GOLIMUMAB
Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 15/09/2011

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Golimumab
Indicación clínica solicitada: Artritis Reumatoide
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez
Tipo de informe: Actualizado. Basado en el informe de Henares V, González J, Asensi R, Linares A, Moya I Golimumab en artritis reumatoide para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2010[1] **de los autores:** Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.
Declaración Conflicto de Intereses

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Reumatología
Justificación de la solicitud:
- Anticuerpo monoclonal totalmente humano. Único con pauta posológica mensual por vía subcutánea
- Indicado en Artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (AP)
- Único anti-TNF que ha demostrado su eficacia en pacientes con AR que han fallado a un tratamiento previo con otros anti-TNF.
- Es el biológico que menos reacciones alérgicas en el lugar de inyección ha producido.
- En las tres indicaciones, los pacientes han demostrado mejorías de la anemia, el cansancio (AR), los trastornos del sueño (EA), la recuperación física normal y la productividad.
- Mejora los nuevos criterios de valoración en AR (marcadores y episodios cardiovasculares), signos y síntomas de la AP (afectación de piel y uñas, dactilitis y entesitis) y de la EA (entesitis).

Fecha recepción de la solicitud:21/07/2010
Petición a título: Consenso

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

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Simponi 50 mg pluma precargada	1	664240		1.117 €

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

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 linfotoxina humana.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA:
- Artritis reumatoide: en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide moderada o grave en adultos cuando la respuesta a fármacos antiartríticos modificadores de la enfermedad FAMEs (incluyendo metotrexato) no ha sido adecuada.
- Artritis psoriásica**:** indicado sólo o en combinación con metrotrexato para el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la terapia con FAMEs no ha sido adecuada.
- Espondilitis anquilosante: tratamiento de espondilitis anquilosante activa y grave en adultos que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.
(19 Noviembre/09).
FDA:
En combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave.
Artritis psoriásica activa en adultos, solo o en combinación con metotrexato
Espondilitis anquilosante activa en adultos
(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. En AR 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 ± 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 aminoácidos.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

CARACTERISTICAS COMPARADAS CON OTROS MEDICAMENTOS SIMILARES								
Nombre	**Certolizumab**	**Golimumab**	**Adalimumab**	**Infliximab**	**Tocilizumab**	**Etanercept**	**Rituximab**	**Abatacept**
Presenta-ción	CZP®200 mg solución inyectable	Pluma precargada 50 mg	Pluma precargada 40mg	Vial 100mg	Vial 80-200mg	Jeringa 25-50mg	Vial 500mg	Vial 250mg
Posología	400 mg (2 inyecciones de 200 mg, cada una en un día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200mg cada 2 semanas	50mg sc c/4 semanas	40 mg sc c/2 semanas	3 mg/Kg iv semanas 0, 2 y 6, luego c/8 semanas	8 mg/Kg iv (pero no menos de 480mg) c/4 semanas	25 mg sc/2 veces semana ó 50 mg sc/semana	1000 mg iv días 1 y 15	10 mg/Kg: <60Kg → 500 mg 60-100Kg → 750 mg >100Kg → 1000 mg Semana 0, 2 y 4, luego c/4 semanas
Características diferenciales	Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante Anti-TNF Indicado en **AR** tras fracaso a FAME Permite monoterapia Autoadminis-trado sc.	Anticuerpo monoclonal humano anti-TNF Indicado en: **AR** tras fracaso a FAME Permite no tto previo MTX **AP** permite monoterapia **EA** Autoadminis-trado sc	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-TNF. Indicado en: **AR** tras fracaso a FAME Permite no tto previo MTX **AP** permite monoterapia **EC, EA, CU PS** Autoadminis-trado sc.	Anticuerpo monoclonal quimérico (murinohuman o) anti-TNF. Indicado en AR tras fracaso a FAME. Permite no tto previo MTX **AP** permite monoterapia **EC, EA, ARJ, PS** Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti- IL-6. Indicado en **AR** tras fracaso a FAME o anti-TNF. Permite monoterapia Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.	Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+ receptor p75 del TNF). Indicado en **AR** tras fracaso a FAME. Permite monoterapia **AP, EA, ARJ, PS** Autoadminis-trado sc.	Anticuerpo monoclonal quimérico (murinohuman o) anti-CD20. Indicado en **AR** tras fracaso a anti-TNF. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.	Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+ dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico). Indicado en **AR** tras fracaso a FAME o anti-TNF. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.

EC: Enf Chron, CU: Colitis ulcerosa, ARJ: Artritis reumatoide juvenil, PS: Psoriasis

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 **The GO-FORWARD Study**[2]. , **GO-AFTER study**[3] **y GO-BEFORE**[4]

- Para **artritis psoriásica** se dispone del ensayo clínico en fase III doble-ciego, randomizado frente placebo (**GO-REVEAL).**

- Para **espondilitis anquilosante** se dispone del ensayo clínico en fase III doble-ciego, randomizado frente placebo (**GO-RAISE).**
Son analizados tanto en el informe EPAR (9) de la EMEA como en el informe CDER de la FDA:

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).

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-ciego, 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 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 la 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**

Resultado principal						***GLM 50mg +MTX***	***GLM 100mg + MTX***	*GRUPO COMB*	***GLM 50mg +MTX***	***GLM 100mg + MTX***	*GRUP COMB*	***GLM 50mg +MTX***	***GLM 100mg + MTX***	*GRUP COMB*
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						***GLM 50mg +MTX***	***GLM 100mg + MTX***	*GRUPO COMB*	***GLM 50mg +MTX***	***GLM 100mg + MTX***	*GRUP COMB*	***GLM 50mg +MTX***	***GLM 100mg + MTX***	*GRUP COMB*
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. 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 1º 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 cardiaca congestiva, enfermedad renal, hepática, hematológica, gastrointestinal, endocrina, pulmonar, cardiaca, 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 ≥20% en los criterios de la ACR

Variable evaluada	**PLACEBO N (155) N (%)**	**GOLIMUMAB 50mg N (153) N (%)**	**GOLIMUMAB 100mg N (153) N (%)**	**RAR (IC95%)**		**NNT (IC 95%)**		**p**	
				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 N (155) N (%)**	**GOLIMUMAB 50mg N (153) N (%)**	**GOLIMUMAB 100mg N (153) N (%)**	**RAR (IC95%)**		**NNT (IC 95%)**		**p**	
ACR 20 sem 24	26 (17)	52 (34)	67 (44)	**GLM 50mg** 17.2 % (7.7--26.7)	**GLM 100mg** 27% (17-37)	**GLM 50mg** 6 (4-13)	**GLM 100mg** 4 (3-6)	**GLM 50mg** 0.0005	**GLM 100mg** <0.0001
ACR 50 sem 14	10 (6)	25 (16)	31 (20)	**GLM 50mg** 9.9 % (2.9-16.9)	**GLM 100mg** 13.8% (6.4-21.3)	**GLM 50mg** 10 (6-34)	**GLM 100mg** 7 (5-16)	**GLM 50mg** 0.0062	**GLM 100mg** 0.0003
ACR 50 sem 24	8 (5)	28 (18)	31 (20)	**GLM 50mg** 13.1 % (6.1--20.1)	**GLM 100mg** 15.1% (1.8-22.4)	**GLM 50mg** 8 (5-16)	**GLM 100mg** 7 (4-13)	**GLM 50mg** 0.0003	**GLM 100mg** 0.0001
ACR 70 sem 14	3(2%)	16(10%)	14(9%)	**GLM 50mg** 8.5 % (2.7-14.4)	**GLM 100mg** 7.2% (1.6-12.8)	**GLM 50mg** 12 (7-31)	**GLM 100mg** 14 (8-45)	**GLM 50mg** 0.0018	**GLM 100mg** 0.005
ACR 70 sem 24	5 (3)	18 (12)	16 (10)	**GLM 50mg** 8.5% (3.2-13.8)	**GLM 100mg** 7.2% (2.2-12.3)	**GLM 50mg** 12 (7-37)	**GLM 100mg** 14 (8-63)	**GLM 50mg** 0.0041	**GLM 100mg** 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.Estudio GO-FORWARD.

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 ≥ 15 mg semanales pero ≤ 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 ≥ 1,5 mg/dl (valor normal: 0-0,6 mg/dl), VSG ≥ 28 mm/h, rigidez matutina al menos durante 30 minutos, erosión ósea determinada por rayos x y/o resonancia magnética, resultados positivos de anticuerpo antipéptido 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 ≤ 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 (%)***	***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 100 mg + MTX***
Resultado principal													
- ACR20	*44 (33,1)*	*59 (44,4)*	*49 (55,1)*	*50 (56.2)*	*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 100 mg + MTX***
ACR50	*13 (9,8)*	*27 (20,3)*	*31 (34,8)*	*26 (29,2)*	*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*
ACR70	*5 (3,8)*	*10 (7,5)*	*12 (13,5)*	*8(9)*	*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** **Reducción de HAQ-DI de 0.25 o más (% pac)**	*-0,13* *(-0,38 a 0,13)* *38.6%*	*-0,13* *(-0,63 a 0,25)* *45.3%*	*-0,38* *(-0,75- a -0,13)* *68.2%*	*-0,50* *(-0,75 a -0,13)* *72.1%*	-			-			***GLM 100mg + PLA*** *0.240* *0.276*	***GLM 50mg +MTX*** *<0.001* *<0.001*	***GLM 100 mg + MTX*** *<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 100 mg + MTX***
ACR20	*37(27,8)*	*47(35,3)*	*53(59,6)*	*53(59,6)*	*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*
ACR50	*18(13,5)*	*26(19,5)*	*33 (37,1)*	*29 (32,6)*	*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*
ACR70	*7 (5,3)*	*15 (11,3)*	*18(20,2)*	*13 (14,6)*	*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*

EC de Golimumab en artritis psoriásica (AP)

La eficacia y seguridad de golimumab en AP fue evaluada en 1 ensayo clínico en fase III doble-ciego, randomizado frente placebo **(GO-REVEAL).**

Tabla 4 Estudio GO-REVEAL.				
Breve descripción: Estudio que evalúa la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes AP. -**Nº de pacientes**: 405 pacientes. -**Diseño**: Ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo de 24 semanas. -**Tratamiento grupos activos:** **Grupo 1:** placebo + FAMEs o AINES c/ 4 semanas **Grupo 2**: GOLIMUMAB 50 mg + FAMEs o AINES c/4 semanas **Grupo 3:** GOLIMUMAB 100 mg + FAMEs o AINES c/4 semanas -**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos diagnosticado de AP mínimo tres meses antes de la administración de golimumab, Sin tuberculosis o con tuberculosis en tratamiento, con fracaso de tratamiento convencional. -**Criterios de exclusión:** pacientes con tratamiento previo de anti-TNF, rituximab, natalizumab, o agentes citotóxicos. **-Tipo de análisis:** ITT y post-hoc por intención de tratar.				
Variable principal: ASAS en semana 14 y 24 semanaas→ proporción de pacientes con mejora ≥20% y 40% en los criterios.				
Variable evaluada en el estudio	placebo + FAMEs o AINES **N(113)** **N(%)**	GOLIMUMAB 100 mg + FAMEs o AINES **N (146)** **N (%)**	GOLIMUMAB 50 mg + FAMEs o AINES **N (146)** **N (%)**	**p**
*ACR*20* *14 sem*	*(9%)*	*(45%)*	*(51%)*	*P< 0,001*
*ACR*20* *24 sem*	*(12%)*	*(61%)*	*(52%)*	*P< 0,001*

EC de Golimumab en espondilitis anquilosante (EA)

La eficacia y seguridad de golimumab en **EA** fue evaluada en 1 ensayo clínico en fase III doble-ciego, randomizado frente placebo en pacientes con EA **(GO-RAISE).**

Tabla 1 Estudio GO-RAISE.
Breve descripción: Estudio que evalúa la eficacia y seguridad de golimumab en pacientes EA. -**Nº de pacientes**: 356 pacientes.

-**Diseño**: Ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo de 24 semanas.
-**Tratamiento grupos activos:**
Grupo 1: golimumab (GLM) 100 mg + FAMEs o AINES c/4 semanas
Grupo 2: golimumab 50 mg + FAMEs o AINES c/4 semanas
Grupo 3: Placebo + FAMEs o AINES / 4 semanas
-**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos diagnosticado de EA mínimo tres meses antes de la administración de golimumab, con BASDAI ≥ 4, VAS ≥ 4 e inadecuada respuesta a AINES y antirreumáticos previos. Sin tuberculosis o con tuberculosis en tratamiento, resultado normal en radiografía, y con fallo al tratamiento convencional.
-**Criterios de exclusión:** pacientes con anquilosos completa de la columna vertebral, u otras alteraciones reumáticas, infecciones graves 2 meses antes del inicio, , tuberculosis activa, latente o con pruebas positivas a la tuberculina o con reciente contacto con persona con tuberculosis activa, infección oportunista en los 6 meses de screening, hepatitis, VIH, trasplante, esclerosis múltiple ICC.
-Tipo de análisis: ITT y post-hoc por intención de tratar.

Variable principal: ASAS en semana 14 y 24 semanaas→ proporción de pacientes con mejora ≥20% y 40% en los criterios.				
Variable evaluada en el estudio	Placebo + FAMEs o AINES **N(78)** **N(%)**	GOLIMUMAB 100 mg + FAMEs o AINES **N (140)** **N (%)**	GOLIMUMAB 50 mg + FAMEs o AINES **N (138)** **N (%)**	**p**
*ASAS*20 14 sem*	*(21,85%)*	*(60%)*	*(59,4%)*	*P< 0,001*
ASAS40 24 sem	*(15,4%)*	*(54,3%)*	*(43,5%)*	*P< 0,001*

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 pivotales 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.

Al no existir comparaciones directas entre las distintas terapias biológicas empleadas en el tratamiento de la EA y de la APS se realiza comparación indirecta ajustada entre anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab) basándonos únicamente en los EECC pivotales:

Espondilitis anquilosante

Ensayos comparados con placebo:
• Van der Heijde D et al. Efficacy and safety of **infliximab** in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005 Feb; 52(2): 582-91.
• Van der Heijde D et al. Efficacy and safety of **adalimumab** in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 07 2006; 54 (7): 2136-46.
• J.C. Davis et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (**etanercept**) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2003 Nov;48(11):3230-6.
• R. D. Inman et al. Efficacy and safety of **golimumab** in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2008 Nov; 58(11): 3402-12.

	Control	**Fármaco**	***RAR (IC95%)***	***NNT (IC 95%)***
Infliximab (24 semanas)..	n=78 15 (19,2 %)	n=201123 (61,2%) p < 0.001	42% (30,9 a 53)	3 (2 a 4)
Adalimumab. (12 semanas).	n=107 22 (20,6 %)	n=208 121 (58,2 %) p < 0.001	37,6% (27,4 a 47,8)	3 (3 a 4)
Etanercept. (12 semanas).	n=139 39 (28,1 %)	n=138 82 (59,4 %) p < 0.001	31,4% (20,3 a 42,4)	4 (4 a 5)
Golimumab 50 mg (14 semanas).	n=78 17 (21,8%)	n=138 82 (59,4%) p < 0.001	37,6% (25,3 a 49,9)	3 (3 a 4)

Comparación indirecta ajustada.
Asumiendo que los estudios se realizan con criterios de inclusión similares:

Fármaco evaluado	***Comparador***	***RAR IC 95%***	***Favorable***	***P***
Golimumab	Infliximab	-4.4% (-21 a +12)	infliximab	Ns
Golimumab	Etanercept	6.2 (-10 a +23)	Golimumab	Ns
Golimumab	Adalimumab	0 (-16 a +16)	=	Ns

Artritis psoriasica

Ensayos comparados con placebo:
• Mease PJ, et al. **Etanercept** treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthritis Rheum 2004, 50:2264–2272.
• Antoni C, et al.; IMPACT 2 Trial Investigators: **Infliximab** improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis 2005, 64:1150–1157.
• Mease P, et al. **Adalimumab** in the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of ADEPT. Arthritis Rheum 2005, 52:3279–3289.
• A. Kavanaugh et al. **Golimumab**, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2009 Apr;60(4):976-86. (C0524T08)

	Control	**Fármaco**	***RAR (IC95%)***	***NNT (IC 95%)***
Infliximab (24 semanas)..	n=78 15 (19,2 %)	n=201123 (61,2%) p < 0.001	42% (30,9 a 53)	3 (2 a 4)
Adalimumab. (12 semanas).	n=107 22 (20,6 %)	n=208 121 (58,2 %) p < 0.001	37,6% (27,4 a 47,8)	3 (3 a 4)
Etanercept. (12 semanas).	n=139 39 (28,1 %)	n=138 82 (59,4 %) p < 0.001	31,4% (20,3 a 42,4)	4 (4 a 5)

Golimumab 50 mg (14 semanas).	n=78 17 (21,8%)	n=138 82 (59,4%) p < 0.001	37,6% (25,3 a 49,9)	3 (3 a 4)

Comparación indirecta ajustada. *Asumiendo que los estudios se realizan con criterios de inclusión similares:*				
Fármaco evaluado	***Comparador***	***RAR IC 95%***	***Favorable***	***P***
Golimumab	Infliximab	-5.2 (-20.2 a 9.8)	infliximab	Ns
Golimumab	Etanercept	-2.2 (17.4 a 13.0)	Etanercept	Ns
Golimumab	Adalimumab	-1.6 (-15 a 12.0)	Adalimumab	Ns

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 pivotales publicados puede considerarse adecuada. 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).

-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 (limite 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 cápsulas de placebo de MTX, en vez de cápsulas 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 sólo 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 nos los recibían.

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.

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[5] sobre el uso de golimumab en artritis reumatoide, en la que se analizan estos ensayos clínicos:

- Fueron incluidos cuatro ensayos clínicos randomizados con 1231 pacientes tratados con golimumab y 483 pacientes tratados con placebo.

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

- *Ann Pharmacother.*[6]:El objetivo es repasar los datos farmacológicos, farmacocinéticos, de eficacia y seguridad del golimumab, un anticuerpo monoclonal contra el TNF alfa. El autor concluye que con 4 anticuerpos monoclonales del TNF 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 TNF 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.
- *Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España*[7], 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
- *Rosas Gómez de Salazar et al*[8] 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.
- *Drugs*[9]:. 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.
- *Nature Reviews*[10]: 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.
- *Salliot et al*[11] realizan un metaanálisis utilizando el método de Mantel-Haenszel y modelos de "random effet" para preservar la aleatorización. Como variable principal se escogieron el ACR50 a los 6 meses, ya que consideran que el ACR20 no es suficientemente significativo desde el punto de vista clínico. Concluye que en pacientes con respuesta insuficiente a MTX los anti-TNF demuestran una probabilidad más alta de alcanzar el ACR50 que el abatacept. En pacientes con respuesta insuficiente a anti-TNF no se encontraron diferencias entre rituximab, tozilizumab, abatacept y golimumab.
- En otra comparación indirecta reciente (*Devine et al*[12]) mediante métodos bayesianos, los autores hicieron 2 modelos de regresión logística, a 6 y 12 meses, utilizando ensayos clínicos de 9 y 6 FAME biológicos respectivamente. La variable de eficacia utilizada fue el ACR50. El resultado de las diferentes comparaciones por parejas fue que todos los fármacos mostraban una eficacia similar y que ninguno mostró ser más eficaz que otro.
- *Prescribe Internacional*[13]:

No hay evidencia de que golimumab ofrezca ventajas frente al resto de fármacos del grupo. La seguridad también es similar, aunque se desconoce y se requieren datos a largo plazo. Parecen preocupantes los posibles efectos de toxicidad hepática. Concluyen que es mejor escoger un anti-TNF con más experiencia de uso.

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:

- Muy frecuentes (≥ 1/10):
  Infecciones e infestaciones (Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)

- Frecuentes (≥ 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

6.2. Comparación indirecta de efectos adversos.

Una revisión Cochrane[14] analiza los efectos secundarios de los fármacos biológicos usados en AR. Las comparaciones indirectas mostraron que abatacept y anakinra se asociaron con un riesgo significativamente menor de eventos adversos graves en comparación con la mayoría de los otros productos biológicos. Aunque los números generales son relativamente pequeños, certolizumab pegol se asoció con una probabilidad significativamente mayor de infecciones graves en comparación con etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, golimumab, infliximab y rituximab; fue significativamente menos probable que abatacept se asociara con infecciones graves en comparación con infliximab y tocilizumab. Fue significativamente menos probable que abatacept, adalimumab, etanercept y golimumab provocaran retiros debido a eventos adversos en comparación con infliximab.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- Zidi[15] I, Bouaziz A, Mnif W, Bartegi A, Ben Amor N.
En esta revisión sistemática y metanálisis se pretende aclarar si existe una relación causal entre la aparición de enfermedades malignas, sobretodo 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.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones
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.

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.
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.
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 cardiaca congestiva (ICC)
En un ensayo clínico con otro antagonista TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca 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 cardiaca.

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

7. AREA ECONÓMICA

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 otras alternativa/s							
	Adalimumab 40 mg Jeringa / pluma precargada	**Etanercept 50 mg** Jeringa precarg / vial	**Infliximab 100 mg** vial	**Rituximab 500 mg** vial	**Abatacept 250 mg** vial	**Tocilizumab 80-200 mg** vial	**Golimumab 50 mg** Pluma precargada	**Certolizumab pegol 200 mg** Jeringa precargada
Precio unitario (PVL + IVA)	494,61 €	260,81 € (PVP+ IVA)	514,36 €	1199,61€	332,1 €	80 mg: 134,30 € 200 mg: 335,74 €	1074,55 €	455,98 €
Posología	40 mg / 2 sem	2 x 25 mg / sem ó	3 mg/Kg s. 0,2 y 6	1000 mg días 1 y	10 mg/Kg s. 0, 2 y 4 y continuar	8 mg/Kg (min. 480 mg) cada 4 sem.	50 mg / mes	400 mg (2 jer) en s. 0, 2 y 4 y

		50 mg / sem	y continuar cada 8 s. **< 67 Kg:** 2 viales **> 67 Kg:** 3 viales	15	cada 4 s. **<60 Kg:** 2 viales **60-100 Kg:** 3 viales **>100 Kg:** 4 viales	**< 60 Kg:** 200mg (2) + 80mg (1) **60-75Kg:** 200 mg (3) **>75 Kg:** 200mg (3) + 80mg (1)		continuar con 200 mg (1 jer) cada 2 s.
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	12.860 € (26 dosis)	13.562 € (52 dosis)	Primer año (9 dosis): **< 67 Kg**: 9.259 € **> 67 Kg:** 13.888 € Años siguientes (7 dosis): **< 67 Kg:** 7.201 € **> 67 Kg:** 10.801,56 €	4.798-9.597 € (1 ó 2 ciclos)	Primer año (15 dosis) **<60 Kg:** 9.963 € **60-100 Kg:** 14.945 € **>100 Kg:** 19.926 € Años siguientes (13 dosis) **<60 Kg:** 8.635 € **60-100 Kg:** 12.952 € **>100 Kg:** 17.269€	**< 60 Kg:** 10.475 € **61-75Kg:** 13.094 € **> 75 Kg:** 14.840 € (13 dosis)	12.895 € (12 dosis)	Primer año (29 dosis) 13.223 € Años siguientes (26 dosis) 11.856 €

Los cálculos se han realizado teniendo en cuenta la deducción del 7,5% establecida en el RD-Ley 8/2010

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 América 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).

Golimumab ha demostrado ser más eficaz que placebo en pacientes con APs o EA que han recibido tratamiento previo con FAMEs. Adalimumab, etanercept e infliximab han demostrado resultados similares.

No se ha estudiado la eficacia de golimumab en pacientes con APs o EA en los que ya haya fracasado una terapia biológica previa.

En cuanto a la mejora los nuevos criterios de valoración en AR (marcadores y episodios cardiovasculares), signos y síntomas de la AP (afectación de piel y uñas, dactilitis y entesitis) y de la EA (entesitis), esto sólo ha sido demostrado frente a placebo, siendo además variables secundarias de los ensayos pivotales.

Seguridad. Con los datos disponibles hasta el momento podemos decir que, el perfil de seguridad de certolizumab pegol no difiere de el del resto de fármacos anti-TNF comercializados hasta el momento, siendo las reacciones adversas más frecuentes las infecciones.

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.

Adecuación. La comodidad de la administración una vez al mes lo posiciona en ventaja respecto a otras terapias biológicas. Adalimumab es subcutáneo y también facilita la adherencia el tener una posología una vez cada 15 dias.

Coste. El coste es similar al de adalimumab. Etanercept se dispensa en oficinas de farmacia, por lo que resulta complicado calcular la diferencia de coste.

Se puede considerar una ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE a las opciones existentes.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales	
Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación	
Fecha de evaluación por la CFyT: 28/09/2011	Fecha de notificación: 21/10/2011
"Decisión adoptada por la CFyT" :NO INCLUIR	
En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:	

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN
Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declara: -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**:** -Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores -Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-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

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Henares V, González J, Asensi R, Linares A, Moya I Golimumab en artritis reumatoide para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2010
[2] 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; 68(6):789-796.
[3] 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 [alpha] inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. The Lancet. 2009 18;374(9685):210-221
[4] 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; 60 (8): 2272-83
[5] Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. golimumab for rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010 Jan; 20 (1)
[6] McCluggage LK, Scholtz JM. golimumab: A tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid artritis. Ann Pharmacother. 2010 Jan; 44(1):135-44 (27)
[7] 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
[8] 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
[9] Strand V, Singh JA. Newer Biological Agents in Rheumatoid Arthritis: Impact on Health-Related Quality of Life and Productivity**.** Drugs. 2010; 70 (2):121-145.
[10] Pappas DA, Bathon JM, Hanicq D, Yasothan U, Kirkpatrick P. Golimumab. Nature Reviews 2009; Vol 8: 695-696.
[11] Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, Keystone E. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2011 Feb;70(2):266-71. Epub 2010 Nov 19. Review. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2011 Mar;70(3):560.
[12] Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. Pharmacotherapy. 2011 Jan;31(1):39-51.
[13] Golimumab. Prescrire International. 2010 Aug; 19 (108): 159
[14] Singh J, Wells G, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald J, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes L, Guyatt G, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos J, Siebert H, Hershan S, Lunn M, Tugwell P, Buchbinder R. Efectos adversos de los productos biológicos: un metanálisis de redes y resumen Cochrane. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794
[15] - Zidi I, Bouaziz A, Mnif W, Bartegi A, Ben Amor N., Golimumab and malignancies: true or false association?», Medical Oncology 28, (2) 641-648.