

INFORME TECNICO DE EVALUACIÓN

GOLIMUMAB **ESPONDILOARTROPATÍAS**

FEBRERO 2011

Servicio de Farmacia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: golimumab.

Indicaciones clínicas solicitadas: Se solicita para las indicaciones aprobadas oficialmente en España: artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs) y espondilitis anquilosante (EA).

Autores / Revisores: Idafe Concepción, Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

Tipo de informe: Original.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud:

Servicio: Reumatología.

Justificación de la solicitud:

- Mayor efectividad.
- Mayor seguridad.
- Facilita la adherencia.
- Mejora la administración.
- Es el único fármaco de nueva generación con las tres indicaciones: AR, APs y EA.

Fecha recepción de la solicitud: 21/06/2010.

Petición a título: Jefe de Servicio.

Declaración Conflicto de Intereses del solicitante: el solicitante declara haber participado en el estudio GO-MORE y tener relación profesional con Schering Plough.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Golimumab.

Nombre comercial: Simponi® 50 miligramos solución inyectable en pluma precargada.

Laboratorio: Schering Plough, S.L.

Grupo terapéutico: L04AB06.

Vía de administración: subcutánea.

Tipo de dispensación: uso hospitalario.

Vía de registro: procedimiento centralizado. Autorizado por la EMEA el 10/01/2009.

Forma farmacéutica y dosis	Código	Coste por pluma (PVL + IVA)
Simponi 50 mg pluma precargada	664240	1209,43 €

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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas.

EMA, AEMPS y FDA:

Artritis reumatoide (AR)

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.

Golimumab también ha demostrado mejorar la función física en esta población de pacientes.

Artritis psoriásica (APs)

Solo o en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) no ha sido adecuada. Golimumab también ha demostrado mejorar la función física en esta población de pacientes.

Espondilitis anquilosante (EA)

Indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

4.3 Posología y administración.

Se debe administrar por vía subcutánea. Tras un entrenamiento adecuado en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes se pueden autoinyectar golimumab si su médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse el volumen total de acuerdo con las instrucciones de administración que figuran en el prospecto.

Artritis reumatoide.

Se deben administrar 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. Golimumab debe administrarse de forma conjunta con MTX.

Artritis psoriásica.

Se deben administrar 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Espondilitis anquilosante.

Se deben administrar 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 a 14 semanas de tratamiento (después de 3-4 dosis). Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en pacientes en los que no se observe beneficio terapéutico tras ese periodo de tiempo.

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.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos (< 18 años).

Golimumab 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.

Insuficiencia renal y hepática.

No se ha estudiado golimumab en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Dosis olvidadas.

Si un paciente olvida inyectarse en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada en cuanto el paciente se dé cuenta. Se debe avisar a los pacientes que no se inyecten una dosis doble para compensar la dosis 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.

4.4 Farmacocinética.

La mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima (T_{máx}) tras la administración subcutánea de una dosis única de golimumab a sujetos sanos o pacientes con AR varió entre dos y seis días. En sujetos sanos, una inyección subcutánea de 50 mg de golimumab produjo una concentración sérica máxima (C_{máx}) media desviación estándar de $3,1 \pm 1,4$ g/ml.

En los pacientes con AR, la farmacocinética de golimumab tras la administración de una dosis intravenosa única fue casi proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 0,1 a 10 mg/kg. El aclaramiento sistémico de golimumab se calculó en $6,9 \pm 2,0$ ml/día/kg, y el volumen de distribución medio en 115 ± 19 ml/kg. La vida media de eliminación estimada fue de aproximadamente 12 ± 3 días en los sujetos sanos, y en los pacientes con AR, APs y EA presentó valores parecidos.

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%.

Cuando se administraron 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada cuatro semanas a pacientes con AR, APs o EA, la concentración sérica en el estado estacionario se alcanzó en la semana 12. Con la administración concomitante de MTX, el tratamiento con 50 mg de golimumab por vía subcutánea cada 4 semanas dio lugar a una concentración sérica media ($\pm$ desviación estándar) en el estado de equilibrio de $0,6 \pm 0,4$ g/ml en los pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX, de $0,5 \pm 0,4$ g/ml en los pacientes con APs activa y de $0,8 \pm 0,4$ g/ml en los pacientes con EA.

En los pacientes con AR, APs o EA que no recibieron MTX concomitante, la concentración en el estado estacionario de golimumab fue aproximadamente un 30 % menor que en los que recibieron golimumab más MTX. Además, el análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AR indicó que el tratamiento concomitante con MTX podría reducir el aclaramiento aparente de golimumab en un 17,1 %. Sin embargo, la administración concomitante de AINEs, corticoesteroides orales o sulfasalazina no pareció afectar al aclaramiento aparente de golimumab.

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

Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Golimumab
Perfusión intravenosa durante un periodo no inferior a 2 horas.	Vía subcutánea generalmente en muslo o abdomen.	Vía subcutánea generalmente en muslo o abdomen.	Vía subcutánea generalmente en muslo o abdomen.
Viales 100mg.	Jeringas prec. 40mg.	Jeringas prec. 25 mg. Jeringas prec. 50mg.	Jeringas prec. 50mg.
AR (3mg/Kg) IV AP y EA (5mg/ml) IV 2 y 6 sem. y post. a las 8 sem.	40mg/ 14 días. SC	25mg/ 7 días. SC 50mg/ 14 días. SC	50mg / 4 semanas. SC
Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF
Artritis Reumatoide. Artritis Psoriasica. Espondilitis Anquilosante. Colitis Ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Psoriasis.	Artritis Reumatoide. Artritis Psoriasica. Espondilitis Anquilosante. Enfermedad de Crohn. Psoriasis. Artritis Reumatoide Juvenil.	Artritis Reumatoide. Artritis Psoriasica. Espondilitis Anquilosante. Psoriasis. Artritis Reumatoide Juvenil.	Artritis Reumatoide. Artritis Psoriasica. Espondilitis Anquilosante.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Se realizó un estudio fase III, pivotal, multicéntrico, randomizado, doble ciego, control-placebo en espondilitis anquilosante (GO-RAISE) y otro en artritis psoriásica (GO-REVEAL).

Numero de estudio	Población de Estudio	Diseño del estudio	Objetivo primario
C0524T09 GO-RAISE	Espondilitis anquilosante activa a pesar de tratamiento previo o actual con FAMES o AINEs, sin tratamiento previo con anti-TNF α .	Pbo n= 78 G 50 mg n= 138 G 100 mg n= 140	ASAS 20 W14

Numero de estudio	Población de Estudio	Diseño del estudio	Objetivo primario
C0524T08 GO-REVEAL	Artritis psoriásica activa a pesar de tratamiento previo o actual con FAMES o AINEs, sin tratamiento previo con anti-TNF α .	Pbo: 113 G 50 mg: 146 G 100 mg: 146	ACR 20 W14

5.1 Ensayos clínicos pivotaes.

Espondilitis Anquilosante.

R. D. Inman et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2008 Nov; 58 (11):3402-12. **GO-RAISE. C0524T09**

Nº pacientes: 356.

Diseño: Estudio en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, control-placebo.

Duración: 24 semanas.

Tratamiento grupo control:

- Placebo. Grupo 1, n=78

Tratamiento grupo activo:

- Golimumab 50 mg. Grupo 2, n=138

- Golimumab 100 mg. Grupo 3, n=140

Criterios de inclusión: Pacientes adultos diagnosticados de espondilitis anquilosante, según los criterios de Nueva York tres meses antes de la primera administración, una puntuación superior o igual a 4 en la escala BASDAI (Bath AS Disease Activity Index), un dolor espinal superior o igual a 4 en una escala visual analógica, y una pobre respuesta a un tratamiento actual o previo con AINEs o FAMES.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos los pacientes con anquilosis completa de la columna vertebral, cualquier otra enfermedad reumática inflamatoria, una infección grave dentro de los 2 meses antes de la aleatorización, tuberculosis activa o latente, hepatitis, virus de inmunodeficiencia humana, un órgano trasplantado, cáncer, esclerosis múltiple, o insuficiencia cardíaca congestiva.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Objetivo: Analizar eficacia y seguridad de golimumab en la reducción de signos y síntomas de la espondilitis anquilosante (EA).

Variables principales: El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzaron al menos el 20 % de mejoría según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo de EA (ASAS20) en la semana 14.

Variables secundarias: Los puntos finales secundarios incluyeron criterios ASAS al 40% de mejoría. La actividad de la enfermedad se evaluó utilizando el BASDAI, también se evaluó el dolor de espalda, y el dolor nocturno mediante una escala EVA, la valoración global del paciente, y el nivel de PCR.

La función física se evaluó mediante un cuestionario de índice funcional (BASFI). El rango de movimiento se evaluó usando el índice de metrología (BASMI). La calidad de vida se evaluó utilizando el Short Form Health Survey. Los trastornos del sueño se evaluaron mediante el Cuestionario de Evaluación del Sueño Jenkins (JSEQ).

Variable principal	Placebo (n=78)	GLM 50mg (n=138)		GLM 100mg (n=140)		Datos combinados (n=278)	
ASAS20, en la semana 14	17 (21,8%)	82 (59,4%) p < 0.001		84 (60%) p < 0.001		166 (59,7%) p < 0.001	
		RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
		37,6% (25,3 a 49,9)	3 (3 a 4)	38,2% (26 a 50,4)	3 (2 a 4)	37,9% (27,1 a 48,7)	3 (3 a 4)
Variables secundarias Semana 14.	Placebo (n=78)	GLM 50mg (n=138)		GLM 100mg (n=140)		Datos combinados (n=278)	
Evaluación global. (EVA 0-10- cm).	-0,8 (-2,3, 0,30)	-2,8 (-5,0, -1,0)		-3,4 (-5,3, -0,6)		-3,0 (-5,2, -0,8)	
EVA dolor de espalda. (EVA 0-10- cm).	-0,8 (-3,1, 0,3)	-3,5 (-5,5, -0,8)		-3,6 (-5,9, -0,9)		-3,5 (-5,8, -0,9)	
Rigidez matutina. (EVA 0-10- cm).	-0,5 (-1,9, 0,7)	-3,2 (-5,4, -1,2)		-3,3 (-5,7, -0,8)		-3,3 (-5,6, -1,0)	
BASFI (0-10- cm).	0,1 (-1,1, 1,1)	-1,4 (-3,1, -0,1)		-1,5 (-3,0, -0,1)		-1,4 (-3,1, -0,1)	
BASDAI50.	12 (15.4%)	61 (45.9%)		56 (40.9%)		117 (43.3%)	
Prot. C-react. (mg/dl)	0.0 (-0.6, 0.2)	-0.7 (-2.0, 0.0)		-0.5 (-2.2, 0.0)		-0.6 (-2.0, 0.0)	
BASMI (0-10- cm).	0.0 (-1.0, 0.0)	0.0 (-1.0, 0.0)		0.0 (-1.0, 0.0)		0.0 (-1.0, 0.0)	
Mejoría ≥ 1 en escala BASMI.	22 (29.3%)	57 (44.2%)		63 (48.1%)		120 (46.2%)	
JSEQ (0-20- cm).	0.0 (-3.0, 1.0)	-3.0 (-5.0, 0.0)		-3.0 (-6.0, 0.0)		-3.0 (-6.0, 0.0)	

Variables secundarias Semana 24	Placebo (n=78)	GLM 50mg (n=138)	GLM 100mg (n=140)	Datos combinados (n=278)
Evaluación global. (EVA 0-10- cm).	-0,2 (-2,2 , 1,0)	-2,6 (-5,2 , -1,0)	-3,6 (-5,9 , -0,6)	-3,3 (-5,6 , -1,0)
EVA dolor de espalda. (EVA 0-10- cm).	-0,4 (-2,0 , 1,0)	-3,5 (-5,6 , -0,8)	-3,9 (-6,4 , -1,2)	-3,7 (-6,3 , -1,0)
Rigidez matutina. (EVA 0-10- cm).	-0,2 (-2,3, 0,8)	-3,5 (-5,4 , -1,1)	-3,7 (-6,2 , -1,4)	-3,6 (-5,8 , -1,2)
BASFI (0-10- cm).	0,4 (-1,1, 1,3)	-1,6 (-3,4 , 0,0)	-1,6 (-3,5 , -0,3)	-1,6 (-3,5 , -0,2)
BASDAI50.	11 (14.7)	66 (50.8%)	66 (47.8)	132 (49.3)
Prot. C-react. (mg/dl)	0,0 (-0,6 , 0,3)	-0,7 (-2,0 , 0,0)	-0,5 (-1,8 , 0,0)	-0,6 (-1,9 , 0,0)
BASMI (0-10- cm).	0,0 (-1,0 , 0,0)	0,0 (-1,0 , 0,0)	-0,2 (-1,0 , 0,0)	0,0 (-1,0 , 0,0)
Mejoría ≥ 1 en escala BASMI.	25 (34.2%)	59 (47.2%)	67 (51.1%)	126 (49.2%)
JSEQ (0-20- cm).	-1,0 (-3,0 , 1,0)	-3,0 (-6,0 , 0,0)	-4,0 (-7,0 , 0,0)	-3,0 (-6,0 , 0,0)

Artritis Psoriásica.

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)

Nº pacientes: 405.

Diseño: Estudio en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, control-placebo.

Tratamiento grupo control:

- Placebo. Grupo 1, n=113

Tratamiento grupo activo:

- Golimumab 50 mg. Grupo 2, n=146
- Golimumab 100 mg. Grupo 3, n=146

Criterios de inclusión: Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían artritis psoriásica (AP) activa a pesar del tratamiento con FAMES o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La AP activa se define por la presencia de por lo menos 3 articulaciones tumefactas y 3 inflamadas, factor reumatoide negativo, y la presencia de placas psoriásicas con una lesión de por lo menos 2 cm de diámetro.

Fue permitido el uso previo de dosis estables de metotrexato (MTX), AINEs o corticosteroides (Prednisona 10mg/día).

Criterios de exclusión: El uso de agentes anti-TNF, rituximab, natalizumab, o agentes citostáticos. A los pacientes diagnosticados de tuberculosis latente durante la investigación preliminar se les requirió tratamiento profiláctico previo al estudio.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Objetivo: Analizar eficacia y seguridad de golimumab en los pacientes con artritis psoriásica activa (AP).

Variables principales: La respuesta al tratamiento se evaluó mediante el criterio de respuesta ACR20 en la semana 14 y para evaluar la función física se usó el cuestionario HAQ.

Variables secundarias: Se valoraron en la semana 14 y 24: ACR50 y ACR70, proteína C-reactiva (PCR), escala PASI (Psoriasis Area and Severity Index), escala NAPSÍ (Nail Psoriasis Severity Index), PsARC (The Psoriatic Arthritis Response Criteria), DAS28 usando la PCR y el MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

Variable principal	Placebo (n=113)	GLM 50mg (n=146)	GLM 100mg (n=146)	Grupos 3 y 4 Combinados
Respuesta ACR20 en la semana 14.	10 (9%)	74 (51%) p < 0.001	66 (45%) p < 0.001	140 (48%) p < 0.001
		RAR (IC95%) 41.8 (32.2 a 51.5)	NNT (IC95%) 2 (2 a 3)	RAR (IC95%) 36.4 (26.7 a 46)
				NNT (IC95%) 3 (2 a 4)
				RAR (IC95%) 39.1 (31.3 a 47)
				NNT (IC95%) 3 (2 a 3)
Variables secundarias	Placebo (n=113)	GLM 50mg (n=146)	GLM 100mg (n=146)	
Respuesta ACR20 en la semana 24.	14 (12%)	76 (52%) p < 0.001	89 (61%) p < 0.001	
PsARC – Respuesta en la semana 14	24 (21%)	107 (73%) p < 0.001	105 (72%) p < 0.001	
PsARC – Respuesta en la semana 24	33 (29%)	102 (70%) p < 0.001	124 (85%) p < 0.001	
DAS28. (PCR) Resp. moderada, semana 14.	-0.18 ± 0.78 27 (24%)	-1.38 ± 1.16 96 (66%) p < 0.001	-1.29 ± 1.16 98 (67%) p < 0.001	
DAS28. (PCR) Resp. moderada, semana 24.	-0.12 ± 0.97 27 (24%)	-1.43 ± 1.34 94 (64%) p < 0.001	-1.56 ± 1.10 114 (78%) p < 0.001	
PASI50, semana 14.	7/73 (10%)	63/106 (59%) p < 0.001	83/107 (78%) p < 0.001	
PASI50, semana 24.	6/73 (8%)	77/102 (76%) p < 0.001	87/106 (82%) p < 0.001	
NAPSI, % de cambio medio, semana 14.	0	25% p = 0.015	43% p < 0.001	
NAPSI, % de cambio medio, semana 14.	0	33% p < 0.001	54% p < 0.001	

*En las tres ramas del estudio se incluyó a una misma proporción de pacientes en tratamiento concomitante con MTX.

5.2. Eficacia comparativa con otras alternativas terapéuticas en el tratamiento de las espondiloartropatías.

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 pivotaes:

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.

ASAS20	Control	Fármaco	RAR IC 95%	NNT IC 95%
Infliximab. (24 semanas).	n=78 15 (19,2 %)	n=201 123 (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. (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. Datos propios

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 psoriásica:

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)

ACR20	Control	Fármaco	RAR IC 95%	NNT IC 95%
Infliximab. (14 semanas).	N=100 11%	N=100 58%	47.0% (35.5 a 58.5)	2 (2 a 3)
Adalimumab. (12 semanas).	N=162 14%	N=151 58%	43.4% (33.9 a 53)	2 (2 a 3)
Etanercept. (12 semanas).	N=104 15%	N=101 59%	44.0% (32.2 a 55.8)	2 (2 a 3)
Golimumab. (14 semanas).	N=113 9%	N=146 51%	41.8 (32.2 a 51.5)	2 (2 a 3)

Comparación indirecta ajustada. Datos propios.

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. Revisiones sistemáticas.

Kay J. et al. Golimumab: A novel human anti-TNF- α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Core Evid. 2010 Jun 15;4:159-70.

Revisión de la experiencia de uso y evidencia clínica del golimumab como nuevo anti-TNF α , y su inclusión como terapia de primera o segunda línea en AR, EA y APs.

Los autores concluyen que el golimumab es efectivo en el tratamiento de **AR**, para pacientes naïve a metotrexato, pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato y para los que fueron tratados previamente con otro anti-TNF α . También se ha demostrado efectividad en **artritis psoriásica** y **espondilitis anquilosante**.

La seguridad y tolerancia del golimumab es comparable a la de otros anti-TNF α , y señalan que tiene una actividad comparable a sus alternativas de administración subcutánea, con un menor número de administraciones.

Core evidence outcomes summary for golimumab

Outcome measure	Evidence	Implications
Patient-oriented evidence		
Quality of life	Substantial evidence	Golimumab improves functioning and quality of life in patients with PsA
Tolerability	Clear evidence	Golimumab is well tolerated
(Continued)		
(Continued)		
Outcome measure	Evidence	Implications
Disease-oriented evidence		
ACR and EULAR criteria in MTX-naïve RA patients	Substantial evidence	Equivalent to MTX; modest additional benefit of adding golimumab to MTX, similar to other TNF- α antagonists
ACR and EULAR criteria in patients with RA despite MTX	Substantial evidence	Adding golimumab to MTX confers significant additional benefit
ACR and EULAR criteria in patients with RA despite previous TNF- α antagonist therapy	Substantial evidence	Adding golimumab to background therapy confers significant additional benefit
ACR criteria, PASI and MASES scores in patients with PsA	Substantial evidence	Adding golimumab to background therapy confers significant additional benefit
ASAS, BASDAI, and BASFI criteria in patients with AS	Substantial evidence	Adding golimumab to background therapy confers significant additional benefit
Economic evidence		
Cost effectiveness	No evidence	
Abbreviations: ACR, American College of Rheumatology; AS, ankylosing spondylitis; ASAS, assessment in ankylosing spondylitis; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; EULAR, European League Against Rheumatism; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MTX, methotrexate; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis.		

Philip J. Mease. Psoriatic Arthritis: Pharmacotherapy Update. Curr Rheumatol Rep (2010). 12:272–280

Se revisan los EECC pivotaes de las terapias biológicas utilizadas en **artítis psoriásica** (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab), y se esbozan las características de las futuras terapias biológicas de las que todavía no hay resultados sólidos en artítis psorásica: alefacept, anti-IL12/23 (ustekinumab y ABT-874), anti IL-15, anti IL-1 (anakinra), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6 (tocilizumab). Los autores consideran eficaces y seguras las terapias biológicas, pero no se decantan por ninguna de ellas en particular.

Table 2 Psoriatic arthritis treatment

	Domain				
	Peripheral arthritis	Skin and nail disease	Axial disease ^a	Dactylitis	Enthesitis
NSAIDs	X		X		
Intra-articular steroids	X				
Topicals		X			
Physiotherapy			X		
Psoralen UVA/UVB		X			
DMARDs (MTX, CsA, SSZ, LEF)	X	X			
Biologics (anti-TNF antagonists)	X	X	X	X	X

^aBased on data from ankylosing spondylitis trials (used as surrogate for psoriatic arthritis spondylitis)

CsA cyclosporin A; DMARD disease-modifying antirheumatic drug; LEF leflunomide; MTX methotrexate; SSZ sulfasalazine; TNF tumor necrosis factor (Data from Mease [65])

C T Ritchlin, A Kavanaugh, D D Gladman, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68:1387:94

Recomendaciones acerca del tratamiento de la artritis psoriásica elaboradas por el Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Estas recomendaciones fueron redactadas antes de la aparición de golimumab. Según este panel de expertos, infliximab, etanercept y adalimumab han demostrado ser eficaces en el tratamiento de APs, pero no se han comparado directamente entre ellos. Sin embargo, sugiere que etanercept puede no ser tan efectivo en pacientes con alto índice de masa corporal. En los estudios realizados en psoriasis con etanercept, la eficacia era dosis dependiente. Dosis de 100 mg semanales (doble de las utilizadas en AR) producían el máximo beneficio.

5.4. Otros artículos de interés.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Increased Dose or Decreased Dosing Interval of Biologics: Clinical Effectiveness. 28 July 2010.

Se trata de una revisión sobre la efectividad del incremento de dosis o la disminución del intervalo en la pauta de tratamiento biológico para la enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis y artritis psoriásica.

Detalles de los estudios incluidos.

Indicación estudiada.	Fármaco y dosis.		Resultados y conclusiones.
Enfermedad de Crohn.	Certolizumab 400mg cada 2 o 4 sem.	Sandborn et al.	En pacientes con fallo secundario a Infliximab. Dosis de mantenimiento de 400mg cada 2 o 4 semanas tienen una eficacia similar.
	Adalimumab 40mg cada 1 o 2 sem.	Colombel et al.	Dosis de mantenimiento de 40mg cada 1 o 2 semanas tienen una eficacia similar, superior que la alcanzada en el grupo placebo.
	Adalimumab 40mg cada 1 o 2 sem.	Feagan et al.	Dosis de mantenimiento de 40mg semanal reducen, el riesgo de exacerbaciones, si las comparamos con las producidas a dosis de 40mg cada 2 semanas.
	Adalimumab 40mg cada 1 o 2 sem.	Colombel et al.	Dosis de mantenimiento de 40mg cada 1 o 2 semanas tienen una eficacia similar.
Espondilitis Anquilosante.	Infliximab 5mg/kg cada 6 semanas o 7,5mg/kg cada 6 semanas.	Visvanathan et al.	Pacientes en los que se incremento la dosis de 5mg/kg a 7,5mg/kg, experimentaron un aumento en la densidad ósea después de 2 años de tratamiento.

Psoriasis.	Adalimumab 40mg cada 2 sem. o 80mg cada 2 sem.	Asahina et al.	Dosis de mantenimiento de 80mg cada 2 semanas Tuvieron mayor tasa de respuesta (tanto en área afectada como en severidad).
Psoriasis y Artritis Psoriasica.	Etanercept 50mg 2 veces/semana o 1 vez por semana	Sterry et al.	En psoriasis dosis de mantenimiento de 50mg dos veces/semanas tiene una eficacia superior. En artritis psoriásica dosis de mantenimiento de 50mg dos veces/semana o 1 vez/semana tienen una eficacia similar.
	Golimumab 50mg cada 4 sem. o 100mg cada 4 sem.	Kavanaugh et al.	En psoriasis, para pacientes con >3% de superficie con psoriasis, dosis de 100mg cada 4 semanas tienen una eficacia superior. En artritis psoriásica dosis de mantenimiento de 50mg cada 4 semanas tiene una eficacia ligeramente superior a 100 mg cada 4 semanas
Artritis Psoriasica.	Infliximab 5mg/kg cada 8 semanas o 10mg/kg cada 8 semanas, después de inducción o en no respondedores	Kavanaugh et al.	No hay conclusiones específicas sobre la subida de dosis.

Ensayos clínico randomizados y controlados.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos en los EC.

Los datos de seguridad se basan en los ensayos clínicos disponibles para las tres indicaciones AR, APs y EA. Los cinco ensayos pivotaes muestran datos de seguridad que van desde las 24 a las 52 semanas de tratamiento. Es necesario mencionar que la semana 16 fue el objetivo primario para la comparación de seguridad porque este momento permitía la comparación entre los grupos de tratamiento que no están sesgados por la extensión del seguimiento y exposición. Datos más allá de la semana 16 suponen un seguimiento más corto para el grupo de placebo comparado con los grupos tratados con golimumab.

Se dispone de datos de seguridad de ensayos clínicos de fase IIb y III de 2.578 pacientes tratados con golimumab incluyendo 1.600 con AR, 394 con APs, 353 con EA, 231 con asma grave persistente y 751 pacientes tratados con placebo o con comparador activo.

Las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) fueron las relacionadas con procesos infecciosos del tracto respiratorio superior como Nasofaringitis, Faringitis, Laringitis y Rinitis. Las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), se muestran a continuación:

Clasificación	Frecuentes
Infecciones.	- Infecciones bacterianas - Infecciones víricas. - Bronquitis. - Sinusitis. - Infecciones fúngicas superficiales.
Trastornos del sistema inmunológico	- Reacciones alérgicas: Broncoespasmos. Hipersensibilidad. Urticaria. - Autoanticuerpos positivos.
Trastornos psiquiátricos	- Depresión. - Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	- Mareo. - Parestesias. - Cefalea
Trastornos vasculares	- Hipertensión.

Trastornos gastrointestinales	- Estreñimiento. - Dispepsia. - Dolor abdominal y gastrointestinal.
Trastornos hepatobiliares	- Alanina aminotransferasa elevada. - Aspartato aminotransferasa elevada.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Alopecia. - Dermatitis. - Prurito. - Rash.
Trastornos renales y urinarios	- Trastorno vesical
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.	- Pirexia. - Astenia. - Reacción en la zona de inyección. - Alteración de la cicatrización. - Malestar torácico.

Durante los estudios se produjeron 13 muertes, 12 de ellas con Golimumab. Entre estas muertes hubo casos de infecciones, neoplasias, eventos cardiacos y hepáticos posiblemente relacionados con el tratamiento con Golimumab y 3 accidentes/suicidios no relacionados con el fármaco.

El perfil de Eventos Adversos Graves fue similar en la semana 16 y en la 24, aunque algunos procesos infecciosos como Tuberculosis o Neoplasias sólo se observaron después de la semana 16.

Infecciones.

Las infecciones e infestaciones, incluyendo casos graves, fueron el evento adverso y evento adverso grave documentado más frecuente en todas las indicaciones.

Tabla: Frecuencia de Infecciones por 100 sujetos-años de seguimiento en los estudios Fase IIb y III para los tres tipos de infección grave más común: Sepsis, neumonía y Celulitis:

Evento	Todas las indicaciones (Estudios Fase 2b, 3)		
Tasa de Evento (IC)	Placebo	Golimumab 50 mg	Golimumab 100 mg
Sepsis*	0.32 (0.01, 1.77)	0.36 (0.07, 1.05)	0.99 (0.47, 1.82)
Neumonía*	2.86 (1.31, 5.43)	2.16 (1.28, 3.41)	1.48 (0.83, 2.45)
Celulitis*	1.59 (0.52, 3.71)	2.16 (1.28, 3.41)	1.98 (1.21, 3.05)

*Incluyen: Sepsis (Sepsis, Urosepsis y shock séptico); Neumonía (Neumonía, bronconeumonía, Neumonía por Legionella, Neumonía por Estreptococo, neumonitis bacteriana y neumonía viral).

Neoplasias y Enfermedades Malignas.

La incertidumbre sobre el uso a largo plazo de los anti-TNF α y el riesgo potencial de desarrollo de neoplasias es una preocupación asociada al uso de estos fármacos. En los ensayos clínicos pivotaes de Golimumab se ha observado un aumento en la incidencia de linfomas en los pacientes tratados con Golimumab, mientras que la incidencia de cáncer de piel no-melanoma y otras enfermedades malignas fue mayor en el grupo de placebo. Sin embargo, el corto período de seguimiento (24-52 semanas) es demasiado corto para obtener conclusiones al respecto.

Tabla: Frecuencia de enfermedades malignas por 100 sujetos-años durante la fase controlada con placebo en los Estudios Fase IIb y III

	Todas las indicaciones (Estudios Fase 2b, 3)	
Tasa de evento (IC)	Placebo	Golimumab
Linfoma	0.0 (0.0, 0.96)	0.21 (0.03, 0.77)
Cáncer de piel no melanoma	1.29 (0.35, 3.30)	0.75 (0.30, 1.54)
Otras enfermedades malignas	0.64 (0.08, 2.32)	0.43 (0.12, 1.09)
Todas enfermedades malignas	1.93 (0.71, 4.21)	1.39 (0.74, 2.37)

Evaluación de la Seguridad según la EMEA:

Informe EPAR EMEA					
Pacientes con cualquier Evento Adverso (frecuencia >5%) en la Semana 16 en los Estudios Fase III con AR					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Placebo 449 (Nº pac) %	Golimumab 50 mg 399 (Nº pac) %	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)*
-Cualquier evento adverso	290 (64.6%)	270 (67.7%)	3.1% (-3.3 a 9.5)	-	33 (11 a -31)
-Infecciones	107 (23.8%)	108 (27.1%)	3.2% (-2.6 a 2.1)	-	31 (11 a -39)
-Alteraciones Gastrointestinales	79 (17.6%)	80 (20.1%)	2.5% (-2.8 a 7.7)	-	41 (13 a -36)
-Nauseas	19 (4.2%)	24 (6%)	1.8% (-1.2 a 4.8%)	-	57 (21 a -84)
-Reacción en el lugar de administración	52 (11.6%)	44 (11%)	-0.6% (-4.8 a 3.7)	-	-181 (28 a -21)
-Alteraciones musculoesqueléticas y tejido conectivo	68 (15.1%)	54 (13.5%)	-1.6% (-6.3 a 3.1%)	-	-63 (33 a -16)
- Alteraciones Sistema Nervioso	36 (8%)	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)

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 10 mg/kg por vía intravenosa en un ensayo clínico sin que se haya establecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda la monitorización del paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y se instaurará inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

6.2 Comparación indirecta de efectos adversos.

Singh JA, Wells GA, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). The Cochrane Library 2011, Issue 2.

En esta reciente revisión se incluyen 163 ensayos clínicos randomizados y controlados que incluyeron 50.010 pacientes y 46 extensiones de estudios con 11.954 pacientes. La duración mediana de los estudios fue de 6 meses y la de las extensiones no ciegas de 13 meses.

Los fármacos biológicos como grupo se asociaron con una mayor proporción de **efectos adversos totales** que el comparador; OR=1.19 (1.09 a 1.30), NNH=30 (21 a 60); a una mayor proporción de **retiradas por efectos adversos** OR=1.32 (1.06 a 1.64), NNH=37 (19 a 190); y a un incremento en el riesgo de **reactivación de TBC** OR=4.68 (1.18 a 18.6), NNH=681 (143 a 14706).

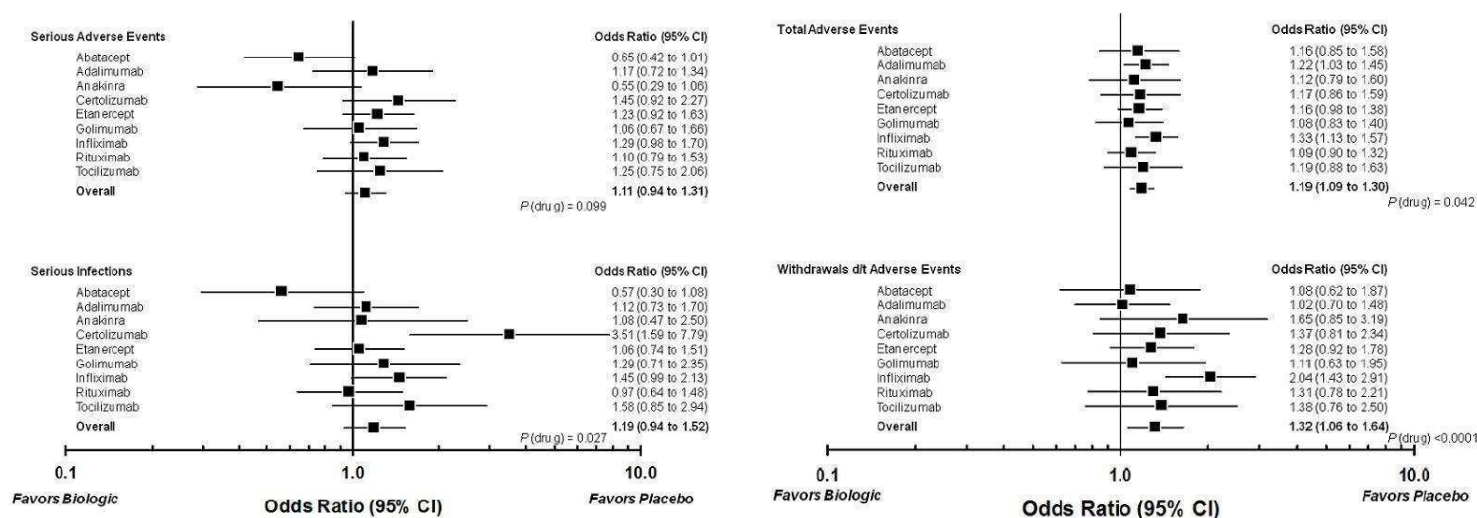
La proporción de efectos adversos serios, infecciones graves, linfomas e ICC no fue significativamente diferente entre los fármacos biológicos en conjunto y el control.

Certolizumab pegol se asoció con un riesgo significativamente mayor de infecciones graves comparado con el control OR=3.51 (1.59 a 7.79), NNH=17 (7 a 68).

Infliximab se asoció con un riesgo significativamente mayor de retirada por efectos adversos OR=2.04 (1.43 a 2.91), NNH=12 (8 a 28) que el control.

La comparación indirecta reveló que:

- Abatacept y anakinra se asocian a un riesgo menor de efectos adversos graves comparado con el resto de biológicos.
- Certolizumab se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves comparado con etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, golimumab, infliximab y rituximab.
- Abatacept se asoció con menos infecciones graves que infliximab y tocilizumab.
- Abatacept, adalimumab, etanercept y golimumab se asociaron con menores proporciones de pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos.



Comparación indirecta para efectos adversos graves:

Fármaco 1	Fármaco 2	OR (IC 95%)	p
Golimumab	Placebo	1.06 (0.67 a 1.66)	ns
Golimumab	Infliximab	0.82 (0.50 a 1.34)	ns
Golimumab	Rituximab	0.96 (0.57 a 1.61)	ns
Golimumab	Tocilizumab	0.85 (0.44 a 1.62)	ns
Abatacept	Golimumab	0.62 (0.33 a 1.13)	ns
Adalimumab	Golimumab	0.93 (0.55 a 1.58)	ns
Anakinra	Golimumab	0.52 (0.24 a 1.15)	ns
Certolizumab pegol	Golimumab	1.37 (0.74 a 2.55)	ns
Etanercept	Golimumab	1.16 (0.70 a 1.93)	ns

6.3 Precauciones de empleo en casos especiales.

Infecciones

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

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. No se debe administrar Golimumab a pacientes con una infección activa, clínicamente importante. Se debe tener precaución al considerar la utilización

de Golimumab en pacientes con infección crónica o historia de infección recurrente. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Golimumab, la mayoría de ellos extrapulmonar, y se presentó como enfermedad local o diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Golimumab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa y latente. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas conforme a las recomendaciones locales.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Golimumab.

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. Algunos casos tuvieron desenlace mortal. 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. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con golimumab y se iniciará un tratamiento antiviral eficaz junto con un tratamiento de soporte adecuado.

Insuficiencia cardiaca congestiva (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 antagonistas del TNF, ha sido asociado en raros casos con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del SNC, 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.

Cirugía

El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Golimumab deberá ser cuidadosamente controlado en relación con la aparición de infecciones.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF 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.

Reacciones hematológicas

Se han notificado durante la fase postcomercialización casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Sensibilidad al látex.

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

Poblaciones especiales.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

En los ensayos de fase III, 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 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 en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Embarazo

No se recomienda el uso en mujeres embarazadas; solamente se debe administrar a una mujer embarazada si fuese estrictamente necesario.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si golimumab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento.

6.4 Interacción con otros medicamentos.

No se han realizado estudios de interacciones.

Uso concomitante con anakinra y abatacept

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 Simponi.

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.

El coste de la terapia concomitante con MTX, no se ha incluido.

Paciente de 70Kg	Infliximab Vial 100mg.	Adalimumab Pluma prec. 40mg.	Etanercept Jeringa prec. 50mg.	Golimumab Pluma prec. 50mg.
Precio unitario*	514,35 € (5,14 €/mg)	494,61 €	227,81 €	1117€
Posología.	5mg/Kg semanas 0,2,6 y cada 8 sem. (350mg)	40mg/14 dias	50mg/sem.	50mg/4sem.
Coste anual.	Años 1º. 14.392 € 2º. 12.593 €	12.860 €	11.846 €	14.521 €
Coste incremental respecto a la terapia de referencia	Terapia usada actualmente en HUVA	EA y AP: 1º. - 1.532 € 2º. + 267 €	EA y AP: 1º. - 2.546 € 2º. - 747 €	EA y AP: 1º. + 129 € 2º. + 1.928 €

* PVL + IVA - Descuentos

Debido a que no existen EECC comparativos directos entre infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab, se calcula el coste de eficacia Incremental de cada uno de ellos por separado frente a placebo, tomando como referencia los resultados de los ensayos pivotaes frente a placebo.

Espondilitis Anquilosante:

Farmaco (Referencia)	Variable evaluada.	Grupo control.	NNT IC (95%)	Coste Incremental en un año	CEI (IC 95%)*
Infliximab (Van der Heijde 2005)	ASAS20	Placebo	3 (2 a 4)	12.593 €	37.779 € (25.186 a 50.372)
Adalimumab (Van der Heijde 2006)	ASAS20	Placebo	3 (3 a 4)	12.860 €	38.580 € (38.580 a 51.440)
Etanercept (J.C. Davis 2003)	ASAS20	Placebo	4 (4 a 5)	11.846 €	47.384 € (47.384 a 59.230)
Golimumab (R. D. Inman 2008)	ASAS20	Placebo	3 (3 a 4)	14.521 €	43.563 € (43.563 a 58.084)

Artritis psoriásica:

Farmaco (Referencia)	Variable evaluada.	Grupo control.	NNT IC (95%)	Coste Incremental en un año	CEI (IC 95%)*
Infliximab (IMPACT 2; 2005)	ACR20	Placebo	2 (2 a 3)	12.593 €	25.186 € (25.186 a 37.779)

Adalimumab (ADEPT 2005)	ACR20	Placebo	2 (2 a 3)	12.860 €	25.720 € (25.720 a 38.580)
Etanercept (Maese 2004)	ACR20	Placebo	2 (2 a 3)	11.846 €	23.692 € (23.692 a 35.538)
Golimumab (Kavanaugh 2009)	ACR20	Placebo	2 (2 a 3)	14.521 €	29.042 € (29.042 a 43.563)

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- 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.
- La experiencia de uso de golimumab es muy inferior a la de otros anti-TNF α y sin embargo el **coste** de tratamiento es superior al de otras alternativas terapéuticas.
- La administración de golimumab es **bien tolerada** en la mayoría de los pacientes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron similares a las notificadas con otros anti-TNF α y las más comunes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, anemia, cefalea, mareo o hipertensión.
- La vida media del golimumab nos permite su administración subcutánea en periodos de 4 semanas, lo que facilita el cumplimiento en estos pacientes. Adalimumab es subcutáneo y también facilita la adherencia al tener una posología una vez cada 15 días.
- No se han realizado estudios de golimumab en menores de 18 años. Etanercept tiene estudios en > 4 años, adalimumab en > 13 años. Infliximab tiene estudios en > 6 años, pero solo en enfermedad de Crohn.
- Se están realizando ensayos con **nuevos fármacos, con distintos mecanismos** de acción que también podrían ser una alternativa a los tratamientos actuales, como:
 - Epratuzumab (Ac monoclonal anti-CD22) un inhibidor de la IL-1 β .
 - Belimumab (anticuerpo monoclonal humano que inhibe la actividad biológica del estimulador del B-linfocito).
- También están iniciando varios ensayos clínicos en fase III de comparación entre **biosimilares** y anti-TNF α , uno de ellos aprobado recientemente por el CEIC de nuestro centro: *Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con grupos paralelos para demostrar la equivalencia en eficacia y seguridad de CT-P13 comparado con Remicade® cuando se administra con Metotrexato a pacientes con artritis reumatoide activa.*

- Hay otra petición del servicio de Reumatología para las mismas indicaciones con otro anticuerpo monoclonal más: Certolizumab, pendiente de evaluación

8.2 Lugar en terapéutica.

La utilización de los fármacos incluidos en nuestro hospital es la siguiente: Pacientes en tratamiento de enero a noviembre de 2010:

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Abatacept (FFT)	Total
Espondilitis anquilosante	38	18	11	-	67
Artritis psoriásica	20	37	33	4	94

Actualmente, en casos refractarios a anti-TNF α en el hospital se está utilizando abatacept, que únicamente cuenta con un EC fase II todavía no publicado, con resultados similares a los del resto de terapias biológicas. En este EC pendiente de publicar se incluyeron pacientes refractarios a otras terapias previas, que podían ser metotrexato, anti-TNF u otras.

8.3 Propuesta de inclusión.

Se propone incluir Golimumab como C-2 para EA y APs: SE INCLUYE COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO de otros anti-TNF α ya incluidos en GFT. El medicamento es de eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas y por tanto, el fármaco que existirá en el hospital será el que resulte de la evaluación de minimización de costes.

Con esta inclusión se considera necesario la realización de un protocolo en el hospital en aras de conseguir el mejor coste/efectividad de estos tratamientos.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica de Simponi® (Golimumab). AEM.
2. 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)
3. R. D. Inman et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3402-12. (C0524T09)
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Kay J. et al. Golimumab: A novel human anti-TNF- α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Core Evid. 2010 Jun 15;4:159-70.

8. Increased Dose or Decreased Dosing Interval of Biologics: Clinical Effectiveness. Health Technology Inquiry Service.
9. 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.
10. 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.
11. Mease PJ, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004, 50:2264–2272.
12. 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.
13. 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.
14. Philip J. Mease. Psoriatic Arthritis: Pharmacotherapy Update. *Curr Rheumatol Rep* (2010). 12:272–280
15. C T Ritchlin, A Kavanaugh, D D Gladman, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:1387:94
16. Singh JA, Wells GA, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *The Cochrane Library* 2011, Issue 2.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Increased Dose or Decreased Dosing Interval of Biologics: Clinical Effectiveness. 28 July 2010.