNF eran más pequeños. Para los pacientes que habían recibido 1 fármaco anti-TNF previo al estudio ya fuera éste Adalimumab, etanercept o infliximab no se obtuvieron diferencias significativas en la variable ACR20.

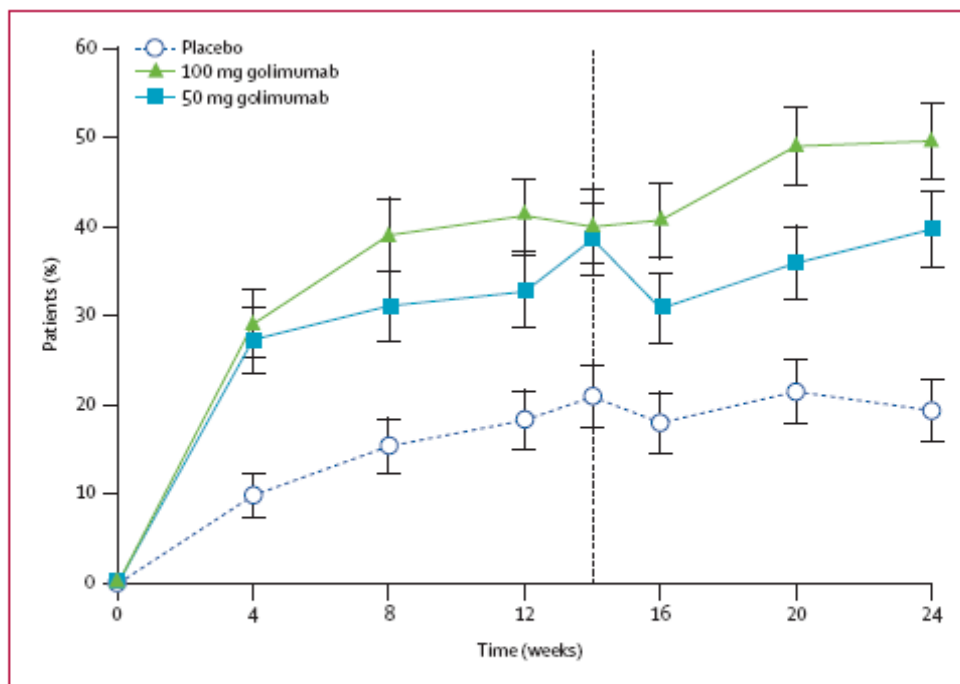


Figure 3: Proportion of patients with 20% or higher improvement in American College of Rheumatology criteria for assessment of rheumatoid arthritis (ACR20)
Error bars=SE. Dashed line indicates time at which primary endpoint of ACR20 was assessed.

Figura tomada de Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study) a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009 Jul 18; 374:210-21.

Los pacientes que habían dejado los tratamientos con otros anti-TNF debido a la falta de eficacia obtuvieron mejores resultados en la variable ACR20 vs el grupo placebo. Los pacientes de ambos grupos de GLM (50 mg ó 100 mg) obtuvieron mejores resultados en la variable ACR20 en la semana 4, sin embargo en distintos tiempos posteriores (a excepción de la semana 14) los pacientes del grupo GLM 100 mg obtuvieron mejores resultados vs. los del grupo GLM 50 mg.

En este ensayo los pacientes del grupo placebo (N=155) no respondedores también fueron rescatados a la semana 16 con golimumab 50 mg, en total 72/155 (46%), por lo que al final la gran mayoría acaban siendo tratados con golimumab 378/461 (82%).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Disponemos de una única revisión de la Cochrane sobre el uso de GOLIMUMAB en artritis reumatoide, en la que se analizan estos tres ensayos clínicos:

- Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. **GOLIMUMAB for rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2010 Jan; 20 (1): Fueron incluidos cuatro ensayos clínicos randomizados con 1231 pacientes tratados con GOLIMUMAB y 483 pacientes tratados con placebo (26).

Entre sus conclusiones destacan:

- La calidad de la evidencia de estos estudios es alta, aunque puntualiza que en el ensayo Go-Forward no queda claro si se hace ITT o LOCF.
- La posología aprobada de 50 mg cada 4 semanas en combinación con metotrexato es la más eficaz, basándose en los datos publicados.
- Los datos de ACR50 son similares a los obtenidos en revisiones sistemáticas de los otros anti-TNF comercializados.

- Sitúa a GOLIMUMAB como una de las alternativas en pacientes tratados previamente con algún anti-TNF, siempre acompañado de metotrexato.
- Indica la necesidad de realizar más estudios comparativos entre GOLIMUMAB y los otros agentes biológicos.

Esta revisión se limita a comparar la eficacia y seguridad de GOLIMUMAB frente a placebo, pero no lo posiciona respecto a los otros fármacos anti-TNF usados en AR.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- [McCluggage LK](#), [Scholtz JM](#). **GOLIMUMAB: A tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis**. [Ann Pharmacother](#). 2010 Jan; 44(1):135-44 (27)

El objetivo es repasar los datos farmacológicos, farmacocinéticos, de eficacia y seguridad del GOLIMUMAB, un anticuerpo monoclonal contra el FNT alfa. El autor concluye que con 4 anticuerpos monoclonales del FNT alfa actualmente en el mercado, no está claro cuál será el lugar del GOLIMUMAB en la terapia de la artritis reumatoide. Algunos beneficios incluyen las inyecciones mensuales, la eficacia comprobada después de una terapia previa con un inhibidor del FNT alfa y el desarrollo limitado de anticuerpos mientras se está en la terapia. Sin embargo, a falta de estudios a largo plazo que evalúen la eficacia y la seguridad en comparación con otros inhibidores del FNT alfa, el GOLIMUMAB debe reservarse para cuando otras terapias han fallado. (10)

- La **Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España**, publicada por la Sociedad Española de Reumatología (SER) en 2007 hace una revisión del uso de los agentes biológicos comercializados hasta la fecha, por lo que no aparece GOLIMUMAB. Sí lo sitúa en la terapia la **Actualización del documento de consenso de la SER** publicado en octubre de 2009, posicionándolo como una alternativa de eficacia similar al resto de anti-TNF, en pacientes con fracaso previo a un tratamiento biológico (28)

- Rosas Gómez de Salazar JC, Ivorra Cortés J, Fernández Sueiro JL. Artritis Reumatoide. **Fracaso y retratamiento con anti-TNF en pacientes con AR activa**. Bibliografía comentada. Los Reumatismos. 2009 (Jul-Ago): 27,28. En este artículo los autores concluyen que GOLIMUMAB es efectivo en pacientes con AR en los que se interrumpe el tratamiento con 1 ó 2 anti-TNF, pero no con 3, proponiéndolo como una opción para pacientes que no responden a un primer fármaco biológico (29).

- Strand V, Singh JA. Newer **Biological Agents in Rheumatoid Arthritis: Impact on Health-Related Quality of Life and Productivity**. [Drugs](#). 2010 Jan; 70 (2):121-145. En este artículo sobre calidad de vida los autores exponen que en ninguno de los tres estudios publicados presentan datos sobre calidad de vida, aunque se espera que los beneficios sean similares a los obtenidos con otros tratamientos anti-TNF (30).

-Pappas DA, Bathon JM, Hanicq D, Yasothan U, Kirkpatrick P. Golimumab. [Nature Reviews](#) 2009; Vol 8: 695-696. Las características de los pacientes en los ensayos clínicos con golimumab son menos graves que las de los pacientes en otros ensayos clínicos con biológicos, por lo que los pacientes son más representativos con la población real. Al no haber claras diferencias en eficacia y seguridad de Golimumab vs. resto de anti-TNF, la elección de uno u otro deberá estar guiada por el coste, la adecuación y el pagador. (31)

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos son (1):

- Muy frecuentes (≥ 1/10):

Infecciones e infestaciones (Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Se exponen en la tabla adjunta:

Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas (como celulitis), infecciones víricas (tales como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales
Sangre y del sistema linfático	Anemia
Sistema inmunológico	Reacciones alérgicas (broncoespamos, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpos positivos
Psiquiátricos	Depresión, insomnio
Sistema nervioso	Mareos, parestesias, cefaleas
Vasculares	Hipertensión
Gastrointestinales	Estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal
Hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Piel y tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis, prurito, rash
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesias en la zona de inyección), alteración de la cicatrización, malestar torácico

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos con una frecuencia $\geq 5\%$ en los pacientes tratados en los 3 ensayos analizados previamente (*Estudio C0524T06 o GO-FORWARD*, *Estudio C0524T11 o GO-AFTER* y *Estudio C0524T05 o GO-BEFORE*). Los resultados corresponden a los efectos adversos aparecidos hasta la semana 16.

Entre ellos sólo presentan diferencias significativas las **alteraciones vasculares (hipertensión)**.

EPAR Simponi: Estudios GO FORWARD, GO AFTER y GO BEFORE					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	PLACEBO*	GOLIMUMAB 50 MG**			
	N (%) (449)	N (%) (399)	RAR IC (95%)	p	NNH
Cualquier infección	107 (23,8%)	108 (27,1%)	3,2% (-26 a 9,1)	-	31 (11 a -39)
Infección tracto respiratorio superior (TRS)	29 (6,5%)	25 (6,3%)	-0,2% (-3,5 a 3,1)	-	-518 (33 a -29)
Alteraciones gastrointestinal	79 (17,6%)	80 (20,1%)	2,5% (-2,8 a 7,7)	-	41 (13 a -36)
Náuseas	19 (4,2%)	24 (6,0%)	1,8% (-1,2 a 4,8)	-	57 (21 a -84)
Reacción en lugar inyección	52 (11,6%)	44 (11,0%)	-0,6% (-4,8 a 3,7)	-	-181 (28 a -21)
Musculoesqueleticas y conectivo	68 (15,1%)	54 (13,5%)	-1,6% (-6,3 a 3,1)	-	-63 (33 a -16)
Piel y tejido Subcutáneo	46 (10,2%)	41 (10,3%)	0% (-4,1 a 4,1)	-	3258 (25 a -25)
Sistema Nervioso	36 (8,0%)	39 (9,8%)	1,8% (-2,1 a 5,6)	-	57 (18 a -48)
Alteraciones Vasculares	6 (1,3%)	15 (3,8%)	2,4% (0,3 a 4,6)	-	42 (22 a 334)

	GOLIMUMAB 100 MG**				COMBINADOS			
	N (%) (691)	RAR IC (95%)	p	NNH	N (%) (1089)	RAR IC (95%)	p	NNH
Cualquier infección	179 (25,9%)	2,1% (-3 a 7,2)	-	49 (14 a -34)	287 (26,4%)	2,5% (2,2 a 7,3)	-	40 (14 a -46)
Infección TRS	49 (7,1%)	0,6% (-2,3 a 3,6)	-	159 (28 a -44)	74 (6,8%)	0,3% (-2,4 a 3,1)	-	298 (33 a -42)
Alt gastrointestinal	113 (16,4%)	-1,2% (-5,7 a 3,2)	-	-81 (32 a -18)	193 (17,7%)	0,1% (-4,1 a 4,3)	-	782 (24 a -25)
Náuseas	38 (5,5%)	1,3% (-1,3 a 3,8)	-	79 (27 a -77)	62 (5,7%)	1,5% (-0,9 a 3,8)	-	69 (27 a -112)
Reacc lugar inyecc	101 (14,6%)	3% (-0,9 a 7)	-	33 (15 a -112)	145 (13,3%)	1,7% (-1,8 a 5,3)	-	58 (19 a -56)
Muscesq y conect	82 (11,9%)	-3,3% (-7,4 a 0,8)	-	-31 (126 a -14)	136 (12,5%)	-2,7% (-6,5 a 1,2)	-	-38 (84 a -16)
Piel y tej. Subcut	72 (10,4%)	0,2% (-3,4 a 3,8)	-	573 (27 a -30)	113 (10,4%)	0,1% (-3,2 a 3,5)	-	761 (29 a -32)
Sist. Nervioso	54 (7,8%)	-0,2% (-3,4 a 3)	-	-493 (34 a -30)	93 (8,5%)	0,5% (-2,5 a 3,5)	-	192 (29 a -40)
Alterac. Vasculares	37 (5,4%)	4% (2 a 6)	-	25 (17 a 51)	52 (4,8%)	3,4% (1,8 a 5,1)	-	30 (20 a 56)

* Placebo con o sin metotrexato
** GOLIMUMAB con o sin metotrexato

- En cuanto a las muertes, se produjeron 4 en total en los 3 estudios: 1 en el ensayo GO-FORWARD (grupo GOLIMUMAB 100 mg, por sepsis); 1 en el ensayo GO-AFTER (en el grupo de placebo, por cáncer pancreático) y 2 muertes en el ensayo GO-BEFORE (1 en el grupo GOLIMUMAB 50 mg + MTX por suicidio y otra en el grupo 4 por parada cardiorrespiratoria durante una intervención quirúrgica).
- En relación a la incidencia de cáncer se desencadenaron 11 casos:
 - 4 *pacientes* en el ensayo GO-FORWARD:
 - Placebo+ MTX: 1 paciente células basales de la piel.
 - GOLIMUMAB 100 mg: 1 células basales de la piel, 1 células escamosas de la piel.
 - GOLIMUMAB 100 mg + MTX: 1 cáncer de mama.
 - 3 *pacientes* en el ensayo GO-AFTER:
 - Placebo: 1 cancer4 pancreático que desembocó en muerte.
 - GOLIMUMAB 50 mg: 1 células escamosas de la piel.
 - GOLIMUMAB 100 mg: 1 Linfoma.
 - 4 *pacientes* en el ensayo GO-BEFORE:
 - Placebo + MTX: 1 cáncer de mama, 1 células escamosas de la piel.
 - GOLIMUMAB 50 mg + MTX: 1 cáncer de mama.
 - GOLIMUMAB 100 mg + MTX: Linfoma de Hodgkin.

En la ficha técnica encontramos algunas advertencias en cuanto a seguridad:

- **Neoplasias:** Se desconoce el posible papel del tratamiento con anti-TNF en el desarrollo de neoplasias, por lo que se debe tener precaución al considerar el tratamiento en pacientes con antecedentes o cuando se valore si continuar con el tratamiento en pacientes que las desarrollen.
- **Linfoma:** Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente los pacientes con enfermedad muy activa y/o exposición crónica a tratamientos

inmunosupresores, pueden presentar mayor riesgo, que la población general en cuanto al desarrollo de linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con anti-TNF

- **Autoanticuerpos:** Durante el año de seguimiento de los ensayos de fase II en AR, A Psoriásica y Espondilitis Anquilosante, el 4,0 % de los pacientes tratados con GOLIMUMAB y el 2,6 % de los pacientes control tuvieron un resultado positivo para ANA. La presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena al año de seguimiento fue poco frecuente en los pacientes que al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

- **Eventos inmunológicos³:** Se observó una incidencia similar en los pacientes que recibieron 100 mg + MTX que 50 mg + MTX. No hubo una clara relación entre la presencia de anticuerpos y la reducción de eficacia. Respecto a la seguridad, hubo una incidencia ligeramente mayor en las reacciones en el lugar de la inyección en los sujetos con anticuerpos positivos.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No procede.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- Singh JA, Noorbalochi S, Singh G. **Golimumab for rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews.** 2010 Jan; 20(1). Art.No.:CD008341.

No se obtienen valores estadísticamente significativos en cuanto a los efectos adversos graves de GOLIMUMAB en comparación con el grupo control en los tres estudios.

Destacan que la dosis de GOLIMUMAB 50 mg/4 semanas no se asocia con alto riesgo de infecciones, infecciones graves, pulmonares, tuberculosis, cáncer o muerte.

Declaran que de todos modos los efectos adversos poco frecuentes y que puedan ocurrir a largo plazo son desconocidos actualmente. Por ello insisten en que serían necesarios estudios a largo plazo y en los que la seguridad sea la variable primaria.

También hacen referencia a una alerta de seguridad emitida por la FDA en la que se indica el incremento de riesgo de linfoma y otras neoplasias en niños y adolescentes tratados con anti-TNF.

Indica que serían necesarios estudios que comparen MTX y GOLIMUMAB con la triple terapia (MTX, sulfasalazina e hidroclicloroquina) para contrastar los perfiles de eficacia y seguridad (26).

- Oldfield V, Plosker GL. **Golimumab. En el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.** Biodrugs 2009; 23 (2):125-135.

Concluye que GOLIMUMAB fue generalmente bien tolerado en los pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante y que la naturaleza de los acontecimientos adversos fue compatible con la observada para otros fármacos anti-TNF (15).

- **Zidi I, Bouaziz A, Mnif W, Bartegi A, Ben Amor N. GOLIMUMAB and malignancies: true or false association?** Med Oncol 2010. April 7. Published online.

En esta revisión sistemática y metanálisis se pretende aclarar si existe una relación causal entre la aparición de enfermedades malignas, sobretudo la aparición de linfomas, y la administración de GOLIMUMAB y si ocurre en mayor medida que con el resto de fármacos anti-TNF. Este estudio concluye que es necesario realizar ensayos clínicos con mayor cantidad de pacientes y con un largo periodo de seguimiento para poder determinar esta relación. Con la evidencia disponible, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con GOLIMUMAB. (32).

- Alertas FDA → Disponible en:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>.

Consulta [Abril 2010]

La FDA está requiriendo a los fabricantes de fármacos anti-TNF que actualicen la información de prescripción de estos fármacos para alertar a los profesionales de la salud de un mayor riesgo de linfoma y otros tumores malignos en niños y adolescentes tratados con inhibidores del TNF (33).

- En la FDA en el apartado de **Evaluación de Riesgos y Estrategias de Mitigación (REMS)** encontramos una advertencia acerca de los anti-TNF, entre los que se incluye GOLIMUMAB. En ella explica que estos fármacos aumentan el riesgo de infecciones, incluyendo las fúngicas invasivas, y otras infecciones fúngicas oportunistas. Por ello, insiste en que los pacientes deben ser monitorizados durante el tratamiento con GOLIMUMAB para controlar los posibles signos y síntomas de infección fúngica sistémica. (34)

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

A. Precauciones especiales de empleo

Pediatría: No está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad.

Sensibilidad al látex: La tapa de la aguja de la pluma y de la jeringa se fabrica a partir de goma seca natural que contiene látex, y puede producir reacciones alérgicas en personas con sensibilidad a esta sustancia.

Infecciones

Antes, durante y tras el tratamiento con GOLIMUMAB, debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de GOLIMUMAB puede llevar hasta 5 meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se debe continuar el tratamiento con GOLIMUMAB.

Los pacientes que estén utilizando anti-TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que recibieron GOLIMUMAB. Antes de iniciar el tratamiento con GOLIMUMAB, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ('latente'). Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con GOLIMUMAB. Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar el tratamiento para la misma con medicamentos para la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con GOLIMUMAB, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo GOLIMUMAB, y que son portadores crónicos de este virus (esto es, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Los pacientes con riesgo de infección por virus de la Hepatitis B (VHB) deben ser evaluados en cuanto a evidencias previas de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con GOLIMUMAB. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con GOLIMUMAB deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar cualquier signo y/o síntoma de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se desconoce el posible papel del tratamiento con bloqueantes del TNF en el desarrollo de neoplasias. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente antagonista TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con bloqueantes del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se valore si continuar con el tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En un ensayo clínico con otro antagonista TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad por ICC. No se ha estudiado GOLIMUMAB en pacientes con ICC. GOLIMUMAB debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados y no se deberá continuar el tratamiento con GOLIMUMAB en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o en los que se observe un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Trastornos neurológicos El uso de agentes bloqueantes del TNF, incluyendo GOLIMUMAB, ha sido asociado en raros casos con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con anti-TNF antes del inicio del tratamiento con GOLIMUMAB.

Reacciones hematológicas

Se han notificado durante la fase post-comercialización casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados con bloqueantes del TNF. Durante los ensayos clínicos con GOLIMUMAB se han notificado de manera poco frecuente citopenias como pancitopenia. Todos los pacientes deben ser informados de que deben acudir en busca de asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de GOLIMUMAB en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α que provoca el tratamiento anti-TNF puede desencadenar un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con GOLIMUMAB y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con GOLIMUMAB.

Vacunas

Los pacientes tratados con GOLIMUMAB pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de virus vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación, riesgo de infección o transmisión de la infección con la administración de vacunas de virus vivos a pacientes que en tratamiento con GOLIMUMAB.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos de fase III en AR, APs y ES, no se observaron diferencias globales en Reacciones Adversas (RAs), Reacciones Adversas Graves (RAGs) e infecciones graves en pacientes de edad igual o superior a 65 años (N=155) que recibieron GOLIMUMAB en comparación con pacientes más jóvenes. No obstante, se deben tomar precauciones cuando se trate pacientes de edad avanzada y prestar especial atención en relación con la aparición de infecciones.

Insuficiencia renal y hepática

No se han llevado a cabo ensayos específicos de GOLIMUMAB en pacientes con insuficiencia renal o hepática. GOLIMUMAB debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

B. Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

No se recomienda la administración conjunta de GOLIMUMAB y anakinra o abatacept.

Vacunas de virus vivos Las vacunas de virus vivos no se deben administrar simultáneamente con GOLIMUMAB.

Metotrexato Aunque el uso concomitante de MTX provoca un aumento de las concentraciones en estado estacionario de GOLIMUMAB en pacientes con AR, APs o EA, los datos no sugieren que sea necesario realizar un ajuste de dosis ni de GOLIMUMAB ni de MTX.

C. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca de moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).

D. Embarazo y lactancia

Embarazo: no existen datos suficientes sobre la utilización de GOLIMUMAB en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de GOLIMUMAB en mujeres embarazadas; solamente se debe administrar GOLIMUMAB a una mujer embarazada si fuese estrictamente necesario.

Lactancia: Se desconoce si GOLIMUMAB es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Se ha observado que GOLIMUMAB pasa a la leche materna en el mono, y como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento con GOLIMUMAB.(1)

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

- **Dosis olvidadas:** Si se olvida la administración en la fecha programada, ésta se debe inyectar lo antes posible, pero advertir que no se debe inyectar una dosis doble para compensar la olvidada. La siguiente dosis se debe administrar conforme a las siguientes recomendaciones:
 - Si la dosis se ha retrasado menos de 2 semanas, el paciente debe inyectarse la dosis olvidada y mantener su calendario mensual original.
 - Si la dosis se ha retrasado más de 2 semanas, el paciente debe inyectarse la dosis olvidada y se debe establecer un nuevo calendario para administración una vez al mes a partir de la fecha de esta inyección.
- **Conservación:** Conservar en nevera (entre 2º y 8ºC). No congelar y mantener en el embalaje exterior para proteger de la luz.
- La solución es transparente o ligeramente opalescente y puede contener algunas partículas de proteína pequeñas translúcidas o blancas. No utilizar el medicamento si la cambia de color, la solución está turbia o contiene partículas extrañas.

7. AREA ECONOMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s							
MEDICAMENTO							
	Golimumab pluma precargada	Tocilizumab vial 80-200 mg	Etanercept 50 mg soluc iny en jeringa	Adalimumab 40 mg jer prec	Infliximab 100 mg polvo para solución en perfusión	Rituximab 100 y 500 mg vial en soluc para perfusión	Abatacept vial 250 mg para perfusión
Precio unitario (PVL+IVA)	1.161,68 €	145,184 €-362,960 €	246,277 €	524,650 €	556,060 €	260,842-1296,880€	348,213 €
Posología	50 mg /mes	8 mg/Kg iv (no menos 480 mg) c/4 sem Peso: <60 Kg: 2 viales 200 mg + 1 de 80 mg 60-75Kg: 3 viales de 200 mg >75 Kg: 3 viales de 200 mg + 1 vial de 80 mg	25 mg 2 v/semana ó 50 mg c/ semana	40 mg c/15 días	3 mg/Kg iv semanas 0,2 y 6. Post 1 dosis c/8 semanas. Peso< 67 Kg→ 2 viales Peso> 67 Kg→ 3 viales	1000 mg iv días 1 y 15	10 mg/Kg: <60Kg→500 mg (2 viales) 60-100 Kg→750 mg (3 viales) >100 Kg→1000 mg (4 viales) Semana 0,2 y 4, post c/4 sem
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	13.940,16 €	<60 Kg: 11.325 € 61-75Kg: 14.155 € >75 Kg: 16.043 € (13 semanas)	12.806 € (52 semanas)	13.641 € (26 semanas)	Primer año tto (9 dosis): <67 Kg→ 10.009 € >67 Kg→ 15.013 € Años siguientes (7 dosis): <67 Kg→ 7.784 € >67 Kg→ 11.677 €	5.187-10.375 € (1 ó 2 ciclos)	Primer año (14 dosis) <60Kg→ 9750 € 60-100 Kg→)14625 € >100 Kg→ 19500 € Años siguientes (13 dosis) <60Kg→9.053 € 60-100 Kg→)13.580 € >100 Kg→ 18.107 €
Costes asociados							
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+1.134,16 €	<60 Kg: -1.481 € 61-75Kg: +1.349 € >75 Kg: +3.237 €	-----	+835 €	Primer año tto (9 dosis): <67 Kg→ -2.767 € >67 Kg→ +2.253 € Años siguientes (7 dosis): <67 Kg→ -4.998 € >67 Kg→ -1.094 €	- 7.619 € (1 ciclo) - 2.431€ (2 ciclos)	1er año tto (14 dosis) <60Kg: -3056 € 60-100Kg: + 1819€ >100Kg: + 6694 € Años siguientes (13 dosis) <60Kg: - 3.753 € 60-100Kg: + 774 € >100Kg: + 5.301 €

7.2. a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste increment al (A-B)	CEI (IC95%)
Go-Forward	Principal	ACR 20 sem 14	Placebo	5 (3-11)	13.940,16 €	69700,8€ (41820,48€-153341,76€)
	Secundario	ACR 20 sem 24	Placebo	3 (2-5)	13.940,16 €	41820,48€ (27880,32€-69700,8€)
Go-After	Principal	ACR 20 sem 14	Placebo	6(4-13)	13.940,16 €	83640,96€ (55760,64€-181222,08€)
	Secundario	ACR 20 sem 24	Placebo	6(4-13)	13.940,16 €	83640,96€ (55760,64€-181222,08€)

Interpretación:

Según los datos de eficacia del ensayo Go-Forward y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que alcance **ACR 20 en la semana 14** el coste adicional estimado es de 69700,8€, aunque también es compatible con un CEI de 41820,48€ y 153341,76€.

Según los datos de eficacia del ensayo Go-After y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que alcance **ACR 20 en la semana 14** el coste adicional estimado es de 83640,96€, aunque también es compatible con un CEI de 55760,64€ y 181222,08€. En la variable ACR sem 24 los datos son los mismo que en la semana 14.

Según los datos de eficacia del ensayo Go-Forward y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que alcance **ACR 20 en la semana 24** el coste adicional estimado es de 41820,48 €, aunque también es compatible con un CEI de 27880,32€ y 69700,8€.

7.2. b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Asumiendo que un 10% de los pacientes activos (N=270) con AR en nuestro Hospital empezaran tratamiento con Golimumab, podrían darse las condiciones de indicación en aproximadamente unos 10 pacientes.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales					
Variable	Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
ACR 20 sem 24. Go-Forward	10	13.940,16 €	3	139.401,6 €	3
ACR 20 sem 24. Go-After	10	13.940,16 €	6	139.401,6 €	1,7

Se estima que durante un año serán tratados en nuestro Hospital un total de 10 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el Hospital será de 139.401,6 €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (ACR 20 en la semana 24 tras fracaso a MTX) durante el

periodo de 1 año será de 3 y el número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (ACR 20 en la semana 24) tras fracaso a anti-TNF durante el periodo de 1 año será de 1,7 (de 1 a 2).

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Eficacia:

Basándonos en los resultados de eficacia de los ensayos clínicos podemos concluir que en aquellos pacientes que no han recibido tratamiento previo con MTX Golimumab ha demostrado ser no inferior a MTX sólo (GO-BEFORE).

En aquellos pacientes con actividad de la enfermedad persistente a pesar del tratamiento con MTX (GO-FORWARD) las tasas de respuesta de Golimumab solo fueron similares a las de otros ensayos previos con anti-TNF y no fueron superiores a las de MTX solo. Sin embargo Golimumab+MTX (grupos 3 y 4 combinados) demostró ser superior a placebo en la variable ACR 20 en la semana 14 vs. placebo, en todos los países excepto en America Latina.

En aquellos pacientes que si habían recibido otros anti-TNF (GO-AFTER), en concreto los pacientes que habían recibido 1 ó 2 fármacos anti-TNF tuvieron mejores tasas de respuesta (ACR20) vs. grupo placebo, no se observaron estas diferencias en los que habían recibido 3 anti-TNF, si bien este grupo era más pequeño. Independientemente de si el anti-TNF recibido era adalimumab o etanercept o infliximab (pero sólo uno de ellos) no se obtuvieron diferencias significativas en la variable ACR20.

En la comparación indirecta realizada tras fracaso a FAME en pacientes con artritis reumatoide, los resultados de eficacia de Golimumab parecen ser similares al resto de fármacos biológicos

En cambio, en pacientes con AR con fracaso previo al menos a un anti-TNF los resultados son inferiores al del resto de fármacos biológicos según comparación indirecta.

Golimumab ha demostrado ser un fármaco eficaz en el tratamiento de la AR, pero no más que otros anti-TNF ni que MTX solo (cuando se compara con Golimumab solo).

Seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron infecciones bacterianas o virales y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Los principales riesgos identificados o potenciales incluyen: infecciones graves incluyendo tuberculosis e infecciones oportunistas, tumores malignos, fallo cardiaco congestivo, hipertensión, trastornos, desmielinizantes, hepatotoxicidad y procesos autoinmunes

En cuanto a la asociación entre la aparición de neoplasias y la administración de Golimumab, con los datos de los que se dispone no es posible determinar si el riesgo de padecer algún tipo de neoplasia es mayor tras el tratamiento con Golimumab que con el resto de anti-TNF.

La experiencia de uso limitada se asocia a una mayor incertidumbre sobre su toxicidad.

Adecuación. La comodidad de la administración una vez al mes lo posiciona en ventaja respecto a otras terapias biológicas.

Coste. El coste de un tratamiento con Golimumab durante el periodo de 1 año cuesta 1.134,16 € más que etanercept si tomamos éste como anti-TNF de referencia.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

La inclusión efectiva de estos fármacos en la Guía de cada hospital está vinculada a las decisiones de la Comisión Asesora Central de terapia biológica en enfermedades reumáticas inflamatorias del Servicio Andaluz de Salud.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servicio de Reumatología.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Simponi®. European Medicines Agency (Revisada 20 Oct 2009). Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/simponi/emea-combined-h992es.pdf> [Consulta 17/02/2010].
2. Ficha técnica de Simponi®. Food and Drugs Administration (Revisada Nov 2009). Disponible en URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125289s006lbl.pdf [Consulta 17/02/2010].
3. Ficha Técnica de Roactemra® (Tozilizumab). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/emea-combined-h955es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
4. Ficha técnica Enbrel® (Etanercept). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/emea-combined-h262es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
5. Ficha técnica Humira® (Adalimumab). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/emea-combined-h481es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
6. Ficha técnica Remicade® (Infliximab). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/emea-combined-h240es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
7. Ficha técnica Mabthera® (Rituximab). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/emea-combined-h165es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
8. Ficha técnica Orencia® (Abatacept). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/emea-combined-h701es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
9. European Public Assessment Report (EPAR) for Simponi®. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Scientific Discussion Simponi®. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/simponi/H-992-en6.pdf>. Consulta [04/04/2010].
10. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun; 68(6): 789-796.
11. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study) a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009 Jul 18; 374:210-21.
12. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsua EC, Strugberg I, Durez P et al. Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor α Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneously Every Four Weeks in Methotrexate-Naive Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Twenty-Four-Week Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Golimumab Before Methotrexate as First-Line Therapy for Early-Onset Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 Aug; 60 (8): 2272-83.
13. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of new drug treatments for rheumatoid arthritis: etanercept and infliximab. The National Institute for Clinical Excellence. www.nice.org. [Consulta Abril de 2010].
14. Balsa A. ¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica? *Reumatol Clin* 2007; 3:38-44.
15. Oldfield V, Plosker GL. Golimumab. En el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. *Biodrugs* 2009; 23 (2):125-135.

16. Prado E, Marcos Rodríguez JA, Márquez Saavedra E, Gil-Navarro MV, Monzón Moreno A, Espinosa Bosch M. Informe de Tocilizumab en artritis reumatoide para la Guía Fármaco terapéutica de Andalucía. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Tocilizumab%20en%20AR.pdf>. Consulta [Abril 2010]
17. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Flox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion proteína, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340(4): 253-9.
18. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA study trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 35-45.
19. Maini R, Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) vs placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACR study Group. *Lancet* 1999; 354(9194): 1932-9.
20. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793-806.
21. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Effects of Abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12): 865-76.
22. Smolen JS, Beaulieu A, Rubber-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E et al. Effect of interleukin-6-receptor inhibition, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 987-97.
23. [Cohen SB](#), [Emery P](#), [Greenwald MW](#), [Dougados M](#), [Furie RA](#), [Genovese MC](#) et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. [Arthritis Rheum](#). 2006 Sep;54(9):2793-806.
24. [Genovese MC](#), [Becker JC](#), [Schiff M](#), [Luggen M](#), [Sherrer Y](#), [Kremer J](#) et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. [N Engl J Med](#). 2005 Sep 15;353(11):1114-23.
25. [Emery P](#), [Keystone E](#), [Tony HP](#), [Cantagrel A](#), [van Vollenhoven R](#), [Sanchez A](#) et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. [Ann Rheum Dis](#). 2008 Nov;67(11):1516-23.
26. Singh JA, Noorbalochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Jan; 20(1). Art, No.:CD008341.
27. McCluggage LK, Scholtz JM. Golimumab: a tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2010; 44(): 135-44.
28. Tornero Molina J et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009. doi: 10.1016/j.reuma.2009.10.006
29. Rosas Gómez de Salazar JC, Ivorra Cortés J, Fernández Sueiro JL. Artritis Reumatoide. Fracaso y retratamiento con anti-TNF en pacientes con AR activa. *Bibliografía comentada. Los Reumatismos*. 2009 (Jul-Ago): 27,28.
30. Strand V, Singh JA. Newer Biological Agents in Rheumatoid Arthritis: Impact on Health-Related Quality of Life and Productivity. *Drugs*. 2010 Jan; 70 (2):121-145.
31. Pappas DA, Bathon JM, Hanicq D, Yasothan U, Kirkpatrick P. Golimumab. *Nature Reviews* 2009; Vol 8: 695-696.
32. [Zidi I](#), [Bouaziz A](#), [Mnif W](#), [Bartegi A](#), [Ben Amor N](#). Golimumab and malignancies: true or false association? *Med Oncol*. Published online 2010 April 7. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/274303362p406405/>. Consulta [06/05/2010]

33. FDA ALERT[8/4/2009]. Disponible en:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals>. Consulta [06/05/2010].
34. Food and Drugs Administration. Simponi Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS), Noviembre 2009: Disponible en URL:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM164980.pdf>. Consulta [06/05/2010].

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 13.12.2010 (fecha de evaluación final)

Decisión adoptada: **C-2.-** El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE (ATE)*** a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Etanercept, infliximab, adalimumab, abatacept, tocilizumab, golimumab y certolizumab pegol son ATE en primera línea biológica de tratamiento de la artritis reumatoide (pacientes resistentes al menos a dos FAME, siendo uno de ellos metotrexato). Éstos y rituximab, son ATE en segunda línea biológica.

Dada la menor experiencia en la práctica clínica con golimumab, su uso estará restringido a pacientes que posean las mismas características que los incluidos en los estudios pivotaes (ver criterios de inclusión y exclusión en el punto 5.2), hasta que un tiempo prudencial de farmacovigilancia (al menos un año tras su comercialización) confirme la ausencia de reacciones adversas no detectadas en la investigación pre-comercial.

La inclusión efectiva en la Guía de cada hospital estará vinculada a las decisiones de la Comisión Asesora Central de terapia biológica en enfermedades reumáticas inflamatorias del Servicio Andaluz de Salud (ver punto 8.2).

* La declaración como ATE no necesariamente implica demostración de equivalencia terapéutica. Se basa en que, en la mayoría de los pacientes, *no hay resultados objetivos de eficacia/seguridad que obliguen a decantarse por un fármaco o por otro en la decisión terapéutica*. Por tanto, es razonable y exigible, para un aprovechamiento adecuado de los recursos públicos, utilizar el que resulte más ventajoso a nivel de gestión económica, sin perjuicio de posibles excepciones justificadas en pacientes concretos.

ANEXO 1

APARTADO 1 del informe modelo base

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, declaran:

Virginia Henares López	Mayo 2010
Josefina González Contreras	Mayo 2010
Rocío Asensi Diez	Mayo 2010
Aranzazu Linares Alarcón	Mayo 2010
Isabel Moya Carmona	Mayo 2010

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

ANEXO 2
APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado:

1. **Estudio GO-AFTER** (estudio fase III, C0524T11): Smolen JS et al. Lancet 2009; 374:210-21.

A-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	No, debería ser en vez de placebo otro fármaco que haya demostrado su eficacia en pacientes con fracaso terapéutico a anti-TNF, como puede ser el cambio a otro anti-TNF.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Si, una mejora en la respuesta ACR del paciente conlleva una clara mejoría de la enfermedad.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Los criterios de mejoría del American College of Rheumatology, son unos criterios ampliamente conocidos y utilizados para evaluar la respuesta terapéutica de los fármacos para la artritis reumatoide.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

2. **Estudio GO-FORWARD** (estudio fase III, C0524T06): Keystone EC et al. Ann Rheum Dis 2009 68: 789-796.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACION
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	No, debería ser en vez de placebo otro fármaco que haya demostrado su eficacia en pacientes con fracaso terapéutico a MTX.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Si, una mejora en la respuesta ACR del paciente conlleva una clara mejoría de la enfermedad.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Los criterios de mejoría del American College of Rheumatology, son unos criterios ampliamente conocidos y utilizados para evaluar la respuesta terapéutica de los fármacos para la artritis reumatoide.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

3. Estudio GO-BEFORE (estudio fase III, C0524T05): Emery P et al. Arthritis Rheum. 2009 Aug; 60(8):2272-83.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACION
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) SI= 1 / NO= 0 (**) SI= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	La práctica habitual en España es empezar tratamiento con un FAME, y en este caso se emplea MTX.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Si, una mejora en la respuesta ACR del paciente conlleva una clara mejoría de la enfermedad.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Los criterios de mejoría del American College of Rheumatology, son unos criterios ampliamente conocidos y utilizados para evaluar la respuesta terapéutica de los fármacos para la artritis reumatoide.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Cambia I	No especifica el número de pacientes en tratamiento con MTX antes del inicio del estudio.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO 3

Escalas de valoración clínica en AR:

Los objetivos de los fármacos modificadores de la enfermedad en la AR deben ser no sólo mejorar los signos y síntomas de esta enfermedad sino prevenir el daño estructural en la articulación y el deterioro funcional. Las escalas de valoración clínica más utilizadas tanto en el desarrollo de los ensayos clínicos de los nuevos fármacos modificadores de la enfermedad, como en la práctica clínica son la Arthritis Response Criteria (ACR), desarrollada por la American College of Rheumatology, y la Disease Activity Score (DAS) desarrollada por la European League Against Rheumatism (EULAR). (13 y 14).

En la **escala ACR** se tienen en cuenta la reducción en los siguientes ítems:

- Número de articulaciones dolorosas.
- Número de articulaciones inflamadas.

Y la reducción en al menos 3 de las siguientes:

- Severidad global de la enfermedad determinada por el observador.
- Severidad global de la enfermedad determinada por el paciente.
- Severidad del dolor determinada por el paciente.
- Puntuación en limitación funcional (cuestionario a responder por el paciente- Health Assessment Questionnaire).
- Respuesta de reactantes de fase aguda: proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular.

La respuesta es definida como ACR20, ACR50, ACR70, donde las cifras indican el porcentaje de mejoría en la escala clínica definida anteriormente (mejoría del 20, 50 y 70%, respectivamente).

La puntuación en la **escala DAS** (Disease Activity Store), de la EULAR, valora la actividad de la enfermedad. El DAS28 se basa en un método simplificado que valora el dolor y la inflamación en 28 articulaciones, la actividad de la enfermedad valorada por el paciente mediante una escala Analógica visual (EVA), y la Velocidad de Sedimentación (VSG) en la analítica del paciente, mediante la siguiente fórmula

$$\text{DAS28} = (0,555 \times \text{raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas de 28 previamente definidas}) + (0,284 \times \text{raíz cuadrada del número de articulaciones inflamadas de 28 definidas}) + (0,7 \ln (\text{VSG})) + (0,0142 \times \text{severidad de la enfermedad determinada por el paciente mediante una EVA})$$

El DAS y su modificación, DAS28, son los índices en que se basan los criterios de mejoría de la EULAR y que clasifican la mejoría en “ausente”, “moderada” y “buena”. Para la clasificación en una de estas categorías no sólo hace falta una mejoría sustancial del DAS, que se define como una mejoría igual o mayor a 1,2 puntos, sino que también es importante el grado de actividad en el que queda el paciente después del tratamiento (alto, moderado o bajo). Con un $\text{DAS28} < 3,2$, se considera que actividad de la enfermedad es baja. Se considera **enfermedad en remisión un $\text{DAS28} < 2,6$** .

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE
TUTOR: Rocío Asensi Díez

Propuestas o alegaciones al borrador público																																																																						
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación							Respuesta																																																														
SANTOS ARMENTEROS GERENTE MEDICO INMUNOLOGIA SCHERING-PLOUGH	<p><u>PROPUESTA 1: VALIDEZ DE LOS RESULTADOS</u></p> <p>A-1 Comparaciones Indirectas: poblaciones La discusión se basa en que “todas las terapias biológicas disponen de ensayos clínicos pivotaes en Fase III de diseño similares y poblaciones comparables”.</p> <p>Sin embargo, en el caso de Golimumab (GLM) las características basales de las poblaciones incluidas en sus estudios reflejan una menor gravedad que las de los pacientes incluidos en los estudios de los fármacos comparadores y además en el estudio GO-AFTER se permiten otros FAMES distintos de MTX, siendo los pacientes de los estudios de golimumab más representativos de la práctica clínica real (<i>Pappas et al. 2009</i>) y por tanto presentando una notablemente mayor validez externa (Tablas 1 y 2).</p>							Efectivamente las características de los pacientes en los ensayos clínicos con golimumab son menos graves que las de los pacientes en otros ensayos clínicos con biológicos.																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tabla 1</th> <th colspan="2">Golimumab (mediana) Go-FORWARD</th> <th colspan="2">Adalimumab (media) ARMADA</th> <th colspan="2">Etanercept (mediana) Weinblatt et al. 1999</th> <th colspan="2">Certolizumab (media) EPAR Cimzia</th> </tr> <tr> <th>Valores basales</th> <th>MTX</th> <th>MTX+ Fármaco</th> <th>MTX</th> <th>MTX+ Fármaco</th> <th>MTX</th> <th>MTX+ Fármaco</th> <th>Estudio 027</th> <th>Estudio 050</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HAQ</td> <td>1,25</td> <td>1,37</td> <td>1,64</td> <td>1,55</td> <td>1,5</td> <td>1,5</td> <td>1,7</td> <td>1,6</td> </tr> <tr> <td>PCR</td> <td>0,8</td> <td>1</td> <td>3,1</td> <td>2,1</td> <td>2,6</td> <td>2,2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Articulaciones rígidas (<i>tender</i>)</td> <td>21</td> <td>26</td> <td>28,7</td> <td>28</td> <td>28</td> <td>28</td> <td>30,7</td> <td>30,2</td> </tr> <tr> <td>Articulaciones inflamadas</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>16,9</td> <td>17,3</td> <td>17</td> <td>20</td> <td>21,5</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Años desde el diagnóstico</td> <td>6,5</td> <td>4,5</td> <td>11,1</td> <td>12,2</td> <td>13*</td> <td>13*</td> <td>6,1</td> <td>6,2</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*media</p>								Tabla 1	Golimumab (mediana) Go-FORWARD		Adalimumab (media) ARMADA		Etanercept (mediana) Weinblatt et al. 1999		Certolizumab (media) EPAR Cimzia		Valores basales	MTX	MTX+ Fármaco	MTX	MTX+ Fármaco	MTX	MTX+ Fármaco	Estudio 027	Estudio 050	HAQ	1,25	1,37	1,64	1,55	1,5	1,5	1,7	1,6	PCR	0,8	1	3,1	2,1	2,6	2,2			Articulaciones rígidas (<i>tender</i>)	21	26	28,7	28	28	28	30,7	30,2	Articulaciones inflamadas	12	13	16,9	17,3	17	20	21,5	21	Años desde el diagnóstico	6,5	4,5	11,1	12,2	13*	13*	6,1
Tabla 1	Golimumab (mediana) Go-FORWARD		Adalimumab (media) ARMADA		Etanercept (mediana) Weinblatt et al. 1999		Certolizumab (media) EPAR Cimzia																																																															
Valores basales	MTX	MTX+ Fármaco	MTX	MTX+ Fármaco	MTX	MTX+ Fármaco	Estudio 027	Estudio 050																																																														
HAQ	1,25	1,37	1,64	1,55	1,5	1,5	1,7	1,6																																																														
PCR	0,8	1	3,1	2,1	2,6	2,2																																																																
Articulaciones rígidas (<i>tender</i>)	21	26	28,7	28	28	28	30,7	30,2																																																														
Articulaciones inflamadas	12	13	16,9	17,3	17	20	21,5	21																																																														
Años desde el diagnóstico	6,5	4,5	11,1	12,2	13*	13*	6,1	6,2																																																														

Valores básales	Golimumab GO-AFTER_2009			Rituximab REFLEX_2006		Abatacept Genovese et al_2005		Tocilizumab RADIATE_2008		
	placebo +DMARs	FÁRMACO +DMARs		placebo +MTX	FÁRMACO +MTX	placebo +DMARs	FÁRMACO +DMARs	placebo +MTX	FÁRMACO +MTX	
		50mg/kg	100mg/kg						8 mg/kg	4 mg/kg
Duración de la enfermedad (años)	9.8 (4.9–17.6)	9.6 (5.6–17.2)	8.7 (5.3–13.2)	11.7 ± 7.7	12.1 ± 8.3	11.4 ± 8.9	12.2 ± 8.5	11.4 ± 9.2	12.6 ± 9.3	11 ± 8.5
Articulaciones rígidas	26 (15–43)	27 (16–42)	26 (15–38)	33 ± 15.6	33.9 ± 15.1	32.8 ± 13.4	31.2 ± 13	30.4 ± 16.8	31.7 ± 15.4	31.3 ± 15.1
Articulaciones inflamadas	14 (9–23)	14 (9–25)	13 (9–19)	22.9 ± 12.7	23.4 ± 11.8	22 ± 10	22.3 ± 10.2	18.9 ± 11.1	18.9 ± 10.9	19.5 ± 10.4
HAQ	1.8 (1.3–2.1)	1.6 (1.1–2)	1.5 (1–2)	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.6	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.6
PCR	10 (3–21)	8 (3–27)	8 (3–23)	11.4 ± 9.2	11.4 ± 9.2	4 ± 3.6	4.6 ± 4	3.7 ± 4.1	2.8 ± 3.7	3.1 ± 3.6
Cambio por falta de eficacia del Anti-TNF previo	18%	34%	34%	90%	92%	mayoría de los pacientes		95%		
MTX (% pacientes)	66%	67%	67%	100%	100%	75%	82%	100%	100%	100%
Corticoides orales	permitido			61%	65%	70%	65%	58%	52%	58%
	mediana (rango intercuartil)			media ± SD		media ± SD		media ± SD		

Tabla 3	ACR 20 en semana 24			
	FÁRMACO+MTX	placebo+ MTX	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Golimumab GO-AFTER_2009	47%	18%	29% (16.6-41%)	3.4 (2.5-5.5)

A.2-“Pacientes con AR con respuesta inadecuada al menos a un fármaco biológico”
- Las principales guías y consensos recomiendan el cambio a otro anti-TNF cuando ha fracasado el primero (Referencia 28 de la guía; Tornero Molina J, et al.2010)-
- GLM es el único fármaco anti-TNF que ha demostrado su eficacia en un EC aleatorizado, controlado y doble ciego en pacientes con AR con fracaso terapéutico previo a un anti-TNF.
- Por tanto, la comparativa con Rituximab, Abatacept y Tocilizumab resulta inadecuada pues no son anti-TNF.
- Además de las diferencias de diseño y población entre los EC comparados (ver tabla 2) los autores del estudio GO-AFTER especificaron los resultados en el grupo de pacientes que tomaban MTX (de manera similar a los ensayos de los demás biológicos), con resultados superponibles a los estudios de otros biológicos. Este análisis presenta la máxima rigurosidad, ya que estaba especificado en el plan de análisis del ensayo clínico, y la población de estudio fue aleatorizada dependiendo de su uso previo de MTX.

Los otros 3 fármacos: Tocilizumab (TCZ), Abatacept (ABT) y Rituximab (RTX) no son específicamente anti-TNF, pero comparten indicación en ficha técnica con Golimumab, por lo que consideramos lícita su comparación indirecta, varía el mecanismo de acción, pero no la indicación. Además muchos artículos de revisión y Guías posicionan a Golimumab como una alternativa a estos fármacos.

Los resultados de eficacia de Go-After son los especificados en la tabla de comparativa indirecta y que vienen en el ensayo clínico publicado en Lancet (ver tabla al final de alegaciones) y que son los que hemos reflejado en este informe. No sabemos muy bien de donde salen los resultados especificados en las alegaciones.

	<p>B- “Aplicabilidad del ensayo a la práctica clínica del hospital” Respecto a la objeción de que el comparador no es el adecuado en ninguno de los ensayos; - Metotrexato (MTX) se considera a nivel internacional como el gold estándar de la primera línea de tratamiento en las artropatías. - La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no exigió, ni solicitó realizar estudios pivotaes “head to head” con otros biológicos para demostrar la eficacia de Simponi -Hasta la fecha, todos medicamentos biológicos comercializados han demostrado su eficacia en los ensayos pivotaes utilizando como comparador un placebo y no otro medicamento biológico. -La revisión de The Cochrane (Referencia:.) valora la calidad de la evidencia de todos los estudios con golimumab como alta y no plantea ninguna objeción al diseño</p>	<p>Según ficha técnica, el golimumab se emplearía en combinación con MTX para pacientes en los que la respuesta a otros FAMES, incluido el MTX haya sido inadecuada. En la práctica clínica habitual cuando un paciente ha fracasado en el tratamiento con MTX se empieza tratamiento con anti-TNF, como etanercept, infliximab o adalimumab, por lo que no consideramos que el estándar adecuado sea placebo, cuando no es la práctica habitual en España, al menos en el ensayo Go-After.</p> <p>Según el documento de consenso de la Sociedad española de Reumatología, antes de utilizar terapia biológica, un paciente con AR ha tenido que recibir tratamiento con al menos un FAME, preferiblemente MTX o leflunomida, en monoterapia o en combinación y a dosis adecuadas. Sólo en casos muy excepcionales se puede considerar la utilización de terapia biológica como tratamiento inicial.</p> <p>Por ello, no consideramos adecuado que el comparador sea placebo cuando actualmente existen alternativas comercializadas eficaces y seguras en el tratamiento de la AR.</p> <p>De hecho en el ensayo Go-Before, en pacientes naive a MTX, si consideramos adecuado el comparador, en tanto que se compara con el tratamiento de inicio según la practica habitual que es MTX por lo que en este caso si que habría que cambiar la frase de la pagina 29 de la tabla de CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLINICO, donde pregunta: ¿Considera adecuado el comparador?, debe decir, en este caso, SI, ya que se trata de pacientes que no han recibido MTX hasta el ensayo clínico o al menos más de 3 dosis semanales de MTX oral para el tratamiento de AR.</p> <p>Solo que como muy bien dice, este ensayo no es aplicable directamente a la práctica clínica habitual en España, puesto que se recomienda empezar con un FAME y no con un fármaco biológico directamente, además, en el ensayo Go-Before Golimumab demuestra ser no inferior a MTX solo.</p> <p>Sin embargo en los ensayos Go-After el comparador no es el adecuado, se debería haber incluido un</p>
--	--	--

	<p>C “Relevancia clínica de los resultados”</p> <ul style="list-style-type: none"> -El estudio GO-BEFORE no es aplicable a la práctica clínica habitual actualmente en nuestro país ya que los pacientes deben presentar no respuesta a MTX antes de iniciar tratamiento con biológicos - La redacción de la página 11 respecto al estudio GO-FORWARD es confuso e induce a error. Los autores en el artículo argumentan que la alta tasa de respuesta a MTX podría ser debido a la menor severidad de su enfermedad, menor tiempo de duración y control parcial con MTX solo (pacientes con más de 1 año de MTX), lo que sugiere que en general los pacientes están siendo tratados antes con ANTI-TNF en el transcurso de su enfermedad. - El endpoint principal del estudio GO-FORWARD se definió como ACR-20 medido en semana 14, previamente al rescate en semana 16 de los pacientes no respondedores de ambos grupos (<i>early escape</i>). Por otra parte, los resultados en semana 24 son igualmente validos, ya que a los pacientes que abandonan el tratamiento en cualquiera de los grupos se les considera como no-respondedores en semana 24 (Keystone 2009, tabla 2), (LOCF); los análisis se realizan por intención de tratar (ITT), partiendo de las poblaciones inicialmente aleatorizadas. <p>D. CONCLUSIONES</p> <p>(8.1 “Resumen de los aspectos más significativos y propuestas”, Apartado de eficacia.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La indicación por Ficha Técnica de GLM es en combinación con MTX y el estudio GO-FORWARD demuestra que este grupo es superior a MTX solo, por tanto el 1er párrafo podría inducir a error al resaltar “las tasas de respuesta de Golimumab solo fueron similares a las de otros ensayos previos con anti-TNF y no fueron superiores a las de MTX solo” - En el 3er párrafo se indica que “<i>los resultados son inferiores al del resto de fármacos biológicos</i>”. El análisis de los resultados del estudio GO-AFTER en pacientes con MTX (análogos a los EC de otros biológicos) da lugar a valores de NNT con IC95% superponibles a los de otros biológicos no anti-TNF. Adicionalmente, ningún otro anti-TNF ha demostrado en un ensayo clínico ser eficaz tras fracaso a terapia previa con anti-TNF. - GLM, al igual que TODOS los fármacos biológicos en AR, está indicado en combinación con MTX (o GLM en monoterapia sólo si existe intolerancia a MTX), por lo cual creemos que el 4º párrafo “Golimumab ha demostrado ser un fármaco eficaz en el tratamiento de la AR, pero no más que otros anti-TNF ni que MTX solo (cuando se compara con Golimumab solo)” puede inducir a error si se entiende que la indicación de GLM es en monoterapia. Además ningún anti-TNF ha demostrado superioridad de eficacia en monoterapia frente a MTX . 	<p>brazo comparador con un anti-TNF no utilizado con anterioridad, ya que se ha demostrado en diversos estudios la eficacia del cambio de anti-TNF cuando ha fracasado el anterior y por ello es la practica habitual y lo que recomiendan las principales guías y consensos.</p> <p>Respecto al ensayo Go-Forward, lo que los autores reflejan en la discusión del ensayo es que aquellos pacientes que se incluyeron en el ensayo que habían recibido MTX durante menos tiempo, podían no haber alcanzado el beneficio máximo de MTX antes de entrar en el ensayo y al entrar en el ensayo continuaron mejorando lo que podía haber contribuido a “inflar” el numero de pacientes respondedores (ACR 20) en el grupo 1. Es una hipótesis de los autores para intentar justificar el gran número de pacientes respondedores del grupo 1 y que obviamente no se esperaban.</p> <p>A continuación continúan argumentando que aunque las tasas de respuesta de golimumab solo (grupo 2) son adecuadas y clínicamente relevantes, son similares a las obtenidas con otros anti-TNF solos y no son estadísticamente significativas vs. MTX solo en este grupo de población.</p> <p>En el ensayo Go-After, ya se ha reseñado al comienzo que los resultados de la variable ACR 20 sem 24 de Golimumab 50 mg vs placebo son los indicados en este informe de evaluación y sacados del artículo original, que evidentemente son inferiores a los otros fármacos comparados aunque no sean anti-TNF, con NNT que no son superponibles. Aunque no compartan mecanismo de acción, creemos que es lícita la comparación al compartir indicación en ficha técnica.</p> <p>Lo que nos limitamos a decir en el informe es que golimumab solo no es superior a MTX solo, se demuestra en los ensayos Go-Before y Go-Forward ya que hay brazos de tratamiento en ambos ensayos con Golimumab solo. De hecho en Go-Before se realiza un análisis de no-inferioridad y eso hay que</p>
--	---	--

		<p>reseñarlo en el informe. El fármaco no solo ha demostrado ser no inferior a MTX solo, sino que su eficacia es comparable a la de otros anti-TNF.</p>
<p>SANTOS ARMENTEROS GERENTE MEDICO INMUNOLOGIA SCHERING- PLOUGH</p>	<p><u>Propuesta 2.</u> <u>A- Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones</u></p> <p>En la revisión realizada con la Cochrane Collaboration de SIMPONI (Singh et al), la limitación identificada (pág. 16) y resuelta tras contactar los autores de la guía con los del artículo con los resultados del estudio, hacía referencia al manejo de los datos perdidos en el estudio, pero no al tipo de análisis realizado (ITT), como se recoge en el borrador de la guía.</p> <p>En cuanto a la evaluación de la revisión de la Cochrane Collaboration de las implicaciones para la práctica de los resultados de la revisión, lo recogido en el borrador (golimumab como alternativa en pacientes tratados previamente con algún anti-TNF) no recoge la integridad de la conclusión de los autores de la revisión, que indicaron (pág 23) que <i>"el perfil de eficacia y seguridad de golimumab en combinación con metotrexato en pacientes que han fracasado FAMEs tradicionales, anti-TNFs o pacientes naïve a FAMEs, implica que ésta es una nueva opción disponible para los pacientes con AR con enfermedad activa a pesar de recibir los tratamientos actualmente disponibles"</i>. Adicionalmente, los autores de la revisión añadieron que (pag. 24) <i>"Golimumab provee de una alternativa a aquellos pacientes que deseen inyecciones menos frecuentes y/o a aquellos que no han conseguido un buen control de su AR con metotrexato o con otros anti-TNFs biológicos"</i>. Por tanto, lo recogido en borrador de guía no refleja en su integridad la conclusión de la revisión de la Cochrane Collaboration, y podría dar lugar a una interpretación incorrecta de la misma.</p> <p>En cuanto a la alusión en la misma a la necesidad de datos comparativos directos, si bien señala la necesidad de dichos estudios (pag. 24), igualmente la revisión aclara (pag. 22) que <i>"en ausencia de estudios comparativos directos, la evidencia disponible indica que golimumab parece tener una eficacia similar a la de otros biológicos actualmente utilizados en el tratamiento de la AR"</i>.</p> <p><u>B- "Evaluación de fuentes secundarias"</u></p> <p>Proponemos añadir la revisión de <i>Pappas et al. 2009 Nature Reviews Drug Discovery Sept 2009; 8: 695-696</i>, ya que aporta adicionalmente una valoración comparativa de las poblaciones de los distintos estudios pivotaes de los anti-TNFs, concluyendo que existen diferencias de severidad de los pacientes incluidos (siendo menor la de los pacientes en los estudios de golimumab), y por ello su mayor representatividad de la población de práctica clínica.</p> <p>En cuanto a la referencia a golimumab en la actualización del documento de consenso de la SER, la mención a golimumab no hace referencia a su posicionamiento como alternativa en pacientes con un fracaso previo a un biológico, sino que se limita a comentar los datos existentes de golimumab en este perfil de pacientes, al ser el primer anti-TNF que dispone de tal evidencia. Así, no es siquiera mencionado en la revisión de agentes disponibles (pág. 25-28), ni en las alternativas de tratamiento en pacientes tras fracaso a FAMEs (pág 29), al no estar comercializado en el momento de redacción de dicha guía. La referencia a este documento contenida en el borrador de la guía podría dar lugar a una interpretación incorrecta de lo enunciado por sus los autores.</p> <p>En cuanto a la existencia de datos sobre sus efectos sobre la calidad del vida del paciente, éstos han sido recientemente comunicados en: <i>Genovese et al. El tratamiento con Golimumab mejora significativamente la función física, la calidad de vida relacionada con la salud y la fatiga en pacientes con artritis reumatoide activa a pesar de recibir metotrexato: resultados del estudio GO-FORWARD. Reumatología Clínica, mayo 2010 abstract 41</i></p>	<p>Según el documento de consenso de la SER (Tornero J et al:Reumatol Clin 2010; 6(1): 23-36) y cito textualmente (pag 30): <i>"Recientemente se han publicado los datos con otro anti-TNF: Golimumab aún no comercializado que ha demostrado una eficacia similar a la de otros agentes Abatacept, rituximab y tocilizumab. No obstante con la experiencia que se esta adquiriendo con los agentes biológicos y el resultado de otros estudios confirman que cualquier alternativa terapéutica que se tome en pacientes con fracaso previo de un biológico puede resultar eficaz"</i>.</p> <p>También destaco que en este documento de consenso dice y cito textualmente (pag 30) que <i>"pacientes en tratamiento con anti-TNF y MTX que no consiguen respuesta terapéutica pueden cambiar a otro anti-TNF independientemente de que se trate de un anticuerpo monoclonal o receptor soluble. Numerosos estudios observacionales han demostrado repetidamente que conseguir una respuesta terapéutica con otro anti-TNF es muy improbable"</i>.</p> <p><i>"Por lo que también recomiendan cambiar de diana terapéutica y utilizar rituximab, abatacept o tocilizumab"</i>.</p> <p>Añadimos el estudio Storage S et al. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med 2010. Mar; 25(1): 1-17. Posiciona al Golimumab como una alternativa con distinto mecanismo de acción al abatacept y tocilizumab para pacientes con fracaso a MTX o a un anti-TNF.</p> <p>Añadimos la revisión de Pappas et al. 2009 al informe. Las características de los pacientes en los ensayos clínicos con golimumab son menos graves que las de los pacientes en otros ensayos clínicos con biológicos, por lo que los pacientes son más representativos con la población real. Concluye que</p>

	<p><u>Propuesta 3.ÁREA ECONÓMICA</u></p> <p>En el apartado 7.1 del borrador de evaluación, se describe la posología de golimumab como 50mg c/4 semanas. Este dato no corresponde con lo recogido en el apartado 4.3 del propio borrador (apartado de Posología), en que se describe como de 50 mg/mes, (el mismo día de cada mes), que corresponde a lo recogido en su ficha técnica aprobada. Así, el tratamiento anual conlleva el uso de 12 unidades de golimumab, que unido al precio aprobado por la CIP de 25 de Mayo de 2010 supone un coste anual de 13.940,16€ (PVL+IVA)</p> <p>Por otra parte, en el propio apartado 7.1 se valora el precio unitario (valorado a PVL+IVA) de adalimumab en 524,65€. Sin embargo, su precio a PVL+IVA es de 534,71, tal y como se estima en base a con la referencia recogida en la base de datos BOT Plus del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Aplicando este precio, se estima su coste de tratamiento anual en 13.902,46€, en lugar de los 13.641€ recogidos en dicha tabla.</p>	<p>al no haber claras diferencias en eficacia y seguridad de Golimumab vs. resto de anti-TNF, la elección de uno u otro deberá estar guiada por el coste, la adecuación y el pagador.</p> <p>Respecto al precio de adalimumab, hemos realizado la evaluación económica respecto al precio de obtención del medicamento en nuestro Hospital y basándonos también en la evaluación económica del informe de tocilizumab realizada por profesionales que trabajan en otros hospitales del SAS, y que reflejaban ese mismo precio, por lo que nos pareció razonable indicar ese precio y no el que aparece recogido en la base de datos BOT Plus del colegio oficial de farmacéuticos, donde a veces los PVL no coinciden con los precios reales de adquisición del fármaco en los Hospitales del SSPA, que al fin y al cabo es donde se van a dispensar. De hecho el PVL de Adalimumab a fecha Junio 2010 es de 485,3 € por lo que el precio por tratamiento bajaría aún más.</p> <p>El precio de una pluma de Golimumab 50 mg facilitado a 14/06/2010 por Schering-Plough vía telefónica (que lo exportaría desde Alemania) es de 1200 € +4% IVA, es decir, 1248 €. Ver evaluación económica reflejada en el informe.</p> <p>Se ha corregido la posología a una vez al mes.</p>
--	--	---

Tabla de resultados del ensayo Go-After tomada de Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study) a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009 Jul 18; 374:210-21.

	Placebo (n=155)			50 mg golimumab (n=153)			100 mg golimumab (n=153)			Combined golimumab groups (n=306)		
	Patients (%)	Odds ratio (95% CI)	p value	Patients (%)	Odds ratio (95% CI)	p value	Patients (%)	Odds ratio (95% CI)	p value			
Week 14												
ACR20*	28 (18%)	54 (35%)	2.5 (1.5-4.2)	0.0006	58 (38%)	2.8 (1.6-4.7)	0.0001	112 (37%)	2.6 (1.6-4.2)	<0.0001		
ACR50	10 (6%)	25 (16%)	2.8 (1.3-6.1)	0.0062	31 (20%)	3.7 (1.7-7.8)	0.0003	56 (18%)	3.2 (1.6-6.6)	0.0005		
ACR70	3 (2%)	16 (10%)	5.9 (1.7-20.7)	0.0018	14 (9%)	5.1 (1.4-18.1)	0.0050	30 (10%)	5.5 (1.7-18.3)	0.0017		
DAS28 remission (<2.6)	1 (1%)	13 (8%)	14.3 (1.8-110.7)	0.0009	19 (12%)	21.8 (2.9-165.3)	<0.0001	32 (10%)	18.0 (2.4-132.9)	0.0001		
DAS28 score \geq 5.1†	53 (39%)	40 (28%)	0.6 (0.4-1.0)	0.0529	33 (23%)	0.5 (0.3-0.8)	0.0036	73 (25%)	0.5 (0.3-0.8)	0.0045		
DAS28 score 3.2-5.1†	63 (46%)	71 (49%)	1.1 (0.7-1.8)	0.5778	63 (43%)	0.9 (0.6-1.4)	0.6316	134 (46%)	1.0 (0.7-1.5)	0.9658		
DAS28 score <3.2‡	21 (15%)	33 (23%)	1.6 (0.9-3.0)	0.1086	50 (34%)	2.9 (1.6-5.1)	0.0003	83 (29%)	2.2 (1.3-3.8)	0.0033		
DAS28 (EULAR) response	42 (27%)	75 (49%)	2.6 (1.6-4.2)	0.0001	50 (34%)	3.8 (2.4-6.2)	<0.0001	165 (54%)	3.1 (2.1-4.8)	<0.0001		
Week 24												
ACR20	26 (17%)	52 (34%)	2.6 (1.5-4.4)	0.0005	67 (44%)	3.9 (2.3-6.6)	<0.0001	119 (39%)	3.2 (2.0-5.1)	<0.0001		
ACR50	8 (5%)	28 (18%)	4.1 (1.8-9.4)	0.0003	31 (20%)	4.7 (2.1-10.5)	0.0001	59 (19%)	4.4 (2.0-9.4)	<0.0001		
ACR70	5 (3%)	18 (12%)	4.0 (1.4-11.1)	0.0041	16 (10%)	3.5 (1.2-9.8)	0.0107	34 (11%)	3.8 (1.4-9.8)	0.0037		
DAS28 remission (<2.6)	4 (3%)	16 (10%)	4.4 (1.4-13.5)	0.0049	24 (16%)	7.0 (2.4-20.8)	0.0001	40 (13%)	5.7 (2.0-16.2)	0.0003		
DAS28 score \geq 5.1‡	64 (49%)	41 (30%)	0.4 (0.3-0.7)	0.0019	22 (16%)	0.2 (0.1-0.4)	<0.0001	63 (23%)	0.3 (0.2-0.5)	<0.0001		
DAS28 score 3.2-5.1‡	49 (37%)	53 (39%)	1.1 (0.7-1.8)	0.7924	65 (47%)	1.5 (0.9-2.4)	0.1083	118 (43%)	1.3 (0.8-1.9)	0.2794		
DAS28 score <3.2‡	18 (14%)	42 (31%)	2.8 (1.5-5.2)	0.0010	51 (37%)	3.7 (2.0-6.7)	<0.0001	93 (34%)	3.2 (1.8-5.6)	<0.0001		
DAS28 (EULAR) response	38 (25%)	71 (46%)	2.7 (1.6-4.3)	0.0001	93 (61%)	4.8 (2.9-7.8)	<0.0001	164 (54%)	3.6 (2.3-5.5)	<0.0001		

p values compare golimumab with placebo, and are stratified by baseline methotrexate use. ACR20, ACR50, and ACR70=20%, 50%, and 70% improvement, respectively, in American College of Rheumatology criteria for assessment of rheumatoid arthritis. DAS28=disease activity score based on assessments of 28 swollen and 28 tender joints. EULAR=European League Against Rheumatism. * Primary endpoint; all other data are secondary endpoints. †Data supplied for 137, 144, 146, and 290 patients in the placebo, 50 mg golimumab, 100 mg golimumab, and combined golimumab groups, respectively. ‡Data supplied for 131, 136, 138, and 274 patients in the placebo, 50 mg golimumab, 100 mg golimumab, and combined golimumab groups, respectively.

Table 3: Clinical response to treatment