



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	GOLIMUMAB
Nombre comercial y presentación	▲ Simponi (Centocor B.V, MSD) Pluma precargada 50mg/0,5ml: 1.162€ (PVL+ IVA)
Condiciones de dispensación:	Uso Hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA
Fecha de autorización EMA:	Octubre 2009
Código ATC:	L04AB06: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).
Excipientes:	Sorbitol 50mg, L-histidina, polisorbato 80
Conservación:	2 – 8 °C

INTRODUCCIÓN¹⁻³

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva de las articulaciones, de etiología desconocida y caracterizada por la transformación de la membrana sinovial en un tejido altamente vascularizado llamado pannus. Existe una progresiva erosión ósea y destrucción del cartílago, así como deformaciones articulares.

El objetivo del tratamiento debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes así como inducir la remisión de la enfermedad (DAS28<2,6).

El tratamiento de la AR debería comenzarse lo antes posible tras el diagnóstico (preferiblemente antes de 3 meses) con un tratamiento combinado de fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) clásicos y corticoides, si bien en presencia de comorbilidades o contraindicaciones podría emplearse monoterapia.

También disponemos de fármacos biológicos: inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α) (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y el último autorizado: golimumab); inhibidor de la IL-1 (anakinra); anti CD-20 (rituximab), anti CTLA-4-Ig (abatacept), y anti IL-6 (tocilizumab). Los FAMES más relevantes según el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) son el metotrexato y la leflunomida, aunque no se excluye el empleo de otros.

Según la SER el tipo y la combinación de fármacos son menos importantes que la rapidez e intensidad de la introducción de los FAMES; intensidad referida a una rápida escalada de dosis.

El documento de la SER indica también que el fármaco biológico debe ser elegido en función de la indicación de su ficha técnica, la situación clínica y condiciones generales del paciente y la experiencia clínica del médico prescriptor. Serían candidatos a terapia biológica los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME relevante no haya conseguido el objetivo terapéutico. Sin embargo, el NICE indica que el tratamiento con anti-TNF- α debería considerarse como una opción en adultos con AR y DAS28>5,1 confirmado en al menos dos ocasiones separadas entre sí por lo menos un mes. Además estos pacientes deberían haber fracasado al tratamiento combinado con dos FAMES siendo uno de ellos metotrexato (a menos que esté contraindicado).

La artritis psoriásica (AP) y espondilitis anquilosante (EA) forman parte de las espondiloartritis (EsA). Las EsA constituyen un conjunto de enfermedades reumáticas que comparten diversas características inmunogenéticas, clínicas, radiológicas y evolutivas. Estas enfermedades se caracterizan por provocar una inflamación crónica de las entesis y otras estructuras con tendencia a producir anquilosis ósea.

La AP es una enfermedad inflamatoria articular crónica asociada a la presencia de psoriasis cutánea, y generalmente a factor reumatoide negativo. Se trata de una enfermedad de difícil definición, con manifestaciones clínicas muy heterogéneas, de curso remitente y generalmente independiente de la afectación cutánea.

La EA es la enfermedad más frecuente y característica del grupo de las EsA. Es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta primariamente al esqueleto axial

(articulaciones sacroilíacas y columna vertebral), las entesis, y cuya lesión más característica es la sacroilitis. El proceso inflamatorio puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa que a su vez conduce, en estadios avanzados, a la anquilosis hasta en un 30% de los pacientes. Menos frecuente, pero no por ello menos importante, es la afectación de articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies, pudiendo aparecer manifestaciones extraarticulares como la uveítis.

El objetivo del tratamiento tanto en AP como en EA es la remisión de la enfermedad, o en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural.

Algunos FAME, como el metotrexato, la ciclosporina A, la sulfasalazina y la leflunomida, son eficaces en el tratamiento sintomático de las formas periféricas de la AP. No se ha demostrado, sin embargo, que estos tratamientos sean beneficiosos en la progresión del daño estructural de pacientes con EA o AP.

El tratamiento de la EA se basa fundamentalmente en el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y terapia física, con una eficacia demostrada sobre todo en el control de los síntomas vertebrales. Hay poca evidencia científica de que los FAME sean eficaces en la EA. La sulfasalazina se ha demostrado eficaz en estudios controlados, aunque de forma modesta en las manifestaciones periféricas de la EA y su utilidad en las formas axiales es controvertida.

Un número notable de pacientes con distintas formas de EsA no responde a los AINE y los FAME. Distintos estudios controlados en pacientes con EA y AP han demostrado el beneficio clínico de los anti-TNF- α : el receptor soluble del TNF- α , etanercept y los anticuerpos monoclonales anti-TNF- α : infliximab, adalimumab y el último registrado y que ocupa nuestra revisión: golimumab. Los 4 fármacos están registrados actualmente para el tratamiento de EA y AP resistentes al tratamiento convencional.

INDICACIONES APROBADAS⁴

Artritis reumatoide (AR)

Golimumab (GOL), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado en el tratamiento de AR 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.

Artritis psoriásica (AP)

GOL, 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. También ha demostrado mejorar la función física en esta población de pacientes.

Espondilitis anquilosante (EA)

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

MECANISMO DE ACCIÓN⁴

GOL 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.

Hay evidencias procedentes de estudios no clínicos de que GOL es un inhibidor selectivo del TNF- α .

FARMACOCINÉTICA^{4,5}

La absorción de GOL tras inyección subcutánea es similar cuando se inyecta en el brazo, el abdomen o el muslo, con una biodisponibilidad absoluta media del 51%.

Después de una inyección subcutánea la concentración máxima se alcanza en 2-6 días y el estado estacionario hacia la semana 12 de tratamiento.

La distribución a los tejidos es limitada, y la vida media tras 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 aminoácidos.

Los pacientes que no recibían tratamiento concomitante con MTX tenían concentraciones séricas en el estado estacionario un 30% menores.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN⁴

GOL se debe administrar por vía subcutánea.

La posología es la misma para las 3 indicaciones autorizadas: 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, de forma conjunta con MTX, si procede.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica máxima 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 GOL 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.

Pacientes pediátricos (< 18 años): 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 en estas poblaciones de pacientes y no se pueden hacer recomendaciones de dosis.

EFICACIA CLÍNICA^{1, 5-14}

En el informe EPAR de la EMA se describen **5 ensayos clínicos pivotaes fase III** (todos ellos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos e internacionales) para las distintas indicaciones que tiene aprobadas Golimumab. **Tres** de ellos se realizaron en pacientes con **artritis reumatoide activa (AR)**, **uno** en pacientes con **espondilitis anquilosante (EA)** y **uno** en pacientes con **artritis psoriásica (AP)**. Además en la búsqueda bibliográfica se han encontrado publicados otros ensayos clínicos que no se han tenido en cuenta bien por ser fase II, por ser continuación de los ensayos pivotaes y ser de difícil interpretación (se permitía terapia de rescate) o por administrarse GOL por vías distintas a las aprobadas actualmente en su ficha técnica (ejemplo: vía iv). Las distintas escalas de valoración clínica de la AR, AP y EA se describen en el anexo 6.

Pacientes con Artritis Reumatoide

En el ensayo **GO-BEFORE** se estudiaron pacientes con AR y no tratados anteriormente con MTX, mientras que en el ensayo **GO-FORWARD** participaron pacientes con actividad de su AR a pesar del tratamiento previo con MTX y en el ensayo **GO-AFTER** se estudió a pacientes con una actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento previo con terapia biológica con anti-TNF. No existen ensayos clínicos comparativos con anti-TNF u otras terapias biológicas.

Todos los pacientes de los ensayos de artritis reumatoide tenían ≥ 18 años y AR de moderada a grave, y diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) (ver anexo 6) como mínimo tres meses antes de la selección inicial para el ensayo. Los pacientes debían presentar una enfermedad activa, definida por presentar dolor y tumefacción o inflamación en al menos 4 articulaciones. En los ensayos GO-BEFORE y GO-FORWARD, los pacientes debían cumplir además, al menos dos de los siguientes criterios: PCR $\geq 1,5$ mg/dl o VSG ≥ 28 mm/h; ≥ 30 min de rigidez matutina; erosión ósea determinada por radiografías y/o RMN; o positividad para anti-cuerpo anti-péptido citruliniano o positivas para factor reumatoide.

En los ensayos GO-BEFORE y GO-FORWARD se estudió GOL en monoterapia y también asociado a MTX, en el ensayo GO-AFTER se estudiaba GOL en monoterapia pero se permitía el empleo de FAMES

(MTX, sulfasalazina, hidroxicloroquina) si los pacientes los tenían ya basalmente. En todos los ensayos se permitía administrar corticoides a una dosis ≤ 10 mg de prednisona o equivalente y AINES si las dosis eran estables durante las dos semanas previas. Se excluyeron los pacientes con tratamiento previo con anti-TNF u otras terapias biológicas y se prohibía el empleo de otros FAMES diferentes a los estudiados (salvo GO-AFTER). **En todos ellos se administraron GOL 50 ó 100 mg por vía sc cada 4 semanas y en los casos en los que se indica se administró MTX por vía oral a una dosis de 10-25 mg/semana.** En los ensayos GO-FORWARD y GO-AFTER se permitía en la semana 16 terapia de rescate si el paciente no conseguía una mejoría del 20% respecto a la basal en el recuento de articulaciones dolorosas (AD) y articulaciones tumefactas (AT). Dicha terapia consistía en añadir MTX o GOL o aumentar la dosis de GOL según el grupo de estudio.

La **variable principal** de los ensayos pivotaes en **AR** fue la proporción de pacientes que conseguían ACR50 (ver anexo 6) en la semana 24 (GO-BEFORE) o ACR20 (ver anexo 6) en la semana 14 (GO-FORWARD Y GO-AFTER). En el ensayo GO-FORWARD también se consideró como variable principal la mejoría en la puntuación basal de la escala de valoración Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) en la semana 24. En todos los ensayos el análisis de superioridad se realizó por ITT y además en el ensayo GO-BEFORE se llevó a cabo un estudio de no-inferioridad entre GOL en monoterapia y MTX.

Como variables secundarias principales se consideraron entre otras el porcentaje de pacientes con respuestas ACR50 y ACR70, pacientes que conseguían remisión (DAS28 $<$ 2,6), los pacientes con respuesta EULAR buena o moderada (ver anexo 6) o la valoración funcional según la escala HAQ-DI.

Pacientes sin tratamiento previo con MTX (“naive” a MTX)⁶

En el ensayo **GO-BEFORE** (ver anexo 1) se estudió la eficacia y seguridad de GOL en 637 pacientes con AR activa sin tratamiento previo con MTX. Se randomizaron los pacientes en cuatro grupos: PBO+MTX; GOL 100 mg+PBO; GOL 50mg+MTX y GOL100mg+MTX. En este ensayo, GOL+MTX (resultados de los grupos combinados) no fueron más eficaces que MTX sólo para reducir los signos y síntomas de la AR determinados por la escala ACR, según el análisis ITT principal no modificado en la semana 24 (variable principal: diferencias en la respuesta ACR50 de los grupos combinados de GOL+MTX vs placebo+MTX); 38,4% en el grupo combinado de GOL+MTX y 29,4% en el MTX+PBO (p=0,053). Sin embargo si se realizaba un análisis ITT modificado y se consideraban sólo los pacientes que habían recibido alguna dosis de los fármacos del estudio la respuesta ACR50 a las 24 semanas era estadísticamente superior (38,5% vs 29,4% p=0,049). Esta superioridad estadística sí que se encuentra en otras variables secundarias como ACR20, remisión (DAS28 $<$ 2,6) y respuesta moderada-buena según DAS28.

GOL 50+MTX alcanzó mejor respuesta ACR50 que MTX solo y GOL100 en monoterapia.

En este ensayo se demuestra que GOL 100 mg sólo no es más eficaz que MTX oral solo, de acuerdo con el análisis de no-inferioridad en la población de análisis por ITT modificado.

Los autores indican que el grupo GOL 100+MTX no parece tener más eficacia que el grupo GOL50+MTX.

Pacientes con AR persistente a pesar de tratamiento previo con MTX^{7,8}

En el ensayo **GO-FORWARD** (ver anexo 2) se estudió la eficacia y seguridad de GOL en 444 pacientes con AR activa y persistente a pesar del tratamiento previo con MTX. Se randomizaron los pacientes a los mismos cuatro grupos que en el ensayo GO-BEFORE. El tratamiento combinado de los grupos con GOL+MTX fue significativamente mejor que MTX solo para obtener respuesta ACR20 en la semana 14 (variable principal) (55,6% vs 33,1% p $<$ 0,001). Esta mejoría en la respuesta ACR20 en la semana 14, se mantenía entre el grupo GOL 50mg+MTX (posología recomendada en ficha técnica) frente al de MTX (55,1% vs 33,1% p=0,001). También fue superior significativamente en mejorar la función física al conseguir mejoría en la puntuación basal de la escala HAD-QI en la semana 24. No se observaron diferencias en la eficacia entre las distintas dosis de GOL (50 ó 100 mg) asociadas a MTX. Curiosamente los pacientes que recibieron GOL en monoterapia mostraron beneficio en la respuesta ACR50 pero no en la ACR20 en la semana 14.

En la semana 16 precisaron terapia de rescate un 31% de los pacientes con MTX, un 27% de los pacientes con GOL en monoterapia y un 17% de los pacientes con GOL 50mg+MTX. Esto hace que al final del ensayo una mayoría de los pacientes estén con GOL (79%) y sólo 92 se mantengan con MTX en monoterapia a partir de la semana 16. Este hecho dificulta la interpretación de los datos a 24 y 52 semanas ya que la comparativa entre grupos respecto a los tratamientos que emplean no se mantiene balanceada.

Pacientes con AR tratados anteriormente con fármacos anti-TNF⁹

En el ensayo **GO-AFTER** (ver anexo 3) se estudió la eficacia y seguridad de GOL en 461 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento previo con los fármacos anti-TNF etanercept, adalimumab o infliximab. Se randomizaron los pacientes en tres grupos: PBO, GOL 50 mg y GOL 100 mg. Un 25% de los pacientes habían recibido previamente dos anti-TNF y un 9% tres. Al 58% de los pacientes incluidos se les había suspendido el anti-TNF previo por falta de eficacia y al 53% por intolerancia u otras razones diferentes a ineficacia. Aproximadamente 2/3 de los pacientes recibieron MTX.

La proporción de pacientes que alcanzó respuesta ACR20 en la semana 14 (variable principal) fue significativamente superior con GOL 100 mg y GOL 50 mg que con PBO (38% vs 35% vs 18%) ($p < 0,001$ para ambos grupos respecto a placebo). La mejoría en el grupo GOL 50 mg (dosis aprobada en ficha técnica) es del 17,2% (IC95% 7,5-26,9%) con un NNT aproximado de 6. Las mejoras en los signos y síntomas de la AR según respuesta ACR se mantienen en la semana 24, si bien tal y como ocurre con el ensayo anterior se hace difícil la interpretación de los datos ya que la comparativa entre grupos respecto a los tratamientos que emplean no se mantiene balanceada al permitir una terapia de rescate a partir de la semana 16. De hecho el 46,5% de los pacientes en el grupo PBO y el 26,8% en el grupo GOL 50 mg recibieron dicha terapia de rescate.

La diferencia entre la proporción de pacientes que alcanzan repuesta ACR20 en la semana 14 con GOL vs PBO fue mayor para los pacientes que recibieron FAMES concomitantemente que para los que no los recibieron (con FAMES: 40% vs 18% $p < 0,0001$; sin FAMES 29% vs 19% $p = 0,1836$). Para los pacientes que tomaban MTX la respuesta ACR20 en la semana 24 también fue superior que si no lo tomaban (47% en grupos combinados de GOL vs 18% con PBO).

En los grupos combinados de GOL frente al PBO, los pacientes que recibieron previamente uno o dos anti-TNF (pero no los de tres) alcanzaron una respuesta ACR20 significativamente superior en la semana 14 (un anti TNF: 38% vs 20% $p = 0,0021$; dos anti-TNF 38% vs 16% $p = 0,0141$; tres anti-TNF: 14% vs 14% $p = 0,951$).

En los pacientes que sólo habían recibido un anti-TNF la respuesta ACR20 no se veía afectada por el tipo de fármaco (etanercept, adalimumab o infliximab).

La respuesta con GOL, frente a PBO, en la variable ACR20, tiende a ser algo mejor en los pacientes a los que se suspendió el anti-TNF por falta de eficacia que en los que se suspendió por otro motivo, aunque en ambos casos la respuesta con GOL es significativamente superior a PBO.

Pacientes con Artritis Psoriásica¹⁰

En el ensayo **GO-REVEAL** (ver anexo 4) se estudia la eficacia y seguridad de GOL en 405 pacientes con artritis psoriásica (AP) activa a pesar del tratamiento previo con FAMES o AINES. Definían AP activa como la presencia de al menos 3 articulaciones dolorosas y 3 inflamadas, factor reumatoide negativo, al menos un brote de AP y la presencia de psoriasis en placas con una lesión calificada al menos de 2 cm de diámetro. No se permitía el uso previo de otros anti-TNF. Se randomizaron los pacientes en tres grupos: placebo, GOL 50 mg y GOL 100 mg todos ellos sc cada 4 semanas. Se permitía el empleo de MTX (48% de los pacientes), corticoides (16%) y AINES (76%). Se permitió una terapia de rescate en la semana 16 en los pacientes que habían experimentado una mejora $< 10\%$ en el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas. Esta terapia de rescate consistía en pasar de placebo a GOL50 y de GOL50 a GOL100.

La variable principal fue el porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 en la semana 14, y como variables secundarias principales se valoraron la respuesta ACR20 en la semana 24, los pacientes que consiguen un PASI75 en la semana 14 y la mejoría en la puntuación de la calidad de vida con la escala HAQ en la semana 24 y del componente físico de la escala SF-36 en la semana 14. La proporción de pacientes que alcanzó respuesta ACR20 en la semana 14 fue significativamente superior con GOL100 mg y GOL 50 mg que con PBO (45% vs 51% vs 9%) ($p < 0,001$ para ambos grupos respecto a placebo). La mejoría en la respuesta ACR20 en el grupo GOL 50 mg (dosis aprobada en ficha técnica) es del 41,9% con un NNT aproximado de 2,4. GOL en las dos dosis estudiadas fue también significativamente superior a placebo en todas las variables secundarias principales.

La respuesta ACR20 era independiente del empleo o no de MTX por el paciente. Significativamente más pacientes en los grupo GOL100 y GOL50 alcanzaban respuestas PsARC (ver anexo 6) (72% vs 73% vs 21% $p < 0,001$) y respuesta DAS28 según criterios EULAR (67% vs 66% vs 24% $p < 0,001$). No hubo diferencias entre placebo y GOL en el porcentaje de pacientes con dactilitis, aunque sí una menor proporción de pacientes presentaban entesitis en la semana 24 (50% vs 49% vs 69% $p = 0,003$ para GOL100 y $p = 0,002$ para GOL50). GOL 50+MTX también consiguió una mejoría estadísticamente

significativa en el Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) que indica la onicopatía del paciente (mediana del cambio sobre el NAPSI basal en la semana 24: 0% MTX vs 33% GOL 50 +MTX $p < 0,001$).

No se hizo una comparativa directa entre las dos dosis de GOL y no existen ensayos clínicos comparativos con anti-TNF u otras terapias biológicas.

Pacientes con Espondilitis Anquilosante¹¹

En el ensayo **GO-RAISE** (ver anexo 5) se estudia la eficacia y seguridad de GOL en 356 pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) y respuesta inadecuada a AINES a dosis máximas o FAMES durante al menos 3 meses, diagnosticada con los siguientes criterios: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 (escala 0-10) y dolor espinal valorado con escala visual analógica (EVA) ≥ 4 (escala 0-10 cm). No se permitía el uso previo de inmunosupresores ni otros Anti-TNF. Se randomizaron los pacientes en tres grupos: placebo, GOL 50 mg y GOL 100 mg todos ellos sc cada 4 semanas. Se permitió el empleo de MTX (20%), sulfasalazina (26%) e hidroxicloroquina (1,4%), así como corticoides (16%) y AINES (90%). Se permitió una terapia de rescate (pasar de placebo a GOL 50 mg y de GOL 50 mg a GOL 100 mg) en la semana 16 en los pacientes que habían experimentado una mejora $< 20\%$ en las variables: dolor de espalda y rigidez matinal.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los 3 grupos en cuanto a la puntuación BASDAI (6,8 de media), dolor de espalda EVA (7,6 de media), PCR, tratamientos concomitantes, etc. Sin embargo la duración de la enfermedad era menor en los grupos de GOL 50 y GOL 100 que en el placebo (5,2 vs 5,15 vs 7,25 años). Así mismo los grupos no estuvieron balanceados en cuanto a la proporción de pacientes con manifestaciones extraaxiales (uveítis, psoriasis, dactilitis, entesitis etc.)

La variable principal fue el porcentaje de pacientes con una mejora de al menos el 20% en la escala Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group Criteria (ASAS20) en la semana 14 (ver anexo 6). La proporción de pacientes que alcanzó respuesta ASAS20 en la semana 14 fue significativamente superior con GOL 100 mg y GOL 50 mg que con placebo (60% vs 59,4% vs 21,8 %) ($p < 0,001$ para ambos grupos respecto a placebo). La mejoría en la respuesta ASAS20 en el grupo GOL 50mg (dosis aprobada en ficha técnica) es del 37,6% con un NNT aproximado de 2,7.

GOL en las dos dosis estudiadas fue también significativamente superior a placebo en muchas de las variables secundarias: BASDAI50, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index Disease (BASFI), actividad de la enfermedad evaluada por el paciente, componente físico de la calidad de vida medida por SF-36, ASAS40, ASAS 5/6, dolor de espalda nocturno, etc. Un análisis por regresión logística indicó que el efecto en la variable principal era atribuible al grupo de tratamiento, al nivel de PCR basal y al peso corporal, pero no había asociación con el empleo o no de FAMES y la duración de la enfermedad. La respuesta a GOL 50 no fue estadísticamente significativa respecto a placebo en los pacientes con peso > 87 kg. Así mismo en el grupo de GOL combinado la respuesta fue mayor en los pacientes con PCR basal $> 0,6$ que en los $\leq 0,6$ mg/dl y en los que tenían PCR $> 1,5$ mg/dl que en los que tenían $\leq 1,5$ mg/dl.

En el estudio no hubo claras diferencias de eficacia entre las dos dosis de GOL. Los autores indican que los resultados de eficacia son de una magnitud similar a los estudios previos con otros anti-TNF en EA, sin embargo no existen ensayos clínicos comparativos directos con otros anti-TNF u otras terapias biológicas.

Comparaciones indirectas de eficacia entre las distintas terapias biológicas^{15,16}

En una revisión de la Cochrane sobre el uso de GOL en AR, en la que se analizan los tres ensayos clínicos antes citados, concluyen que la calidad de los estudios es elevada, que la posología aprobada de 50 mg c/4 semanas asociada a MTX es la más eficaz, que las respuestas ACR50 son similares a las obtenidas para otros anti-TNF comercializados y lo sitúa como una de las alternativas en pacientes tratados previamente con algún anti-TNF.

Por el momento no se dispone de estudios comparativos entre las distintas terapias biológicas disponibles. Todas ellas disponen de ensayos pivotaes en fase III de diseños similares donde se evalúa la eficacia y seguridad de los tratamientos en pacientes con AR.

a) Pacientes con AR y respuesta inadecuada a FAMES, incluyendo MTX y sin fallo previo a ningún fármaco biológico

Todos los fármacos biológicos disponibles para el tratamiento de la AR tienen publicados ensayos clínicos en fase III, controlados con placebo, en combinación con MTX, en pacientes con AR refractaria a MTX. La variable principal empleada en todos los casos es la respuesta ACR20.

Ensayos clínicos				
Etanercept + MTX vs placebo + MTX		Weinblatt ME, et al. NEJM 1999		
Adalimumab + MTX vs placebo + MTX		Estudio ARMADA. Arthritis Rheum 2003		
Infliximab + MTX vs placebo + MTX		Estudio ATTRACT. Maini R et al. Lancet 1999		
Rituximab + MTX vs placebo + MTX		Estudio DANCER. Arthritis Rheum 2006		
Abatacept + MTX vs placebo + MTX		Kremer JM. Ann Intern Med 2006		
Tocilizumab + MTX vs placebo + MTX		Estudio OPTION. Lancet 2008		
Golimumab + MTX vs placebo + MTX.		Estudio GO-FORWARD. Arthritis Rheum 2009		
	% de pacientes con Respuesta ACR20 en la semana 24 (semana 30 para infliximab)		RAR (IC 95%)	NNT (IC95%)
	Fármaco + MTX	Placebo + MTX		
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%)	4 (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)

Aunque se han incluido en la tabla, rituximab y abatacept sólo están aprobados tras fracaso a anti-TNF. El documento de consenso de la SER⁹ indica que en el tratamiento de la AR no hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro.

Las comparaciones indirectas son siempre difíciles por las diferencias que puedan existir entre las poblaciones, los tratamientos concomitantes permitidos o empleados, las dosis de los fármacos, el diseño de los estudios, etc. La eficacia en el grupo de los fármacos biológicos se mueve entre el 50% y el 71%, pero la eficacia del grupo placebo+MTX también varía ampliamente entre el 14% y el 40%. Con todas las dificultades que implican estas comparaciones, podemos indicar que los resultados entre las distintas terapias son similares, ya que los intervalos de confianza en la RAR y el NNT son superponibles.

b) Pacientes con AR con respuesta inadecuada al menos a un fármaco biológico

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

Ensayos clínicos				
Rituximab + MTX vs placebo + MTX.		Estudio REFLEX. Arthritis Rheum 2006		
Abatacept + FAME vs placebo + FAME		Estudio ATTAIN. NEJM 2005		
Tocilizumab + MTX vs placebo + MTX		Estudio RADIATE. Ann Rheum Dis 2008		
Golimumab + FAME vs placebo + FAME		Estudio GO-AFTER. Lancet 2009		
	% de pacientes con respuesta ACR20 en la semana 24		RAR (IC 95%)	NNT (IC95%)
	Fármaco + MTX/FAME	Placebo + MTX/FAME		
Rituximab	51%	18%	33% (25-41%)	3 (3-4)
Abatacept	50%	19%	31% (22-40%)	3 (3-5)
Tocilizumab	50%	10%	40% (31-49%)	3 (2-3)
Golimumab	34%	17%	17% (8-27%)	6 (4-13)

Con las dificultades que entraña realizar comparaciones indirectas, especialmente si comprobamos que existen diferencias importantes en la respuesta en el grupo placebo + MTX/FAME, los resultados de eficacia de GOL en pacientes con AR y 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 NNT que en ocasiones no son superponibles.

En el documento de consenso de la SER se indica que rituximab es el único agente biológico con impacto demostrado en el daño estructural en pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF y el NICE no recomienda abatacept para el tratamiento de pacientes con AR por no considerarlo un tratamiento eficiente. Aunque es práctica clínica habitual utilizar otro anti-TNF tras fallar un primero (basándose en estudios observacionales), no hay ensayos clínicos para ningún otro anti-TNF distinto a GOL que haya demostrado su eficacia en este grupo de pacientes.

c) Pacientes con artritis psoriásica

Por el momento no se dispone de estudios comparativos entre las distintas terapias biológicas disponibles (infiximab, adalimumab, etanercept y golimumab). Todas ellas disponen de ensayos pivotales en fase III de diseños similares donde se evalúa la eficacia y seguridad de los tratamientos en pacientes con AP. Adalimumab y etanercept son los únicos que han demostrado que inhiben la progresión radiográfica en esta indicación.

Ensayos clínicos				
Etanercept vs placebo	Mease PJ, et al Arthritis Rheum 2004;50:2264-72			
Adalimumab vs placebo	Mease PJ, et al Arthritis Rheum 2005;52:3279-89			
Infiximab vs placebo	Antoni CE, et al Arthritis Rheum 2005;52:1227-36			
Golimumab vs placebo	Estudio GO-REVEAL. Kavanaugh A, et al. Arthritis Rheum 2009;60:976-986			
	% de pacientes con Respuesta ACR20 en la semana 12 (ADA y ETN), 16 (INF) y 14 (GOL)		RAR	NNT
	Fármaco	Placebo		
Etanercept	59%	15%	44%	2,3
Adalimumab	58%	14%	44%	2,3
Infiximab	65%	10%	55%	1,8
Golimumab 50 mg	51%	9%	42%	2,4

Las comparaciones indirectas son siempre difíciles por las diferencias que puedan existir entre las poblaciones, los tratamientos concomitantes permitidos o empleados, las dosis de los fármacos, el diseño de los estudios, etc. La eficacia en el grupo de los fármacos biológicos se mueve entre el 51% y el 65%, pero la eficacia del grupo placebo también varía ampliamente entre el 9% y el 15%. Con todas las dificultades que implican estas comparaciones, podemos indicar que los resultados entre las distintas terapias son similares. Debe tenerse en cuenta que en el caso de INF los pacientes debían haber fallado al menos a una FAME, y en el caso de GOL si habían fallado a FAME o AINES.

d) Pacientes con espondilitis anquilosante

Por el momento no se dispone de estudios comparativos entre las distintas terapias biológicas disponibles (infiximab, adalimumab, etanercept y golimumab). Todas ellas disponen de ensayos pivotales en fase III de diseños similares donde se evalúa la eficacia y seguridad de los tratamientos en pacientes con EA.

Ensayos clínicos				
Etanercept vs placebo	Davis JC Jr, et al Arthritis Rheum 2003;48:3230-6			
Adalimumab vs placebo	Estudio ATLAS. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2006;54:2136-46			
Infiximab vs placebo	Estudio ASSERT. van der Heijde D et al Arthritis Rheum 2005;52:1582-591			
Golimumab vs placebo	Estudio GO-RAISE. Inman RD et al Arthritis Rheum 2008;58:3402-12			
	% de pacientes con Respuesta ASAS20 en la semana 12 (ADA y ETN), 24 (INF) y 14 (GOL)		RAR	NNT
	Fármaco	Placebo		
Etanercept	59%	28%	31%	3,2
	57% semana 24	22% semana 24	35% semana 24	2,9 semana 24
Adalimumab	58,2%	20,6%	37,6%	2,7
Infiximab	61,2%	19,2%	42%	2,4
Golimumab 50 mg	59,4%	21,8%	37,6%	2,7

Las comparaciones indirectas son siempre difíciles por las diferencias que puedan existir entre los criterios de inclusión o exclusión, las poblaciones, los tratamientos concomitantes permitidos o empleados, las dosis de los fármacos, el diseño de los estudios, el momento en el que se mide la variable principal etc. La eficacia en el grupo de los fármacos biológicos varía poco y se mueve entre el 58,2% y el 61,2%, y la eficacia del grupo placebo varía más ampliamente (entre el 19,2% y el 28%). Con todas las dificultades que implican estas comparaciones, podemos indicar que los resultados entre las distintas terapias parecen similares.

SEGURIDAD^{4,5}

Se han obtenido datos de seguridad de un total de 2.154 pacientes tratados con GOL, en las 3 indicaciones autorizadas, aproximadamente la mitad con cada una de las dosis de 50mg y 100mg. Para las distintas indicaciones se han tratado durante al menos 6 meses un total de 1.180 pacientes con AR, 427 con AP y 325 con EA, y durante al menos 12 meses: 512 con AR, 254 con AP, y 160 con EA.

Las RAM se han evaluado en la semana 16 (antes de la posibilidad de cambio de tratamiento de placebo a GOL 50mg o de GOL 50mg a GOL 100mg), en la semana 24 (fin del estudio) y en algunos casos de RAM graves se han incluido las comunicadas en los estudios de extensión.

El perfil de RAM es similar al de otros fármacos anti-TNF.

Las RAM más frecuentes (>10%) fueron las infecciones e infestaciones: 28,3% pacientes con GOL vs 24,7% pacientes control, sobre todo infecciones del tracto respiratorio superior y nasofaringitis.

En la siguiente tabla se detallan las RAM catalogadas como frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)

Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas (p.e. celulitis), infecciones víricas (influenza, herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales
Sangre y del sistema linfático	Anemia
Sistema inmunológico	Reacciones alérgicas (broncoespasmos, 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

Muertes:

Hasta junio de 2008 se han producido 12 muertes en el grupo de GOL y 1 en el de placebo. Las muertes posiblemente relacionadas con GOL fueron 9 y las causas fueron: infección, neoplasia, y eventos cardiacos y hepáticos; 3 casos de accidente/suicidio no estaban relacionados.

No se aportan datos de incidencia ni tiempo de exposición.

RAM graves o importantes:

AR: hasta la semana 16, la sepsis y neumonía fueron mas frecuentes en el grupo de GOL: 1(0,3%) y 1(0,3%) para GOL 50mg, y 4(0,6%) y 2(0,3%) para GOL 100mg respectivamente comparada con ningún caso para placebo. Hasta la semana 24 la frecuencia de neumonía fue similar, mientras que la sepsis fue más frecuente para GOL (1(0,3%) para GOL 50mg, 5(0,7%) para GOL 100mg) y ningún caso para placebo. AP: tanto en la semana 16 como en la 24 las RAM graves fueron menos frecuentes en el grupo de GOL combinado (1,7% y 2%) que en el de placebo (5,3% y 6,2%).

EA: tanto en la semana 16 como en la 24 las RAM graves fueron menos frecuentes en el grupo de GOL combinado (4,3% y 5,4%) que en el de placebo (5,2% y 6,52%).

Infecciones graves:

Para todas las indicaciones la infección grave más frecuente en pacientes tratados con GOL fue la sepsis. En la semana 16, los pacientes en tratamiento de base con corticoides tenían más probabilidad de infecciones graves. Hasta junio de 2008, en los 5 estudios en fase III se notificaron 7 casos de tuberculosis. No se han descrito casos de TBC activa en pacientes tratados con fármacos anti-TBC.

Neoplasias

En los estudios en fase II y III se observaron más casos de linfoma en el grupo de GOL mientras que la incidencia de cáncer de piel distinto de melanoma y otras neoplasias era menor que en el placebo, sin diferencias estadísticamente significativas. El total de casos de neoplasias fue menor en el grupo GOL que en el placebo.

El periodo de seguimiento: 24-52 semanas es demasiado corto para extraer conclusiones definitivas.

Enfermedades autoinmunes

Se ha descrito un caso de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), un síndrome *lupus-like*, 5 casos de psoriasis pustular y 2 vasculitis.

Trastornos hepatobiliares

Se han descrito aumentos en los enzimas hepáticos > 8xLSN, la mayoría transitorios y asintomáticos. Un panel de expertos revisó 12 casos de trastornos hepatobiliares considerados importantes (9 con GOL, 3 con placebo). El n° de eventos significativos era bajo: 3 pacientes suspendieron el tratamiento definitivamente y 2 temporalmente.

Efectos adversos pulmonares de interés

En los 5 estudios fase III hubo 1 caso de enfermedad pulmonar intersticial (GOL+MTX), 4 casos de neumonitis (2 MTX, 2 GOL+MTX), y 1 de alveolitis fibrosante (GOL+MTX). Todos estos eventos ocurrieron en pacientes con AR y no se puede excluir la implicación del MTX, ya que se sabe que está relacionado con RAM pulmonares.

Seguridad cardiovascular

En el EC de EA hubo un mayor n° de pacientes con trastornos cardíacos en el grupo de GOL (0 placebo vs 6 (2,2%) en el grupo de GOL combinado): 2 anginas de pecho, 1 flutter, 1 infarto de miocardio, 2 palpitaciones, 1 taquicardia. La mayoría de estos pacientes tenían enfermedad cardíaca preexistente. También fueron más frecuentes los trastornos vasculares, sobre todo hipertensión. Hubo 2 casos de insuficiencia cardíaca congestiva con GOL. Dado que en los EC la insuficiencia cardíaca congestiva fue un criterio de exclusión, se debe tener precaución en estos pacientes. Está contraindicado en insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase III/IV).

Trastornos psiquiátricos

Hasta junio de 2008 ha habido 1 caso de suicidio y 5 intentos. Hasta la semana 24 ocurrieron RAM psiquiátricas en 4,2% en el grupo placebo y 5,3% en grupo GOL, la mayoría casos de insomnio, depresión y ansiedad. No hay indicios claros de una mayor incidencia de RAM psiquiátricas con GOL.

Trastornos desmielinizantes

En los estudios fase III hubo 1 caso de desmielinización que es una RAM conocida de los fármacos anti-TNF.

Reacciones en el lugar de inyección

Hasta la semana 24 hubo 1 caso de eritema grave en el lugar de inyección; el resto de reacciones han sido leves o moderadas, eritemas en su mayoría, aunque sí más frecuentes con GOL: 3,4-6,7% vs 2-2,7% con placebo.

Eventos inmunológicos

La incidencia de formación de anticuerpos para GOL fue de un 4,3% en los estudios fase III con tasas similares en las 3 indicaciones reumatológicas. Los pacientes positivos para anticuerpos tenían una incidencia algo mayor de reacción en el lugar de inyección.

Test de laboratorio

Además de las elevaciones en los enzimas hepáticos se detectaron algunos casos de disminución significativa de neutrófilos.

Plan de farmacovigilancia: el laboratorio ha puesto en marcha un plan de minimización de riesgos.

PRECAUCIONES DE EMPLEO⁴

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

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

Infecciones

Antes, durante y tras el tratamiento con GOL, debe vigilarse en los pacientes la posibilidad de desarrollo de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de GOL puede tardar 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 GOL.

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

Tuberculosis

Antes de iniciar el tratamiento con GOL, es preciso descartar la existencia de infección tuberculosa activa o latente. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con GOL. Si se diagnostica una tuberculosis latente, debe iniciarse su tratamiento antes de iniciar el tratamiento con GOL.

Reactivación del virus de la hepatitis B

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 GOL. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con GOL 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 mismo.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se desconoce el posible papel del tratamiento con anti-TNF en el desarrollo de neoplasias. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con anti-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 anti-TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad por ICC. No se ha estudiado GOL en pacientes con ICC. GOL debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Se deberá suspender el tratamiento con GOL en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o en los que se observe un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

Trastornos neurológicos

El uso de anti-TNF, incluyendo GOL, se ha asociado en raras ocasiones con la aparición o exacerbación de 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 GOL.

Reacciones hematológicas

Se han notificado durante la fase post-comercialización casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados anti-TNF. Durante los ensayos clínicos con GOL se han notificado de manera poco frecuente citopenias como pancitopenia. Se debe considerar interrumpir la administración de GOL 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 *lupus like* después del tratamiento con GOL y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con GOL.

Vacunas

Los pacientes tratados con GOL pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de microorganismos 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 en tratamiento con GOL.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos de fase III en AR, AP y EA, no se observaron diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de edad igual o superior a 65 años (n=155) que recibieron GOL en comparación con pacientes más jóvenes. No obstante, se deben tomar precauciones en pacientes de edad avanzada y prestar especial atención a la aparición de infecciones.

Insuficiencia renal y hepática

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

Excipientes

Simponi contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar Simponi.

Cirugía

Se recomienda suspender el tratamiento con GOL 2 semanas antes de una intervención quirúrgica programada.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios de interacciones.

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

Vacunas de virus vivos: las vacunas de virus vivos no se deben administrar simultáneamente con GOL.

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

CONTRAINDICACIONES

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

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

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

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

Se debe proporcionar al paciente una tarjeta de alerta con información sobre la seguridad del fármaco para evitar su uso en caso de infecciones graves o disminuir el riesgo de reactivación de las mismas.

EVALUACIÓN ECONOMICA

	Golimumab 50 mg	Infliximab 100 mg	Adalimumab 40 mg	Etanercept 50 mg	Rituximab 500 mg	Abatacept 250mg	Tocilizumab 80 y 200 mg
Precio unitario (PVL+IVA) €	1.162	514,36	485,30	227,83	1.199,61	322,09	80mg:129,1 200mg: 322,8
Posología	50mg/mes (<=100kg) 100mg/mes >100kg	3mg/kg 0-2-6 sem. / 8 sem 5mg/kg en AP y EA	40 mg/ 2 semanas	50 mg/semana	Ciclo: 1.000 mg/15 días, 2 dosis 1-2 ciclos/año****	(60-100 Kg) 10mg/kg 0-2-4 sem. Seguir /4 sem.	8 mg/kg/4 semanas
Coste 1er año (€) (48 semanas)	12.782 (<=100kg) 25.564 (>100kg si respuesta insuficiente) (11meses= 48 semanas)	8.230 para 67 kg * 12.344 para 80-100kg** AP y EA: 60kg: 12344 80kg:16459	11.648	10.935	4.799-9.598**** coste anual	12.562 ***	<=60kg: 9.297 67kg: 10.847***** 75kg: 11.622 85 kg: 13.171
Coste a partir del 2º año (€) (48 semanas)	Igual que el primer año	6.173 (67kg) 9.258, (80-100kg) AP y EA: 60kg: 9.258 80kg: 12.345 (6 dosis)	11.648	10.935	4.799-9.598	11.596 (12 dosis)	Igual que el primer año
Administración	SC	Hospital de día iv	SC	SC	Hospital de día iv	Hospital de día iv	Hospital de día iv

- * Dos viales de infliximab (200 mg) para 67 Kg. Total 8 dosis de 200mg= 8.897€.
- ** Tres viales de infliximab (300 mg) para 80-100 Kg. Total 8 dosis de 300mg= 13.345€.
- *** Tres viales de abatacept (750 mg) para >60- <100 Kg. 13 dosis en total.
- **** para rituximab según los expertos lo más habitual son 2 ciclos/año.
- ***** para 67kg: TCZ: 2 viales de 200 + 2 de 80mg. 1,745€/mg*560mg *12 días (48 semanas)= 11.726 € (12.704€/año, cifra para comparar con rituximab).

Además hay que añadir el coste derivado de la administración intravenosa en el hospital de día infliximab (8 días/año), rituximab (2-4 días/año), abatacept (13-15 días/año) y TCZ (13 días/año).

Se ha elegido el valor del peso 67 kg como valor comparativo porque es el peso medio de los pacientes con AR

Solamente los biológicos anti-TNF alfa están autorizados en AP y EA. Para adalimumab, etanercept y GOL la dosis es la misma que para AR, sin embargo la posología de infliximab es mayor: 5 mg/kg.

CONCLUSIONES

GOL es un anticuerpo monoclonal humano con un mecanismo de acción (anti-TNF α) similar a otros fármacos ya existentes, y aprobados también para el tratamiento de la AR, AP y EA.

EFICACIA

* **Artritis reumatoide.**

Pacientes con AR que no han recibido tratamiento previo con MTX.

GOL en monoterapia no ha demostrado ser superior a MTX. Por ello, esta forma de tratamiento no está aprobada en ficha técnica.

Pacientes con actividad persistente de su AR a pesar del tratamiento con MTX.

GOL en monoterapia no ha demostrado ser superior a MTX en monoterapia. Sin embargo, GOL asociado a MTX sí ha demostrado ser superior a MTX en el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR20 en la semana 14. Según comparaciones indirectas, con todas las limitaciones que conllevan, parece que no hay diferencias significativas de eficacia con el resto de anti-TNF (etanercept, adalimumab e infliximab) en esta situación.

Pacientes con AR activa y que habían recibido previamente otros anti-TNF.

GOL ha demostrado ser más eficaz que placebo en el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR20 en la semana 14. Es eficaz en pacientes que habían recibido 1-2 fármacos anti-TNF, y sin diferencias en la respuesta en función del anti-TNF previo utilizado. Según comparaciones indirectas, con todas las limitaciones que conllevan, parece que en pacientes con AR y fracaso previo al menos a un anti-TNF, los resultados con GOL son inferiores a otros fármacos biológicos. En las recomendaciones de la SER, tras fracaso terapéutico a un anti-TNF, se admite como opción administrar otro anti-TNF, siendo GOL el único que ha demostrado eficacia mediante un ensayo clínico doble ciego, randomizado y controlado. En líneas generales puede concluirse también que:

- No se ha demostrado superioridad de la dosis de GOL 100 mg frente a la dosis de GOL 50 mg en ninguna de las tres situaciones de AR.
- No existen ensayos clínicos comparativos directos con otros fármacos biológicos en el tratamiento de la AR en ninguna de las situaciones planteadas.
- Hasta el momento no se han publicado datos sobre el efecto de GOL en la progresión radiológica de la AR.

* **Artritis psoriásica.**

GOL ha demostrado ser más eficaz que placebo en el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR20 en la semana 14. La respuesta fue independiente del empleo o no de MTX. GOL también fue superior en la respuesta a entesitis pero no así en las dactilitis. No se hizo una comparación directa entre las dosis de 50 y 100 mg de GOL, pero no parecen existir diferencias significativas entre ambas. Según comparaciones indirectas, con todas las limitaciones que conllevan, parece que no hay diferencias significativas de eficacia con el resto de anti-TNF (etanercept, adalimumab e infliximab) en el tratamiento de la AP.

* **Espondilitis anquilosante.**

GOL ha demostrado ser más eficaz que placebo en la proporción de pacientes que alcanzan respuesta ASAS20 en la semana 14. La respuesta fue dependiente del peso corporal (mejor respuesta con GOL 50

mg si peso < 87 kg) y del valor basal de PCR (mejor respuesta si PCR > 1,5 mg/dl), e independiente del uso de MTX y la duración de la enfermedad. No hubo diferencias de eficacia entre las dos dosis de GOL. Según comparaciones indirectas, con todas las limitaciones que conllevan, parece que no hay diferencias significativas de eficacia con el resto de anti-TNF (etanercept, adalimumab e infliximab) en el tratamiento de la EA.

SEGURIDAD

El perfil de efectos adversos parece similar al del resto de anti-TNF. Todos los EC han sido de corta duración por lo que los datos de seguridad a largo plazo son todavía bastante limitados. Actualmente no se conocen las RAM poco frecuentes o que aparecen en tratamientos prolongados. La principal preocupación son las infecciones. Se están llevando a cabo estudios de extensión que nos proporcionarán más datos.

En resumen, en AR, AP y EA golimumab ha demostrado ser un fármaco eficaz, pero no más que otros anti-TNF según comparaciones indirectas.

Tiene como ventaja la comodidad de la administración, vía subcutánea, mensual, y como desventajas la poca experiencia de uso y la inexistencia de resultados en variables radiográficas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marengo JL, González I, 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*. 2010; 6:23-36.
- 2 Grupo ESPOGUÍA. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. 2009.
- 3 NHS. NICE clinical guideline 79. The management of rheumatoid arthritis in adults. February 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
- 4 Ficha técnica. EMA. Simponi[®].
- 5 European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. Simponi. EMEA/H/C/000992. www.emea.europa.eu
- 6 Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg 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;60: 2272-83.
- 7 Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789-796.
- 8 Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1129-1135.
- 9 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;374:210-21.
- 10 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. Twenty-four-week efficacy and safety results of randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:976-986.
- 11 Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402-3412.
- 12 Collantes E, Fernández JL, García-Vicuña R, et al. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2007; 3 Supl2:S61-S71.

- 13 Zarco P. Cómo evaluar a los pacientes con espondilitis en la práctica clínica diaria. Reumatol Clin. 2005; 1 Supl1:S16-S20.
- 14 Gratacós J. Manejo del paciente con espondiloartritis anquilosante en remisión parcial con tratamiento biológico: ¿es posible suspender el tratamiento? Reumatol Clin. 2010.doi:10.1016/j.reuma.2009.12.001.
- 15 Singh JA, Noorbalochi S, Singh G. Golimumab para la artritis reumatoide (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2010 N° 1. Oxford: Update Software LTD. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2010 Issue 1 Art n°:CD008341).
- 16 Golimumab en artritis reumatoide. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2010. Modelo de informe de evaluación GENESIS-SEFH. Versión nº3.0.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalago.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porrás Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Alberto Alonso Ruiz.
- Joaquín Belzunegui Otano.

ANEXO 1. ENSAYO CLÍNICO GO BEFORE. GOL en pacientes "NAIVE" a MTX

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>EC GO BEFORE</p> <p>Emery P et al (Arthritis Rheum. 2009;60: 2272-83)</p> <p>Período de realización: diciembre 2005- octubre 2007)</p> <p>Financiado por Centocor y Schering Plough</p>	<p>EC en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico internacional (90 centros) de 52 semanas de duración y seguido por una fase de extensión abierta de 5 años.</p> <p><u>Aleatorización</u> 1:1:1:1 en cada grupo. (estratificada por centro y nivel basal de PCR\geq 1,5 mg/dl)</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p><u>Tipo de análisis estadístico:</u> inicial ITT y a posteriori ITT modificado (sólo si habían recibido alguna dosis del tto a estudio) Si hay diferencias significativas entre el grupo combinado y el grupo 1, se hacía una comparación por pares entre el grupo 3 y el 4 con el 1. Si había diferencias estadísticas se llevaba a cabo una comparación de no inferioridad entre GOL sólo y el de MTX sólo (valor delta predefinido para la no-inferioridad de -10%)</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad de GOL en pacientes con Artritis reumatoide (AR) activa y sin tratamiento previo con MTX</p>	<p>637 pacientes randomizados (población ITT)</p> <p><u>Características basales</u> de los pacientes similares en los 4 grupos: duración de la enfermedad (media 3,5 años), DAS28 (media 6,3), ttos previos, articulaciones dolorosas o inflamadas entre otros.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Adultos con AR activa moderada a grave (criterios ACR, ver anexo) al menos 3 meses antes, que no han recibido más de 3 dosis semanales de MTX oral. Si test de TB positivo, debe recibir profilaxis antes o simultáneamente al estudio. Se permite uso concomitante de AINES, otros analgésicos para la AR y corticoides orales (\leq10 mg prednisona o equivalente) si la dosis es estable las 2 semanas previas a la inclusión.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Pacientes que han recibido previamente INF, ETN, ADA, RIT, NAT, y otros citotóxicos. No se permite uso de otros agentes citotóxicos, otros fármacos biológicos y FAMES distintos de MTX. Pacientes que reciben anakinra hace menos de 4 semanas, o alefacept o efilizumab hace menos de 3 meses.</p>	<p>- Grupo 1: PBO sc + MTX oral (n=160) - Grupo 2: GOL100 mg sc + PBO oral (n=159) - Grupo 3: GOL50 mg sc + MTX oral (n=159) - Grupo 4: GOL100 mg sc+ MTX oral (n=159)</p> <p>MTX: dosis orales de inicio de 10 mg/sem, aumento 2,5 mg cada 2 sem hasta una dosis de 20 mg/sem en la semana 8</p> <p>GOL: dosis sc cada 4 semanas</p> <p><u>Seguimiento:</u> La duración de la fase doble ciego del tratamiento era de 52 semanas pero la variable clínica principal se evaluaba a las 24 semanas.</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 637 pacientes, 38 (5,5%) no completaron el estudio en la semana 24. En los grupos GOL 12 suspendieron el tto sc por efectos adversos</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <p>• ACR50: diferencia entre la respuesta ACR50 a la semana 24 entre los grupos combinados 3 y 4 vs grupo 1 y la comparación por pares de los grupos 3 ó 4 vs grupo 1 % de pacientes con respuesta ACR 50 en la semana 24 definido como: mejoría respecto al basal de al menos un 50% en AI y AD junto a reducción en al menos 3 de las siguientes 5: severidad global de la enfermedad determinada por el médico, determinada por el paciente, severidad del dolor determinada por el paciente, puntuación en limitación funcional y respuesta a reactivantes de fase aguda (PCR o VSG)</p> <p>• Cambios desde la basal de la puntuación en la escala modificada de Sharp/van der Heijde en la semana 52 (datos no publicados)</p> <p><u>Variables secundarias</u></p> <p>• ACR20 (% pacientes con respuesta ACR20)</p> <p>• ACR70 (% pacientes con respuesta ACR70)</p> <p>• DAS28 <2.6 (remisión) (ver anexo 6)</p> <p>• respuesta DAS28 buena o moderada (ver anexo 6)</p> <p>Efectos Adversos: -% pacientes con RAM graves</p>	<p>• PBO+MTX: 47 (29,4%) GOL100+PBO: 52 (32,7%) GOL50+MTX: 64 (40,3%) p=0,042 GOL100+MTX: 58 (36,5%) p= 0,177 Combinación 3-4: 122/318 (38,4%) p= 0,053</p> <p>• No inferioridad 1 vs 2: -5,2% (delta inferior -10%)</p> <p>RAR grupo combinado vs 1: 9% (IC95% 0,1-17,8%) NNT grupo combinado vs 1: 11 (IC95% 6-1000)</p> <p>• PBO+MTX: 79 (49,4%) GOL100+PBO: 82 (51,6%) GOL50+MTX: 98 (61,6%) p=0,028 GOL100+MTX: 98 (61,6%) p=0,028</p> <p>PBO+MTX: 25 (15,6%) GOL100+PBO: 22 (13,8%) GOL50+MTX: 38 (23,9%) p=0,064 GOL100 + MTX: 29 (18,2%) p= 0,535</p> <p>PBO+MTX: 18 (11,3%) GOL100+PBO: 25 (15,7%) GOL50+MTX: 40 (25,2%) p=0,001 GOL100+MTX: 31 (19,5%) p= 0,040</p> <p>PBO+MTX: 98 (61,3%) GOL100+PBO: 107 (67,3%) GOL50+MTX: 116 (73%) p=0,027 GOL100+MTX: 122 (76,7%) p= 0,003</p> <p>Grupo 1 vs 2 vs 3 vs 4 6,9% vs 3,2% vs 6,3% vs 6,3%</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p> <p>Ensayo extensión abierto a 5 años.</p>

				-% pacientes con Infecciones graves -Stop por efectos adversos: Medicamento Sc Medicamento oral -Reacciones en punto de inyección -Anticuerpos antigolimumab	1,9% vs 1,3% vs 1,3% vs 4,4% 1,3% vs 0,6% vs 3,8% vs 4,4% 1,9% vs 0,6% vs 3,8% vs 5,7% 1,9% vs 10,8% vs 4,4% vs 8,8% --- vs 13,5% vs 3,7% vs 1,9%	
--	--	--	--	---	---	--

ANEXO 2.- ENSAYO CLÍNICO GO-FORWARD. GOL en pacientes con AR activa a pesar de tratamiento con MTX

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>EC GO-FORWARD</p> <p>Keystone EC et al Ann Rheum Dis 2009;68:789-796</p> <p>Período de realización: diciembre 2005-septiembre 2007)</p> <p>Financiado por Centocor y Schering Plough</p>	<p>EC en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico internacional (60 centros de 12 países) de 52 semanas de duración y seguido por una fase de extensión abierta de 5 años.</p> <p><u>Aleatorización</u> 3:3:2:2 en cada grupo (estratificada por centro)</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p><u>Tipo de análisis estadístico:</u> por ITT</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia de y seguridad de GOL en pacientes con Artritis reumatoide (AR) activa a pesar del tratamiento de MTX</p>	<p>444 pacientes randomizados (población ITT)</p> <p><u>Características basales</u> de los pacientes similares en los 4 grupos: duración de la enfermedad (PBO+MTX media 6,5 años; GOL+MTX media 5,3 años), DAS28 (media 6,1), ttos previos, años en tto con MTX, articulaciones dolorosas o inflamadas entre otros</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Adultos con AR activa moderada a grave (criterios ACR, ver anexo) al menos 3 meses antes. Dosis estable de MTX ≥ 15 mg y ≤ 25 mg/sem en las 4 semanas previas al screening y debían tolerar dosis 15mg/sem o más de MTX al menos 3 meses antes del screening. Se permite uso concomitante de AINEs, otros analgésicos para la AR y corticoides orales (≤ 10 mg prednisona o equivalente) si la dosis es estable las 2 semanas previas.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Hipersensibilidad conocida a IG humanas o GOL. Pacientes han recibido previamente anti-TNF, RIT, NAT, y otros citotóxicos. Los pacientes no deberían haber recibido anakinra, FAMEs distintos a MTX o corticoides iv o intraart en las 4 semanas previas o alefacept o efalizumab dentro de los 3 meses anteriores a la 1ª dosis.</p>	<p>- Grupo 1: PBO sc + MTX oral (n=133). - Grupo 2: GOL100 mg sc + PBO oral (n=133) - Grupo 3: GOL50 mg sc + MTX oral (n=89) - Grupo 4: GOL100 mg sc+ MTX oral (n=89)</p> <p>Dosis MTX ≥ 15mg y ≤ 25 mg semanales GOL: dosis sc cada 4 semanas</p> <p><u>Seguimiento:</u> La duración de la fase doble ciego del tratamiento era de 52 semanas pero las co-variables principales se evaluaban en la semana 14 (ACR20) y 24 (mejoría en la puntuación basal de HAQ-DI). Continuaban con fase de extensión abierta de 5 años. En la semana 16 se permitía a los pacientes de los grupos 1, 2 y 3 con mejoría $< 20\%$ respecto a la basal en el recuento de AD y AT una fase de rescate: cambio del placebo por GOL 50 mg (grupo 1) o MTX oral (grupo 2) o aumentar la dosis de GOL a 100 mg (grupo 3).</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 444 pacientes, 15 (3,9%) no completaron el estudio en la semana 14. 28 no completaron el estudio en la semana 24 (6,3%). En los grupos GOL 13 suspendieron el tto sc por efectos adversos.</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (% pacientes con respuesta ACR 20) en la semana 14 • Mejoría en la puntuación basal HAQ-DI en la semana 24 <p><u>Variables secundarias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50 (% pacientes con respuesta ACR50) Semana 14 • ACR70 (% pacientes con respuesta ACR70) semana 14 • DAS28 < 2.6 (remisión) (ver anexo 6) semana 14 • respuesta DAS28 buena o moderada (ver anexo 6) semana 14 	<ul style="list-style-type: none"> • PBO+MTX: 44/133 (33,1%) GOL100+PBO : 59/133 (44,4%) p=0,059 GOL50+MTX: 49/89 (55,1%) p=0,001 GOL100+MTX: 50/89 (56,2%) p< 0,001 Combinación 3-4: 99/178 (55,6%) p< 0,001 • RAR grupo 3 vs 1: 22% (IC95% 8,9-35%) NNT grupo 3 vs 1: 4,5 (IC95% 2,9-11,2) • PBO+MTX: -0,13 GOL100+PBO: -0,13 p=0,24 GOL50+MTX: -0,38 p<0,001 GOL100+MTX: -0,5 p<0,001 Combinación 3-4: -0,44 p< 0,001 • PBO+MTX: 13 (9,8%) GOL100+PBO: 27 (20,3%) p=0,016 GOL50+MTX: 31 (34,8%) p<0,001 GOL100+MTX: 26 (29,2%) p<0,001 Combinación 3-4: 57 (32%) p<0,001 PBO+MTX: 5 (3,8%) GOL100+PBO: 10 (7,5%) p=0,184 GOL50+MTX: 12 (13,5%) p=0,008 GOL100+MTX: 8 (9%) p= 0,104 Combinación 3-4: 20 (11,2%) p= 0,016 PBO+MTX: 2 (1,5%) GOL100+PBO: 11 (8,3%) p= 0,010 GOL50+MTX: 14 (15,7%) p<0,001 GOL100+MTX: 16 (18%) p<0,001 Combinación 3-4: 30 (16,9%) p<0,001 PBO+MTX: 59 (44,4%) GOL100+PBO: 79 (59,4%) p=0,014 GOL50+MTX: 63 (70,8%) p<0,001 GOL100+MTX: 67 (75,3%) p<0,001 Combinación 3-4: 130 (73%) p<0,001 	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p> <p>Ensayo extensión abierto a 5 años.</p> <p>La respuesta ACR20 a GOL + MTX no fue mejor que PBO + MTX en los pacientes de América Latina (elevada tasa de respuesta a placebo 68,2%)</p> <p>Difícil valorar los datos a 24 semanas ya que al permitir una fase de rescate en la semana 16 los grupos 1, 2 y 3 incluyen pacientes con tratamientos distintos y en el grupo 1 sólo el 63,2% de los pacientes en la semana 24 no recibían GOL (comparativa entre grupos no se mantiene balanceada)</p> <p>Publicados los datos a 52 semanas (Ann Rheum dis 2010;69:1129-1135) Respuesta ACR 20: 44% vs 45% vs 64% vs 58% Sin contar pacientes fase de rescate: 71,6% vs 69% vs 82,9% vs 69,2% Datos difíciles valorar por la fase de rescate. Los pacientes que precisaron fase de rescate tenían peor</p>

				Efectos Adversos semana 16: -% pacientes con RAM graves -% pacientes con infecciones graves - Reacciones en punto de inyección -Stop por efectos adversos semana 14: Medicamento Sc -Anticuerpos antigolimumab semana 24	Grupo 1 vs 2 vs 3 vs 4 2,3% vs 3,8% vs 5,6% vs 9% 0,8% vs 0,8% vs 2,2% vs 5,6% 2,3% vs 3% vs 4,5% vs 4,5% 3% vs 2,3% vs 2,2% vs 3,4% 5/236 (2,1%)	respuesta.
--	--	--	--	--	--	------------

ANEXO 3.- ENSAYO CLÍNICO GO-AFTER. GOL en pacientes con AR que han recibido previamente al menos un fármaco anti-TNF

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>EC GO-AFTER</p> <p>Smolen Js et al (Lancet 2009;374:210-221)</p> <p>Período de randomización: febrero 2006 - septiembre 2007</p> <p>Financiado por Centocor y Schering Plough</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, internacional (82 centros de 10 países) controlado con placebo de 24 semanas de duración</p> <p>Aleatorización: 1:1:1 (PBO:GOL50:GOL100) estratificada por centro y uso de MTX</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT. Primero comparación entre grupo combinado de GOL y placebo, y si había diferencias se hacía una comparación de cada grupo de GOL con PBO. Se cumplía el objetivo principal si la respuesta en la variable principal era mejor en el grupo combinado y GOL50 o GOL100 o ambos respecto a PBO</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad de GOL en pacientes con AR activa que han recibido previamente tratamiento con al menos un anti-TNF</p>	<p>461 randomizados (población ITT)</p> <p><u>Características basales</u> de los pacientes similares en los 3 grupos: duración de la enfermedad (media 9,4 años), DAS28 (media 6,2), ttos previos, % pacientes con MTX, articulaciones dolorosas o inflamadas. Razones para stop el anti-TNF 58% falta de eficacia y 53% intolerancia u otras.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Adultos con AR activa (al menos 4 AD y 4 AT) de acuerdo a criterios ACR al menos 3 meses antes de screening. Tratados con al menos 1 anti-TNF y última dosis al menos 8 semanas antes (ADA, ETN) o 12 semanas antes (INF).</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Enfermedad inflamatoria distinta a AR; RAM grave previa a anti-TNF; haber recibido NAT o RIT; recibir ANA menos de 4 semanas antes o alefacept o efalizumab menos de 3 meses antes; haber recibido fcos citotóxicos. Historia de infección granulomatosa activa o latente (excepto TB latente y tratada en los 3 años previos); vacunación con BCG en 12 meses previos; infección oportunista 6 meses previos o grave 2 meses previos; historial de infección crónica, enfermedad desmielinizante, ICC, IR, IH; enfermedad no controlada hematológica, endocrina, gastrointestinal, pulmonar, cardíaca, neurológica, cerebral o psiquiátrica, trasplante o cáncer en los 5 años previos a screening.</p>	<p>Grupo 1: PBO sc c/4 semanas (n= 155) Grupo 2: GOL 50 mg sc c/4 semanas (n=153) Grupo 3: GOL 100 mg sc c/4 semanas (n=153)</p> <p>Se permite empleo de FAMEs (MTX, sulfasalazina, hidroxycloquina) si toleraban al menos 12 semanas y dosis estable las 4 semanas antes de primera dosis fco estudio. Se permite tto con corticoides orales (\leq 10 mg prednisona o equivalente) o AINES (si dosis estables las 2 semanas previas al inicio)</p> <p>25% habían recibido 2 anti-TNF y 9% 3 anti-TNF previamente. 95% habían sido tratados al menos 4 semanas con anti-TNF y casi un 80% más de 12 semanas.</p> <p><u>Seguimiento:</u> En la semana 16 si no se conseguía una mejoría del 20% en las AI y AD se permitía terapia de rescate (doble ciega) en grupos 1 y 2: añadían GOL 50mg en grupo 1 y aumentaban la dosis de GOL a 100 mg en grupo 2. El 46,5% recibió terapia de rescate en el grupo 1 y el 26,8% en el grupo 2. La duración era de 24 semanas pero la variable principal se evaluaba a las 14 semanas.</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 461 pacientes 2 no llegaron a ser tratados (uno en cada grupo 2 y 3). 57 pacientes (12,4%) abandonaron el estudio. 9 suspendieron el tto por efectos adversos en el grupo PBO y 7 en los grupos de GOL (incluidas terapias de rescate).</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (% pacientes con respuesta ACR 20) en la semana 14 <p><u>Variables secundarias semana 14</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50 (% pacientes con respuesta ACR50) • ACR70 (% pacientes con respuesta ACR70) <p>DAS28 <2,6 (valora la actividad de la enfermedad en método simplificado sobre 28 articulaciones, puntuación EVA de actividad de la enfermedad por el paciente y VSG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • respuesta EULAR buena o moderada (ver anexo 6) <p>Efectos adversos semana 16: -% pacientes con RAM graves -% pacientes con infecciones -% pacientes con Infecciones graves -Reacciones en punto de inyección -Neoplasias -Anticuerpos antigolimumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>PBO:</u> 28/155 (18%) • <u>GOL50:</u> 54/153 (35%) p=0.0006 • <u>GOL100:</u> 58/153 (38%) p=0.0001 • <u>GOL combinados:</u> 112/306 (37%) p<0.0001 • RAR grupo 2 vs 1: 17,2% (IC95% 7,5-26,9%) NNT grupo 2 vs 1: 5,8 (IC95% 3,7-13,3) • <u>PBO:</u> 10 (6%) • <u>GOL50:</u> 25 (16%) p=0,0062 • <u>GOL100:</u> 31 (20%) p=0.0003 • <u>PBO:</u> 3 (2%) • <u>GOL50:</u> 16 (10%) p=0.0018 • <u>GOL100:</u> 14 (9%) p=0.005 • <u>PBO:</u> 1 (1%) • <u>GOL50:</u> 13 (8%) p=0,0009 • <u>GOL100:</u> 19 (12%) p<0.0001 • <u>PBO:</u> 42 (27%) • <u>GOL50:</u> 75 (49%) p=0.0001 • <u>GOL100:</u> 90 (59%) p<0.0001 <p>Grupo 1 vs 2 vs 3 7% vs 5% vs 3%</p> <p>28% vs 27% vs 25% p no significativa</p> <p>2% vs 2% vs 1%</p> <p>3% vs 4% vs 11%</p> <p>0% vs 1% vs 1%</p> <p>3% de los pacientes que reciben GOL</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p> <p>Respuesta ACR20 mejor con GOL100 que con GOL50 en todos los puntos salvo semana 14.</p> <p>Difícil valorar los datos a 24 semanas ya que al permitir una fase de rescate en la semana 16 los grupos 1 y 2 incluyen pacientes con ttos distintos y en el grupo 1 sólo el 53,5% de los pacientes en la semana 24 no recibían GOL (comparativa entre grupos no se mantiene balanceada)</p>

Abreviaturas empleadas:

GOL: Golimumab PBO: placebo AINES: antiinflamatorios no esteroideos MTX: methotrexate PCR: Proteína C reactiva tto: tratamiento ITT: intención de tratar DAS28: Disease activity score
ACR: Arthritis Response Criteria AD: articulaciones dolorosas AT: articulaciones tumefactas o inflamadas TB: tuberculosis INF: infliximab; ETN: etanercept ADA: adalimumab RIT: rituximab; NAT:
natalizumab FAMEs: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad IG: inmunoglobulinas HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index Anti-TNF: fármacos anti -factor de necrosis tumoral α
ANA: anakinra ICC: insuficiencia cardiaca congestiva IR: insuficiencia renal IH: insuficiencia hepática EULAR: European League Against Rheumatism

ANEXO 4. ENSAYO CLÍNICO GO-REVEAL. GOLIMUMAB EN ARTRITIS PSORIÁSICA (AP)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>GO-REVEAL Kavanaugh A et al (Arthritis Rheum 2009;60:976-86)</p> <p>Período de realización: diciembre 2005- mayo 2007)</p> <p>Financiado por Centocor y Schering Plough</p>	<p>EC fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico, internacional</p> <p>Aleatorización 1:1,3:1,3 en cada grupo. (estratificada por tto basal con MTX o no)</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT. Primero comparación entre grupo combinado de GOL y placebo, y si había diferencias se hacía una comparación de cada grupo de GOL con PBO.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de golimumab vs placebo, en pacientes con artritis psoriásica</p>	<p>405 pacientes incluidos de los que 380 completaron las 24 semanas de Tto.</p> <p>Características basales de los pacientes similares en los 3 grupos: duración de la enfermedad (media 7,5 años), PCR basal, DAS28 (media 4,3), % superficie corporal afectada (media 16,3%), PASI (media 9,9), ttos concomitantes etc</p> <p>Criterios de inclusión Adultos con artritis psoriásica activa a pesar de Tto con fármacos modificadores de la enfermedad o AINE. Con presencia de al menos 3 articulaciones inflamadas y 3 articulaciones tumefactas, factor reumatoide negativo, al menos un brote-subset de artritis psoriásica, presencia de psoriasis en placas con una lesión cualificada de al menos 2 cm de diámetro.</p> <p>Criterios de exclusión Tto previo con anti-TNF, rituximab, natalizumab o citotóxicos. Se permite Tto de tuberculosis latente anterior o concurrente con la medicación del estudio.</p>	<p>- Golimumab 50 mg sc c/4 semanas (n=146).</p> <p>- Golimumab 100 mg sc c/4 semanas (n=146)</p> <p>- Placebo sc c/4 semanas (n= 113)</p> <p>Se permite Tto con AINE, metotrexato y corticoides (prednisona ≤10 mg/día) a dosis estables.</p> <p>La duración del tratamiento era de 24 semanas.</p> <p>TTO DE RESCATE: Los pacientes que en la semana 16 habían experimentado una mejora <10% en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas o tumefactas, se les permitió pasar de placebo a golimumab 50 o de GOL 50 a GOL 100.</p> <p>Pérdidas: 12 pacientes (11%) (suspendieron el tto en el grupo placebo y 13 (4%) en los grupos de Golimumab</p>	<p>Variable principal</p> <p>• ACR20: % de pacientes con respuesta ACR 20 en la semana 14 definido como: mejoría respecto al basal de al menos un 20% en AI y AD junto a reducción en al menos 3 de las siguientes 5: severidad global de la enfermedad determinada por el médico, determinada por el paciente, severidad del dolor determinada por el paciente, puntuación en limitación funcional HAQ y nivel de proteína C reactiva)</p> <p>Variables secundarias principales</p> <p>• ACR20 (semana 24)</p> <p>• PASI75 semana 14 (Escala 0-72) en pacientes con al menos 3% de la superficie corporal afectada por psoriasis basalmente</p> <p>• Mejoría en la Función Física (Escala HAQ, semana 24)</p> <p>EFFECTOS ADVERSOS (todos los pacientes que reciben GOL vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> - RAM graves - Infecciones graves - Nasofaringitis. - Infección vías altas respiratorias - Anticuerpos antigolimumab 	<p>• GOL 100: 66/146 (45%) p<0.001</p> <p>• GOL 50: 74/146 (51%) p<0.001</p> <p>• Placebo: 10/113 (9%)</p> <p>• GOL combinado: 140/292 (48%) p<0.001</p> <p>• GOL 100: 89/146 (61%) p<0.001</p> <p>• GOL 50: 76/146 (52%) p<0.001</p> <p>• Placebo: 14/113 (12%)</p> <p>• GOL 100: 63/108 (58%) p<0.001</p> <p>• GOL 50: 44/109 (40%) p<0.001</p> <p>• Placebo: 2/79 (2,5%)</p> <p>• GOL 100: 0,39±0,50 p<0.001</p> <p>• GOL 50: 0,33±0,55 p<0.001</p> <p>• Placebo: -0,01±0,49</p> <p>2% vs 6% <1% vs 4% 9% vs 4% 9% vs 6% 4% (13/336)</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p> <p>Observaciones:</p> <p>Respuesta ACR20 independiente del empleo de MTX.</p> <p>Significativamente más pacientes en los grupos de GOL alcanzaban respuesta según criterios PsARC y respuesta DAS28 según criterios EULAR</p> <p>Sin diferencias entre placebo y GOL en pacientes con dactilitis pero menor proporción de pacientes con entesitis en la semana 24 en el grupo GOL.</p>

ITT: intención de tratar; GOL: golimumab; PBP: placebo; PCR: proteína C reactiva; DAS28: Disease activity score (escala 0-10); PASI: Psoriasis Área and Severity Index (escala 0-72); AD: articulaciones dolorosas; AI: articulaciones inflamadas o tumefactas; HAQ: Health Assessment Questionnaire; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; EULAR: European League Against Rheumatism

ANEXO 5. ENSAYO CLÍNICO GO-RAISE. GOLIMUMAB EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variabes de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>GO-RAISE Inman RD et al (Arthritis Rheum 2008;58:340 2-12)</p> <p>Período de realización: diciembre 2005- mayo 2007)</p> <p>Financiado por Centocor y Schering Plough</p>	<p>EC fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico, internacional</p> <p>Aleatorización 1:1,8:1,8 en cada grupo. Estratificada por centro y nivel PCR.</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad de golimumab vs placebo, en pacientes con espondilitis anquilosante</p>	<p>356 pacientes incluidos de los que 338 completaron las 24 semanas de Tto.</p> <p>Características basales de los pacientes similares en BASDAI (6,8), EVA dolor espalda total (7,6), ttos concomitantes etc, salvo en duración enfermedad 7,25 placebo y 5,2 años GOL y % de pacientes con manifestaciones extraaxiales.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Adultos con espondilitis anquilosante, BASDAI \geq4, dolor espinal EVA\geq4, respuesta inadecuada a AINE durante 3 meses a dosis máximas, fármacos modificadores de la enfermedad, radiografía de tórax normal, screening de tuberculosis, si tuberculosis latente en Tto previo o comenzar al inicio del ensayo</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Anquilosis completa de la columna, otras enfermedades inflamatorias reumáticas, infección grave en los 2 meses previos, tuberculosis latente o activa, infección oportunistica en los 6 meses previos, hepatitis, VIH, cáncer, paciente transplantado, esclerosis múltiple, insuficiencia cardiaca congestiva. Tto previo con inmunosupresores anti-TNF, rituximab, natalizumab citotóxicos, leflunomida y FAMES (distintos a permitidos).</p>	<p>- Golimumab 50 mg SC c/4 semanas (n=138).</p> <p>- Golimumab 100 mg SC c/4 semanas (n= 140)</p> <p>- Placebo SC c/4 semanas (n= 78)</p> <p>La duración del tratamiento era de 24 semanas</p> <p>Se permitía continuar con FAMES (MTX, sulfasalazina o hidroxicloroquina), corticoides y AINES a dosis estables durante el estudio.</p> <p>TTO DE RESCATE: los pacientes que en la semana 16 habían experimentado una mejora<20% en ambas variables (dolor espalda total y en rigidez matinal), se les permitió pasar de placebo a golimumab 50 (41 pacientes, 53%), de GOL 50 a GOL 10 (25 pacientes, 18%).</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS20: % de pacientes con una mejora de al menos el 20% en la escala ASAS, en la semana 14. <p><u>Variabes secundarias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS 40, ASAS 5/6, ASAS remisión parcial, semanas 14 y 24 <p><u>SEMANA 14</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BASDAI 50(%) BASFI (0-10) Actividad enfermedad evaluación paciente (EVA 0-10) Calidad de vida SF36 (componente físico, escala 0-50) <p><u>SEMANA 24</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BASDAI 50(%) BASFI (0-10) Actividad enfermedad evaluación paciente (EVA 0-10) Calidad de vida SF36 (componente físico, escala 0-50) <p>EFFECTOS ADVERSOS (todos los pacientes con GOL, placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Abandonos por RAM - RAM graves - Infecciones - Aumentos niveles transaminasa -Anticuerpos antigolimumab 	<ul style="list-style-type: none"> GOL 100: 60%, p<0.001 GOL 50: 59,4% p<0.001 Placebo: 21,8% <p>Diferencias significativas de GOL50 y GOL 100 respecto a placebo p<0.001</p> <p>Placebo 15,4%; GOL50 45,9%; GOL100 40,9% p<0,001 Placebo 0,1; GOL50 -1,4; GOL100 -1,5 p<0,001 Placebo -0,8; GOL50 -2,8; GOL100 -3,4 p<0,001</p> <p>Placebo 2,4; GOL50 7,3; GOL100 8,4 p<0,001</p> <p>Placebo 14,7%; GOL50 50,8%; GOL100 47,8% p<0,001 Placebo 0,4; GOL50 -1,6; GOL100 -1,6 p<0,001 Placebo -0,2; GOL50 -2,6; GOL100 -3,6 p<0,001</p> <p>Placebo 2; GOL50 7,9; GOL100 8,1 p<0,001</p> <p>2,5% y 1,3% 4,7% y 6,5% 45,1% y 36,4% 6,0% y 2,6% 4,1%</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p> <p>Regresión logística indica que el efecto es atribuible al grupo de tto, nivel basal de PCR (mejor si PCR>1,5 mg/dl) y peso (mejor si peso <87 kg en GOL 50 mg) pero no al empleo de FAMES y duración de la enfermedad.</p>

ASAS: Assesment in Ankylosing Spondylitis International Woorking Group Criteria. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Escala: 0-10). BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index Disease CRP: PCR: proteína C reactiva. EVA: Escala Visual Analógica (Escala: 0-10).

Anexo 6. Escalas de valoración clínica en AR, AP y EA:

Se considera **Artritis reumatoide** moderada-grave en los ensayos clínicos de Golimumab si el paciente tiene:

- a) al menos 4 articulaciones dolorosas
- b) al menos 4 articulaciones tumefactas
- c) al menos dos de los siguientes criterios
 - a. $PCR \geq 1,5$ mg/dl o $VSG \geq 28$ mm/h
 - b. Rigidez matutina al menos durante 30 min
 - c. Erosión ósea determinada por rayos X y/o resonancia magnética
 - d. Resultados positivos de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico o de factor reumatoide

Los objetivos de los fármacos modificadores de la enfermedad en la AR, según el consenso de la Sociedad Española de Reumatología, son: controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes. Si bien en dicho consenso indican como preferibles las escalas DAS28 (Disease Activity Score desarrollada por la European League Against Rheumatism=EULAR) y SDAI, la escala de valoración clínica más utilizada en el desarrollo de ensayo clínicos de los nuevos fármacos es la Artritis Response Criteria (ACR), desarrollada por la American College of Rheumatology.

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

- nº de articulaciones dolorosas
- nº de articulaciones inflamadas
- y la reducción de al menos 3 de los siguientes
- severidad global de la enfermedad determinada por el observador
- severidad global de la enfermedad determinada por el paciente
- severidad del dolor determinado por el paciente
- puntuación en limitación funcional (cuestionario a responder por el paciente-Health Assesment Questionnaire HAQ)
- reactantes de fase aguda: PCR y VSG

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

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

$$DAS28 = (0,555 \times \text{raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas de 28 previamente definidas}) + (0,284 \times \text{raíz cuadrada del nº de articulaciones inflamadas de 28}) + (0,7 \times \ln(VSG)) + (0,0142 \times \text{severidad de la enfermedad determinada por el paciente por EVA})$$

Un $DAS28 > 5,1$ suele considerarse el punto de corte para valorar la necesidad de un tto con fármacos biológicos. Un $DAS28 < 3,2$ se considera como bajo grado de actividad de la enfermedad. Un $DAS28 < 2,6$ se considera remisión de la enfermedad. Las mujeres y los pacientes con enfermedad de larga evolución tienden a presentar valores más elevados de DAS28 en relación con niveles más elevados de VSG, según el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología

Los **criterios de mejoría EULAR** se clasifican en “no mejoría”, “moderada” y “buena”. Para clasificarlo en una u otra categoría no sólo hace falta una mejoría sustancial del DAS, que se define como una mejoría $\geq 1,2$ puntos, sino que también es importante el grado de actividad en el que queda el paciente después del tratamiento.

DAS28 actual	Cambio en el DAS28		
	>1,2	0,6-1,2	<0,6
<3,2	Respuesta buena	Respuesta moderada	No respuesta
3,2-5,1	Respuesta moderada	Respuesta moderada	No respuesta
>5,1	Respuesta moderada	No respuesta	No respuesta

La **evaluación radiográfica** del daño estructural de la articulación se considera actualmente el “gold estándar” en los estudios de eficacia en AR y es ampliamente utilizada en ensayos clínicos como variable principal de medida. Los métodos más utilizados en los ensayos clínicos son los de Sharp, Larsen y sus modificaciones. El método original de Sharp establecía 27 articulaciones en cada mano y muñeca, brindando cada una de ellas una puntuación distinta para el estrechamiento del espacio articular y las erosiones. Posteriormente la escala de Sharp ha sido modificada (TSS)

En el documento del año 2007 (pendiente de publicar en 2010 o 2011 un nuevo consenso) de la **Sociedad Española de Reumatología** en las formas poliarticulares de la **Artritis Psoriásica** se considera **criterio de actividad** tener un DAS28 > 3,2 durante un periodo de ≥ 3 meses y para las formas oligoarticulares/entesitis (\leq localizaciones) se consideran criterios de actividad la artritis y/o entesitis en una o más localizaciones junto con al menos uno de los siguientes: a) valoración del estado de la enfermedad por el paciente ≥ 4 ; b) elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR) durante un periodo ≥ 3 meses. Este mismo documento indica que el **objetivo** ideal es lograr la remisión de la enfermedad (DAS28 < 2,6) o en su defecto conseguir una baja actividad (DAS28 < 3,2). En las formas oligoarticulares se podría considerar como objetivo deseable la desaparición completa de la inflamación, o en su defecto, conseguir un número de articulaciones inflamadas < 3 además de una valoración general por el paciente < 4 y/o una VSG o PCR en valores normales.

Escala **PASI** (Psoriasis Area and Severity Index o Índice de intensidad y gravedad de la psoriasis)

Es una escala objetiva. Incorpora la extensión de la psoriasis de 4 zonas anatómicas con signos de eritema, descamación e induración. Se calcula mediante una fórmula y su valor oscila de 0-72 (a mayor valor más afectación). Tiene una serie de ventajas (buena correlación con otras medidas, haber sido validado en múltiples ocasiones, escasa variabilidad entre observadores, relativa facilidad de uso...) y también algunos inconvenientes como no haber sido validado adecuadamente como indicador de la gravedad percibida por el paciente y, sobre todo, su escasa sensibilidad en pacientes con superficie corporal afectada (BSA) < 10%.

A pesar de esas limitaciones, es el valor más frecuentemente usado como variable principal de eficacia en los ensayos clínicos en psoriasis, pues constituye, en la mayoría de los casos, una forma de valoración adecuada para definir la gravedad de la psoriasis en placas.

Los índices de mejoría del PASI más utilizados son:

- PASI 50: cuando se produce una mejoría (disminución) en el valor de PASI basal del 50%
- PASI 75: cuando se produce una mejoría (disminución) en el valor de PASI basal del 75%
- PASI 90: cuando se produce una mejoría (disminución) en el valor de PASI basal del 90%

Respuesta **PsARC** (Psoriatic Arthritis Response Criteria) evalúan la artritis periférica (índice 76/74 escala de 4 puntos). Porcentaje de pacientes que consiguen mejoría definida como mejoría en al menos dos de las siguientes cuatro medidas, una de ellas debe ser dolor o tumefacción articular, sin empeoramiento en cualquiera de las otras 4 medidas:

- a) global del paciente (mejoría/empeoramiento= disminución/incremento en 1 categoría en la escala de 5)
- b) global del médico (mejoría/empeoramiento= disminución/incremento en 1 categoría en la escala de 5)
- c) dolor articular (mejoría/empeoramiento= disminución/incremento en un 30%, 68 articulaciones cada una valorada en una escala de 4 y sumadas)
- d) tumefacción articular (mejoría/empeoramiento= disminución/incremento en un 30%, 66 articulaciones cada una valorada en una escala de 4 y sumadas)

En el documento del año 2007 (pendiente de publicar en 2010 o 2011 un nuevo consenso) de la **Sociedad Española de Reumatología** en los pacientes con **Espondilitis Anquilosante (EA) o espondiloartrosis indiferenciada axial** se acuerda definir la enfermedad como activa si se cumplen los **siguientes requisitos** durante un periodo de ≥ 3 meses:

- a) un BASDAI ≥ 4 junto con al menos uno de los siguientes:
 - a) valoración general de la enfermedad por el paciente ≥ 4 cm (escala 0-10 cm),
 - b) dolor raquídeo nocturno ≥ 4 cm (escala 0-10 cm),
 - c) elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR).

En las formas periféricas se consideran activas si:

- a) artritis/entesitis en una o más localizaciones junto a uno de los siguientes
 - a) valoración del estado de la enfermedad por el paciente ≥ 4 ;
 - b) elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR)

Este mismo documento indica que el **objetivo** ideal es conseguir la remisión de la enfermedad o en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria que conduzca a una mejoría significativa de los signos y síntomas. Por ello plantean como objetivo conseguir un BASDAI ≤ 2 y una valoración general de la enfermedad por el paciente < 2, lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular.

Escala **BASDAI** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (escala 0 a 10 puntos). Se trata de un cuestionario subjetivo autoaplicable que se basa en la valoración subjetiva de cinco componentes: fatiga, dolor de columna, dolor articular, entesitis y rigidez y duración de la rigidez matutina (se hace la media de estas dos últimas), medidas por escala visual analógica (EVA) o por escala visual numérica (EVN) (de 0 a 10 cm). El BASDAI se ha mostrado como el mejor instrumento validado para medir la actividad de la enfermedad de los pacientes con EA. Se ha comprobado su utilidad en otras espondiloartritis axiales o periféricas. Se utiliza tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos. Se ha acordado, internacionalmente, que un resultado BASDAI mayor de 4 indicaría una importante actividad de la enfermedad

Escala **ASAS** (Assesment Spondylitis Internacional Working Group Criteria), es una escala de valoración de la respuesta en EA empleada principalmente en los ensayos clínicos. La respuesta **ASAS20** se define como:

a) Mejoría de al menos un 20% y una mejoría neta ≥ 10 puntos, sobre una escala de 0 a 100, en al menos 3 de los 4 dominios siguientes: a) Evaluación global de la enfermedad por parte del paciente; b) dolor; c) función física (BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index); y d) rigidez de columna/inflamación (media de los últimos dos ítems del cuestionario BASDAI, sobre rigidez matinal)

b) y ausencia de deterioro de menos del 20% y cambio absoluto de 10% en la escala de 0 a 100, en los dominios restantes.

La respuesta **ASAS 40** exige:

a) 40% de mejoría, en relación con el estado basal, más una mejoría absoluta ≥ 20 unidades en al menos 3 de los 4 dominios originales,

b) y que no haya deterioro de los restantes criterios: Mejoría en una medición de movilidad de columna (chest expansion); mejoría de los reactantes de fase aguda

Se **define remisión parcial en la escala ASAS** si un paciente tiene <20 unidades en la escala de 0-100 en cada una de las 4 variables anteriormente seleccionadas: función física, dolor, evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y rigidez de columna/inflamación.

En la respuesta **ASAS 5/6**: se han añadido dos criterios: movilidad de columna y reactantes de fase aguda. La respuesta incluye una mejoría porcentual $\geq 20\%$ y una mejoría neta ≥ 1 cm (EVA 0-10 cm) en ≥ 5 de las 6 variables sin deterioro del sexto: evaluación global de la enfermedad por el paciente, dolor raquídeo, función física (BASFI), inflamación (rigidez de columna evaluada por la media de los últimos 2 ítems del BASDAI), movilidad de columna (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index BASMI) y reactantes de fase aguda.

Escala **BASFI** (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) mide la capacidad funcional de la enfermedad. Prueba autoaplicada por el paciente que contesta a 10 preguntas acerca de su capacidad funcional mediante 10 maracas en otras tantas EVA de 10 cm.