

Golimumab en AR

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, basado en el informe del GHEMA

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Simponi®
Presentaciones: E/1 pluma precargada 50mg
Laboratorio: Schering-Plough
Precio adquisición: PVL= 1117 €
Grupo Terapéutico: L04AB06: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

2.- Solicitud:

Dr. Eduardo Collantes Estévez. Director UGC Reumatología. Fecha solicitud: 7 Octubre 2010

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

Eficacia:

Golimumab ha demostrado su eficacia en la mejoría de los signos y síntomas (ACR), la función física (HAQ y BASFI) y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (AP), siendo el único anti-TNF que ha demostrado su eficacia en pacientes con AR que han fallado a un tratamiento previo con otro anti-TNF. Además de los resultados obtenidos de eficacia (ACR20, ACR50, ACR70; DAS 28, BASFI, etc) los pacientes tratados con golimumab han demostrado mejorías de la anemia, el cansancio (AR), los trastornos del sueño (EA), la recuperación de la función física normal (PCS del SF-36) y la productividad comunicada por los pacientes en las 3 patologías.

Golimumab también mejora los nuevos criterios de valoración usados en la AR (entre ellos marcadores y episodios cardiovasculares), así como otros signos y síntomas de la APs (como la afectación de la piel y las uñas, la dactilitis y la entesitis) y de la EA (incluida una comparación directa de 3 índices de entesitis)

Seguridad

En los 5 estudios clínicos pivotaes, golimumab fue seguro, bien tolerado y tuvo una baja incidencia de reacciones en el lugar de inyección (menos del 6%). Es el biológico SC que menos reacciones alérgicas en el lugar de inyección ha producido. Un punto importante es que el volumen de inyección total de Simponi® es $\leq 0,5$ ml (contiene 50 mg de golimumab). Este volumen es inferior al de otros anti-TNF. Un volumen de inyección menor disminuye el dolor de la inyección.

Facilita la adherencia/cumplimiento

Es el primero y único anti-TNF que presenta una pauta posológica mensual por vía subcutánea. En una encuesta realizada a 586 pacientes con Artritis Reumatoide (RAISE) en la que participaron 53 reumatólogos de 8 países de Europa y Canadá, entre ellos España, un 20% de los pacientes manifestó necesitar ayuda (emocional y/o física) en la preparación y/o administración de las inyecciones subcutáneas y presentar dolor o irritación en el lugar de la inyección. Un 76% de los pacientes prefería un fármaco que fuera eficaz, que fuera fácil de administrar (69%) y con una menor frecuencia de administración (75%). Basándonos en esto, las características de Golimumab hacen prever una alta adherencia y un buen cumplimiento.

3.2.-Resumen del informe

Golimumab es un nuevo antiTNF cuyos resultados de eficacia junto a metotrexate (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.

En pacientes con AR con fracaso previo al menos a un anti-TNF, es el único antiTNF que tiene resultados de un ensayo clínico y la indicación propiamente dicha, pero sus resultados son inferiores a los del resto de fármacos biológicos no anti TNF (rituximab, abatacept y tocilizumab), con intervalos de confianza en la RAR y el NNT que no son superponibles. Los antiTNF disponibles, infliximab, adalimumab y etanercept no poseen un ensayo clínico propiamente dicho, pero han probado su eficacia en el rescate de pacientes con fracaso a un antiTNF en diversos estudios, está recogido en los consensos de las distintas sociedades científicas relacionadas y es práctica habitual en todos los centros.

Respecto a seguridad, frente a una menor incidencia de reacciones en el lugar de inyección, derivada de su posología y el volumen de líquido a inyectar, encontramos como cualquier fármaco nuevo un menor conocimiento sobre su toxicidad a largo plazo y sobre reacciones adversas graves de baja frecuencia no detectadas aún.

Como posología, sí es entre los subcutáneos el de pauta más cómoda, 1 vez cada 4 semanas, frente a 1 vez cada 2 semanas de adalimumab y 1 vez por semana de etanercept.

Por tanto no aporta nada en eficacia, incluso es peor como rescate que el resto de biológicos, en seguridad, menos reacciones en el punto de inyección frente a la incertidumbre sobre su perfil de seguridad a largo plazo y de baja frecuencia, con una posología más cómoda.

La CFT propone considerar este fármaco en el manejo de la AR sólo para:

- Pacientes sin tratamiento previo a otro biológico, para aquellos que rechacen el tratamiento intravenoso (Infliximab) y además cumplan que:
 - estén en tratamiento anticoagulante oral con alto riesgo de sangrado, donde la posología más espaciada pueda evitar un evento en ellos, o
 - tengan otros tratamientos subcutáneos (excluyendo metotrexate), minimizando el traumatismo para el paciente.
- Tras fallo a un antiTNF, en caso de haber sido tratado ya con uno de los subcutáneos y se presente reacción en el punto de inyección limitante y el paciente rechace el cambio a un biológico de administración intravenosa, sea antiTNF o no.

En espondiloartropatías, golimumab ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes naive a un biológico, con resultados similares al resto de antiTNF. En el caso de AP parece encontrarse un efecto dosis dependiente que no ha sido confirmado.

No posee ningún estudio empleándolo como rescate tras fallo a un anti TNF. El resto de anti TNF tampoco lo poseen, pero en la práctica clínica se emplean con buenos resultados. En esta línea la CFT ha aprobado el uso fuera de indicación de abatacept en EA.

El S^o Farmacia propone considerar este fármaco en el manejo de las espondiloartropatía como equivalente terapéutico del resto de antiTNF. La menor información disponible sobre su seguridad aconsejan evitar su empleo como fármaco de elección, proponiendo su uso en líneas posteriores aunque no tenga esa indicación expresamente.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España (1):

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

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

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.

Posología, forma de preparación y administración.

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

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

Farmacocinética.

La absorción 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.

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

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

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

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.-Resultados de los ensayos clínicos en ARTRITIS REUMATOIDE:

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.

Resultados de eficacia														
Referencia: Emery P et al. Arthritis Rheum. 2009 Aug;60 (8):2272-83.														
Estudio GO-BEFORE														
Breve descripción: Estudio que evalúa la eficacia y seguridad de GOLIMUMAB en pacientes naive a MTX con AR.														
-Nº de pacientes: 673 pacientes.														
-Diseño: Ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo de 52 semanas.														
-Tratamiento grupo control:														
Grupo 1: MTX + placebo (Pbo)														
-Tratamiento grupo activo:														
Grupo 2: GOLIMUMAB (GLM) 100 mg sc c/4 semanas + placebo														
Grupo 3: GOLIMUMAB 50 mg sc c/4 semanas + MTX														
Grupo 4: GOLIMUMAB 100 mg sc c/4 semanas + MTX														
Para los pacientes en tratamiento con MTX , la dosis de inicio fue de 10mg/semana la semana 0 y fue aumentado 2,5mg cada 2 semanas hasta alcanzar 20mg/semana a la semana 8.														
-Criterios de inclusión: Pacientes adultos diagnosticado de AR activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios ACR como mínimo tres meses antes de la administración de GOLIMUMAB y que no hayan recibido más de 3 dosis semanales de MTX oral como tratamiento de la AR. Se permite el uso de AINES, otros analgésicos y corticoides orales.														
-Criterios de exclusión: pacientes que han recibido previamente infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, natalizumab y otros agentes citotóxicos, incluyendo clorambucilo, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas, y otros agentes alquilantes. El uso de otros FAMEs distintos de MTX, agentes citotóxicos y otros fármacos biológicos no estaba permitido.														
-Tipo de análisis: ITT y post-hoc por intención de tratar modificado*														
* Si no se observaba una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los grupos se realizaba una comparación de datos emparejados entre grupo GLM 50 mg +MTX y el de GLM 100 + MTX. Si el resultado era positivo se llevaba a cabo una comparación de no inferioridad entre el grupo de GLM sólo y el de MTX sólo.														
Variable principal: Diferencia en ACR 50 a la sem 24 entre grupo 3 y 4 combinados vs grupo 1 y la combinación de 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 (%)	GLM 50mg + MTX caps y GLM 100mg + MTX caps	RAR (IC95%)			NNT (IC 95%)			p		
						GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GRUPO COMB	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GRUP COMB	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GRUP COMB
Resultado principal														
ACR50	47 (29,4)	52 (32,7)	64 (40,3)	58 (36,5)	122 (38,4)	10.9% (0.5 a 21.3)	7.1% (-3.2 a 17.4)	9% (0.1 a 17.8)	9 (5 a 200)	14 (-31 a 6)	11 (6 a 1000)	0.038	0.177	0.049
Resultados secundarios de interés														
ACR20 sem 24	79(50)	82(52)	98(61,6)	98(61,6)	196(62)	12.3% (1.4 a 23.1)	12.3% (1.4 a 23.1)	12.3% (2.8 a 21.7)	8 (4 a 71)	8 (4 a 71)	8 (5 a 36)	0.028	0.028	0.011
ACR70 sem 24	25(15,6)	22(13,8)	38(23,9)	38(23,9)	67(21,1)	8.3% (-0.4 a 17)	8.3% (-0.4 a 17)	5.4% (-1.7 a 12.6)	12 (-250 a 6)	12 (-250 a 6)	18 (-59 a 8)	0.064	0.535	0.155

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

Estudio GO-AFTER

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

-Nº de pacientes: 461 pacientes.

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

-Tratamiento grupo control→

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

-Tratamiento grupo activo→

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

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

*En la semana 16, aquellos pacientes en tratamiento con brazo placebo o Golimumab 50 mg que no habían alcanzado una disminución mayor del 20% en la inflamación y el dolor de las articulaciones fueron incluidos en una fase de rescate doble ciego.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de artritis reumatoide: Con al menos 4 articulaciones hinchadas y 4 sensibles, de acuerdo a los criterios de la ACR como mínimo 3 meses antes del screening
- Tratados con al menos un inhibidor de TNF-α (etanercept, adalimumab o infliximab). La última dosis debería haber sido administrada mínimo 8 semanas antes de la 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 hidroxiquina, 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)
- También se admitió tratamiento con corticoides orales (no más de la dosis equivalente a 10 mg de prednisona/día) y con AINES (si dosis estables las 2 semanas previas al inicio del estudio)

Criterios de exclusión:

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

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

Tipo de análisis: ITT

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

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

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

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

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

ACR 70 sem 14	3(2%)	16(10%)	14(9%)	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

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

The GO-FORWARD Study.

Nº de pacientes: 444

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

Tratamiento grupo control y tratamiento grupo activo:

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

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

Criterios de inclusión:

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

Criterios de exclusión:

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

Pérdidas: 27 pacientes (6%)

Tipo de análisis: ITT

Resultados semana 14													
Variable evaluada en el estudio	PBO + MTX N(133)	GLM 100mg + PBO N (133)	GLM 50mg + MTX N (89)	GLM 100mg + MTX N (89)	RAR (IC95%)			NNT (IC 95%)			p		
	N(%)	N (%)	N (%)	N (%)	GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX
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 100mg + 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	-0,13 (-0,38 a 0,13)	-0,13 (-0,63 a 0,25)	-0,38 (-0,75- a -0,13)	-0,50 (-0,75 a -0,13)							GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX
Reducción de HAQ-DI de 0.25 o más (% pac)	38.6%	45.3%	68.2%	72.1%							0.240	<0.001	<0.001
Resultados secundarios de interés					GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX	GLM 100mg + PLA	GLM 50mg +MTX	GLM 100mg + MTX
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

5.2.-COMPARACIONES INDIRECTAS

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

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

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

Estudios independientes, todos incluyen un grupo control placebo + MTX**Ensayos clínicos**

- * Etanercept + MTX vs placebo + MTX. Weinblatt ME et al. NEJM 1999 (17)
- * Adalimumab + MTX vs placebo + MTX. Estudio ARMADA. Arthritis Rheum 2003 (18)
- * Infliximab + MTX vs placebo + MTX. Maini R et al. Lancet 1999 (19)
- * Rituximab + MTX vs placebo + MTX. Estudio DANCER. Arthritis Rheum 2006 (20)
- * Abatacept + MTX vs placebo + MTX. Kremer JM. Ann Intern Med 2006 (21)
- * Tocilizumab + MTX vs placebo + MTX. Estudio OPTION. Lancet 2008 (22)
- * GOLIMUMAB + MTX vs placebo + MTX. Estudio GO-FORWARD. Arthritis Rheum 2009 (10)

Resultados evaluados en la semana 24

	Variable ACR20 en la semana 24 (semana 30 para infliximab)		RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)
	FÁRMACO + MTX % pacientes	MTX % pacientes		
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.

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.

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.

-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 semana 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.

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, America del norte y Asia) excepto en America 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 America latina. Es una **hipótesis de los autores** para intentar justificar el gran número de pacientes respondedores del grupo 1 y que obviamente no se esperaban.

Las tasas de respuesta de GLM solo (grupo 2) son similares a las de otros ensayos con ANTI-TNF, pero no son estadísticamente mayores que las del grupo MTX solo (grupo 1). Además, los pacientes del grupo 2 cuando empezaron a tratarse con GLM se les dieron capsulas de placebo deMTX, en vez de capsulas con MTX activo, por lo que si a estos pacientes parte de la enfermedad les era controlada por el MTX partían en desventaja respecto al resto de grupos que si tenían MTX activo.

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

5.3. RESULTADOS EN ESPONDILOARTROPATIAS (EA y AP)

Resultados de eficacia								
Referencia: Inman RD et al. Arthritis Rheum. 2008 Nov;58 (11):3402-12.								
Estudio GO-RAISE								
Breve descripción: Estudio que evalúa la eficacia y seguridad de GOLIMUMAB en pacientes con EA naive a un biológico.								
-Nº de pacientes: 356 pacientes.								
-Diseño: Ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo de 24 semanas (1.8:1.8:1)								
-Tratamiento								
Grupo 1: Golimumab 50mg/4 semanas								
Grupo 2: Golimumab 100 mg sc c/4 semanas								
Grupo 3: Placebo sc c/4 semanas								
-Criterios de inclusión: Pacientes adultos diagnosticado de EA activa, con un índice BASDAI>4 y un valoración del dolor>4 con inadecuada respuesta a AINEs o FAMES.								
-Criterios de exclusión: EA completa de la columna, otra enfermedad inflamatoria reumática, infección grave 2 meses antes, tuberculosis activa o latente, infección oportunista en los 6 meses previos, hepatitis, VIH, trasplantados, neoplasias, esclerosis múltiple o insuficiencia cardiaca.								
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 n=78 (%)	GLM 50mg n=138 (%)	GLM 100mg n=140 (%)	RAR (IC95%)		NNT (IC 95%)		
Resultado principal ASAS 20 14 semanas	21.8%	59.4%	60.0%	GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	
				37.6% (25.3-49.9)	38.2% (26-50.4)	3 (3-4)	3 (2-4)	
Resultados secundarios de interés				GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	
				ASAS 40 sem 24	28.1% (16.6-39.6)	35.3% (23.8-46.8)	4 (3-7)	3 (3-5)
				BASDAI 50 sem 24	40.2% (28.9-51.6)	33.8% (22.4-45.1)	3 (2-4)	3 (3-5)

Los resultados fueron estadísticamente significativos de cada dosis de golimumab frente a placebo y sin diferencias entre ellos.

Los resultados se mantuvieron en los subgrupos estudiados de sexo, raza, edad y peso, salvo en el brazo de Golimumab 50mg en el cuartil de peso >87kg y en el brazo de Golimumab 100mg de entre 75-87kg. En estos subgrupos la respuesta no fue diferente de placebo.

Como efectos adversos en seguridad, a destacar un aumento en las enzimas hepáticas en los grupos de golimumab

Comparación indirecta

Estudio	Nº pacientes	Variable principal eficacia	Anti-TNF	Placebo	RAR	NNT
Davis et al (2003)	Etanercept 138 Placebo 139	Respuesta ASAS 20 a la semana 12	59%	28%	31% (19.5-41.7)	4 (3-6)
Van der Heijide et al 2005	Infliximab 201 Placebo 78	Respuesta ASAS 20 a la semana 24	61,2%	19,2%	42% (30.9-53)	3 (2-4)
Van der Heijide et al 2006	Adalimumab 208 Placebo 107	Respuesta ASAS 20 a la semana 12	58,2%	20,6%	37,6% (27.4-47.8)	3 (3-4)
Inman et al 2008	Golimum 50 138 Placebo 78	Respuesta ASAS 20 a la semana 14	59,4%	21,8%	37,6% (25.3-49.9)	3 (3-4)
Inman et al 2008	Golimum 100 138 Placebo 78	Respuesta ASAS 20 a la semana 14	60,0%	21,8%	38,2% (26-50.4)	3 (2-4)

Los resultados de Golimumab son comparables al resto de antiTNF

Resultados de eficacia

Referencia: Kavanaugh A et al. Arthritis Rheum. 2000; 60:976-86.

Estudio GO-REVEAL

Breve descripción: Estudio que evalúa la eficacia y seguridad de GOLIMUMAB en pacientes con AP naive a un biológico.

-**Nº de pacientes:** 405 pacientes.

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

-Tratamiento

Grupo 1: Golimumab 50mg/4 semanas

Grupo 2: Golimumab 100 mg sc c/4 semanas

Grupo 3: Placebo sc c/4 semanas

-**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos diagnosticado de Aps activa a pesar de tratamiento con AINEs, con al menos 3 articulaciones dolorosas y 3 tumefactas, FR negativo.

-**Criterios de exclusión:** EA completa de la columna, otra enfermedad inflamatoria reumática, infección grave 2 meses antes, tuberculosis activa o latente, infección oportunista en los 6 meses previos, hepatitis, VIH, trasplantados, neoplasias, esclerosis múltiple o insuficiencia cardiaca.

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 n=113 (%)	GLM 50mg n=146 (%)	GLM 100mg n=146 (%)	RAR (IC95%)		NNT (IC 95%)		
				GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	
Resultado principal ACR 20 14 semanas	9%	51%	45%	GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	
				41.8% (32.2-51.5)	36.4% (26.7-46)	3 (2-4)	3 (3-4)	
Resultados secundarios interés				GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	GLM 50mg vs P	GLM 100mg vs P	
				PASI75 sem 24	37.15 (28.6-45.5)	55.6% (47-64.1)	3 (3-4)	2 (2-3)
				NAPSI (cambio medio) sem 24	33% (25.3-40.5)	54% (46-62)	4 (3-4)	2 (2-3)

El ensayo no estaba diseñado para comparar las dosis de golimumab, aunque parece encontrarse un efecto dosis dependiente que no se veía en AR.

En seguridad, los EA relacionados con el punto de inyección son similares entre golimumab y placebo.

Se han recogido 3 casos de neoplasias, todas en el grupo de golimumab 100. Datos adicionales posteriores a la semana 24 y hasta la 52 importantes son la aparición de 2 muertes más en el grupo de golimumab 50 mg, 1 de ellas por el desarrollo de un cáncer de pulmón microcítico, otro caso de cáncer de pulmón en golimumab 100mg, 2 casos de cáncer de células basales en golimumab 50mg y otro caso de histoplasmosis hepática.

6.- Evaluación de la seguridad

Reacciones adversas

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

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$):

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

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

Se exponen en la tabla adjunta:

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

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

- **Neoplasias:** Se desconoce el posible papel del tratamiento con anti-TNF en el desarrollo de neoplasias, por lo que se debe tener precaución al considerar el tratamiento en pacientes con antecedentes o cuando se valore si continuar con el tratamiento en pacientes que las desarrollen.

- **Linfoma:** Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente los pacientes con enfermedad muy activa y/o exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, pueden presentar mayor riesgo, que la población general en cuanto al desarrollo de linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con anti-TNF

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

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

Precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s							
MEDICAMENTO							
	Golimumab pluma precargada	Tocilizumab vial 80-200 mg	Etanercept 50 mg soluc iny en jeringa	Adalimumab 40 mg jer prec	Infliximab 100 mg polvo para solución en perfusión	Rituximab 100 y 500 mg vial en soluc para perfusión	Abatacept vial 250 mg para perfusión
Precio unitario (PVL+IVA)	1.248 €	134,925 €-335,768 €	227,806 €	485,3 €	514,54 €	241,27-1199,61 €	348,213 €
Posología	50 mg al mes	8 mg/Kg iv (no menos 480 mg) c/4 sem Peso: <60 Kg: 2 viales 200 mg + 1 de 80 mg 60-75Kg: 3 viales de 200 mg >75 Kg: 3 viales de 200 mg + 1 vial de 80 mg	25 mg 2 v/semana ó 50 mg c/ semana	40 mg c/15 días	3 mg/Kg iv semanas 0,2 y 6. Post 1 dosis c/8 semanas. Peso< 67 Kg→ 2 viales Peso> 67 Kg→ 3 viales	1000 mg iv días 1 y 15	10 mg/Kg: <60Kg→500 mg (2 viales) 60-100 Kg→750 mg (3 viales) >100 Kg→1000 mg (4 viales) Semana 0,2 y 4, post c/4 sem
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	14.976 €	<60 Kg: 10.484 € 61-75Kg: 13.095 € >75 Kg: 14.849 € (13 semanas)	11.846 € (52 semanas)	12.617 € (26 semanas)	Primer año tto (9 dosis): <67 Kg→ 9.258,37 € >67 Kg→ 13.887 € Años siguientes (7 dosis): <67 Kg→ 7.200 € >67 Kg→ 10.801 €	4.798,44-9.596,88 € (1 ó 2 ciclos)	Primer año (15 dosis) <60Kg→10.446 € 60-100 Kg→15.669 € >100 Kg→ 20.893 € Años siguientes (13 dosis) <60Kg→9.053 € 60-100 Kg→13.580 € >100 Kg→ 18.107 €
Costes asociados							
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+3.130 €	<60 Kg: -1.362 € 61-75Kg: +1.249 € >75 Kg: +3003 €	-----	+771 €	Primer año tto (9 dosis): <67 Kg→ -2.587,63 € >67 Kg→ +2041 € Años siguientes (7 dosis): <67 Kg→ -4.646 € >67 Kg→ -1.045 €	- 7.047 € (1 ciclo) - 2.249 € (2 ciclos)	1er año tto (15 dosis) <60Kg: - 2.360 € 60-100Kg: + 2.863 € >100Kg: + 8.087 € Años siguientes (13 dosis) <60Kg: - 3.753 € 60-100Kg: + 774 € >100Kg: + 5.301 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

Eficacia:

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

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).

En EA y AP presenta una eficacia similar al resto de antiTNF utilizándolo como primer biológico.

Seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron infecciones bacterianas o virales y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Los principales riesgos identificados o potenciales incluyen: infecciones graves incluyendo tuberculosis e infecciones oportunistas, tumores malignos, fallo cardiaco congestivo, hipertensión, trastornos, desmielinizantes, hepatotoxicidad y procesos autoinmunes

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

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

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

Coste. El coste de un tratamiento con Golimumab durante el periodo de 1 año cuesta 3.130 € más que etanercept si tomamos éste como anti-TNF de referencia.

Golimumab como terapia de inicio en AR con anti-TNF es menos eficiente que empezar con etanercept, adalimumab o infliximab, y emplearlo como fármaco de segunda línea tras fracaso a un anti-TNF también sería menos eficiente que el resto de biológicos no antiTNF. Por tanto en general no aporta resultados para su inclusión en la AR derivados de su perfil de eficacia, seguridad y coste. Tan sólo su posología y vía de administración podrían orientar su uso en un reducido grupo de pacientes.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Simponi®. European Medicines Agency (Revisada 20 Oct 2009). Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/simponi/emea-combined-h992es.pdf> [Consulta 17/02/2010].
2. Ficha técnica de Simponi®. Food and Drugs Administration (Revisada Nov 2009). Disponible en URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125289s006lbl.pdf [Consulta 17/02/2010].
3. Ficha Técnica de Roactemra® (Tozilizumab). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/emea-combined-h955es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
4. Ficha técnica Enbrel® (Etanercept). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/emea-combined-h262es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
5. Ficha técnica Humira® (Adalimumab). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/emea-combined-h481es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
6. Ficha técnica Remicade® (Infliximab). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/emea-combined-h240es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
7. Ficha técnica Mabthera® (Rituximab). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/emea-combined-h165es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
8. Ficha técnica Orencia® (Abatacept). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/emea-combined-h701es.pdf>. Consulta [02/05/2010].
9. European Public Assessment Report (EPAR) for Simponi®. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Scientific Discussion Simponi®. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/simponi/H-992-en6.pdf>. Consulta [04/04/2010].
10. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun; 68(6): 789-796.
11. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study) a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009 Jul 18; 374:210-21.
12. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsua EC, Strugberg I, Durez P et al. Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor α Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneously Every Four Weeks in Methotrexate-Naive Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Twenty-Four-Week Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Golimumab Before Methotrexate as First-Line Therapy for Early-Onset Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 Aug; 60 (8): 2272-83.
13. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, Dickman L, Sieper J, Kim SI et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-3412. (GO-RAISE)
14. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86. (GO-REVEAL)
15. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of new drug treatments for rheumatoid arthritis: etanercept and infliximab. The National Institute for Clinical Excellence. www.nice.org. [Consulta Abril de 2010].
16. Balsa A. ¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica? *Reumatol Clin* 2007; 3:38-44.
17. Oldfield V, Plosker GL. Golimumab. En el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. *Biodrugs* 2009; 23 (2):125-135.
18. Prado E, Marcos Rodríguez JA, Márquez Saavedra E, Gil-Navarro MV, Monzón Moreno A, Espinosa Bosch M. Informe de Tocilizumab en artritis reumatoide para la Guía Fármaco terapéutica de Andalucía. Disponible en: <http://www.iuntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Tocilizumab%20en%20AR.pdf>. Consulta [Abril 2010]
19. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Flox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340(4): 253-9.

20. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA study trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 35-45.
21. Maini R, Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) vs placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACR study Group. *Lancet* 1999; 354(9194): 1932-9.
22. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793-806.
23. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Effects of Abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12): 865-76.
24. Smolen JS, Beaulieu A, Rubler-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E et al. Effect of interleukin-6-receptor inhibition, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 987-97.
25. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806.
26. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1114-23.
27. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1516-23.
28. Singh JA, Nooralochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Jan; 20(1). Art. No.:CD008341.
29. McCluggage LK, Scholtz JM. Golimumab: a tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2010; 44(): 135-44.
30. 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
31. 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.
32. Strand V, Singh JA. Newer Biological Agents in Rheumatoid Arthritis: Impact on Health-Related Quality of Life and Productivity. *Drugs*. 2010 Jan; 70 (2):121-145.
33. Pappas DA, Bathon JM, Hanicq D, Yasothan U, Kirkpatrick P. Golimumab. *Nature Reviews* 2009; Vol 8: 695-696.
34. Zidi I, Bouaziz A, Mnif W, Bartegi A, Ben Amor N. Golimumab and malignancies: true or false association? *Med Oncol*. Published online 2010 April 7. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/274303362p406405/>. Consulta [06/05/2010]
35. FDA ALERT[8/4/2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals>. Consulta [06/05/2010].
36. Food and Drugs Administration. Simponi Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS), Noviembre 2009: Disponible en URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM164980.pdf>. Consulta [06/05/2010].

Fecha de aprobación de este informe por la CFT: 24 de noviembre de 2010