

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI GOLIMUMAB L04AB06
(SIMPONI®)**

Presentata da Prof. G. Passiu – Direttore U.O.C. di Reumatologia AOU SS

Prof. A. Mathieu – Direttore S.C. Reumatologia AOU CA

In data gennaio/marzo 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Golimumab è il primo ed unico anti TNFalfa sottocutaneo a somministrazione mensile in grado di migliorare significativamente i segni, sintomi e funzionalità fisica nei pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante. E' un farmaco generalmente ben tollerato e l'incidenza di reazioni avverse nel sito di iniezione è inferiore a quello osservato con gli altri anti TNFalfa, il costo è in linea con quello delle altre terapie disponibili ad oggi.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni, ma può coinvolgere anche altri organi e apparati dell'organismo.

La prima descrizione della malattia risale al 1800 ad opera del francese Landrè-Beauvais che ne notò le differenze con l'artrite gottosa allora meglio conosciuta, il termine Artrite Reumatoide è stato coniato nel 1859 fu definitivamente adottato dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1941.

L' Artrite Reumatoide è diffusa in tutto il mondo. L'incidenza della malattia è stimata attorno a 2-4 nuovi casi per anno su 10.000 individui adulti. E' colpito prevalentemente il sesso femminile con un rapporto donna/uomo di 3:1. L'esordio della malattia è più frequente tra i 40 e 50 anni, anche se può essere colpita qualsiasi età, comprese quelle infantile e senile. In Italia sono colpite dalla malattia circa 300.000 persone, con un'incidenza di circa 15.000 nuovi casi all'anno.

L'esordio della malattia è variabile, nella maggior parte dei casi è graduale, in altri casi è acuto. La malattia è sistemica, cioè può colpire diversi organi ed apparati, ma l'impegno articolare, normalmente simmetrico, è la principale manifestazione. Le articolazioni colpite sono quelle mobili e caratterizzate dalla presenza di membrana sinoviale (articolazioni diartrodiali), inizialmente sono più frequentemente interessate le piccole articolazioni delle mani, i polsi, le ginocchia, le piccole articolazioni dei piedi, le caviglie, i gomiti, le spalle, le anche, la colonna cervicale (giunzione delle prime due vertebre), l'articolazione temporo-mandibolare.

Il sintomo principale è il dolore spontaneo e continuo, spesso anche notturno, accentuato dal movimento e dal carico. Altro sintomo caratteristico della malattia è la rigidità mattutina, la difficoltà cioè a muovere le articolazioni dopo un periodo prolungato di inattività come il riposo notturno.

E' generalmente presente una tumefazione delle articolazioni colpite a causa del versamento articolare e dell'edema dei tessuti periarticolari, talvolta, nella fase acuta, le articolazioni tumefatte sono anche più calde e gonfie e presentano una maggiore difficoltà a compiere i movimenti abituali (limitazione funzionale).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Tra le manifestazioni che non riguardano le articolazioni, può esserci la presenza di noduli sottocutanei (noduli reumatoidi), non dolenti, localizzati prevalentemente sulle zone sottoposte a maggior pressione, come la superficie estensoria dei gomiti e degli avambracci.

Nel corso della malattia può comparire una sensazione di secchezza e/o di sabbia negli occhi chiamata "sindrome secca" o "Sindrome di Sjogren secondaria". In alcuni casi si può verificare un impegno dei polmoni, del cuore o dei reni. Il decorso della malattia è variabile, nella maggior parte dei pazienti la malattia è caratterizzata da periodi di acuzie alternati a periodi asintomatici o di remissione. In un minor numero di casi, la malattia si presenta in forma severa con persistente ed intensa sintomatologia cui consegue una disabilità più o meno grave.

L'artrite psoriasica (AP) è un reumatismo infiammatorio cronico caratterizzato da una artrite sieronegativa per il fattore reumatoide associata alla presenza di psoriasi cutanea e/o ungueale. Dal punto di vista classificativo l'AP appartiene al gruppo delle Spondiloenteroartriti Sieronegative (SpA), un insieme di malattie reumatiche infiammatorie che condividono aspetti genetici, patogenetici e clinici, che comprende la Spondilite Anchilosante (SA), le Artriti Reattive (ARe), le artriti associate alle malattie infiammatorie croniche dell'intestino e le SpA indifferenziate. Le SpA sono correlate inoltre con l'antigene di istocompatibilità HLA-B27.

Solo una parte dei pazienti affetti da psoriasi (circa il 30%) sviluppa una artropatica e l'esordio, il decorso e la severità delle manifestazioni cutanee e reumatologiche, se presenti contemporaneamente, hanno frequentemente una scarsa correlazione tra loro. Uniche eccezioni sono una maggiore prevalenza di AP nelle forme cutanee più severe ed una maggiore associazione tra l'onicopatia psoriasica e l'interessamento infiammatorio delle articolazioni interfalangee distali (IFD). Si possono avere manifestazioni di artrite psoriasica in pazienti che non hanno manifestazioni cutanee di psoriasi.

L'AP si può presentare in diverse forme cliniche e viene così classificata secondo Moll e Wright:

- asimmetrica: colpisce una grande articolazione come ad es: il ginocchio e una o due articolazioni delle mani, con la presenza di *dattilite* o dito a salsicciotto. Sono presenti spesso entesiti ovvero le infiammazioni dei tendini e legamenti all'osso. L'incidenza è del 65% circa dei casi.
- simmetrica: è una forma simil-reumatoide coinvolgente le piccole articolazioni delle mani, piedi e polsi con assenza del Fattore Reumatoide (F.R.). L'incidenza è circa del 17%
- interessamento predominante delle IFD: coinvolge prevalentemente le articolazioni interfalangee distali ed è una forma caratteristicamente associata all'onicopatia psoriasica. Incide nel 10% circa dei casi.
- spondilitica: è una forma associata a un interessamento infiammatorio della colonna vertebrale e delle articolazioni sacroiliache. Tali aspetti non si escludono a vicenda, ma spesso sono combinati. Rappresenta circa il 7% dei pazienti.
- mutilante: è la variante più grave, in quanto la progressione della malattia porta all'erosione e deformazione delle piccole articolazioni spesso accompagnata da dolore. Incide nell'1% circa dei casi.

Anche la Spondilite Anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica, colpisce principalmente la colonna vertebrale (soprattutto nel suo tratto lombare e le articolazioni sacro-iliache), ma può coinvolgere anche articolazioni periferiche.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Nel gruppo delle malattie reumatiche infiammatorie, la SA è la diagnosi più comune dopo l'artrite reumatoide; la sua prevalenza si aggira intorno allo 0.1-0.2%. Colpisce soprattutto i soggetti di sesso maschile (9 volte su 10), di età compresa tra i 20 e i 40 anni e nel 15-20% dei casi il paziente ha un parente di primo grado affetto da SA.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento farmacologico dell'AR ha come obiettivo principale la remissione della malattia, con il blocco del deterioramento articolare e il ripristino della funzionalità e il controllo dei sintomi, del dolore principalmente.

E' importante trattare precocemente l'AR così da ridurre al minimo la disabilità migliorando la qualità della vita dei pazienti, analgesici e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) vengono utilizzati per il controllo dei sintomi. I glucocorticoidi hanno dimostrato di avere un effetto modificante la malattia ma a causa della loro tossicità, l'uso deve essere limitato al breve periodo.

La terapia di fondo della patologia è basata sui farmaci modificanti la malattia (DMARD) che comprendono quei principi attivi capaci di fermare il decorso della malattia. I DMARDS si possono dividere in due gruppi: i farmaci sintetici (metotrexato MTX, sulfasalazina, idrocloroquina, leflunomide) che hanno un effetto antinfiammatorio e antiproliferativo generico e i farmaci "biologici" costituiti da un anticorpo monoclonale o da un recettore solubile, che sono in grado di bloccare i mediatori cellulari o cellule specifiche. Sono farmaci biologici gli anti-TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), i farmaci che bloccano le cellule B (rituximab), i modulatori della stimolazione dei linfociti (abatacept), gli inibitori dell'IL-1 (anakinra).

Le linee guida EULAR consigliano il trattamento con un DMARD non appena viene effettuata la diagnosi di AR, per limitare il danno funzionale. Il MTX settimanale ad alte dosi (20-30 mg) è considerato il trattamento di scelta in prima linea in monoterapia o in associazione, in pazienti che non possono ricevere il MTX si consiglia l'uso di altri DMARD (leflunomide, sulfasalazina, sali d'oro). La combinazione di diversi DMARD in assenza di glucocorticoidi si è dimostrata limitatamente efficace.

In caso di fallimento della terapia con un DMARD sintetico si consiglia il passaggio ad un altro, in caso di non efficacia o nei pazienti con fattori predittivi sfavorevoli è consigliata l'aggiunta di un biologico, preferibilmente un anti-TNF in combinazione con MTX. In caso di fallimento della terapia con un anti-TNF alfa, si può considerare il passaggio alla terapia con altro anti TNFalfa a abatacept, rituximab o tocilizumab. Non vi sono studi di confronto che permettono di suggerire l'uso di un farmaco biologico rispetto ad un altro.

Secondo la revisione della Cochrane sull'uso dei biologici (abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, rituximab) nel trattamento dell'AR, l'anakinra sembra essere il meno efficace mentre l'etanercept è il farmaco biologico che ha un minor numero di sospensioni del trattamento a causa degli eventi avversi.

Anche per l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante si inizia il percorso terapeutico con i FANS e si prosegue con i DMARDs sintetici e in caso di non efficacia o nei pazienti con fattori predittivi sfavorevoli si prosegue con l'aggiunta di un biologico, preferibilmente un anti-TNF tra quelli che hanno l'indicazione in combinazione con MTX.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Golimumab, in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in fase attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs), incluso il metotrexato, sia risultata inadeguata. E' autorizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.

In associazione con MTX, ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica.

Golimumab, singolarmente o in associazione con MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) sia risultata inadeguata. Golimumab ha dimostrato di migliorare anche la funzionalità fisica in questa popolazione di pazienti.

Golimumab è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva, in pazienti adulti che non hanno risposto in maniera adeguata alle terapie convenzionali.

La prescrizione medica limitativa è sottoposta alla disciplina Studio PSOCARE di cui alla determinazione 13/06/2005 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale del 25/06/2005 n 146 e successive modifiche

Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica o della spondilite anchilosante.

ARTRITE REUMATOIDE. Somministrazione di 50mg di SIMPONI una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese, Somministrato in concomitanza con MTX.

ARTRITE PSORIASICA. Somministrazione di 50mg di SIMPONI una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.

SPONDILITE ANCHILOSANTE. Somministrazione di 50mg di SIMPONI una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacia e sicurezza di Golimumab sono state valutate relativamente all'artrite reumatoide in 3 studi clinici (GO-FORWARD, GO-AFTER e GO-BEFORE), randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo; relativamente all'artrite psoriasica in uno studio clinico di fase III, doppio cieco controllato con placebo (GO-REVEAL) e per la spondilite anchilosante attraverso uno studio clinico, randomizzato, doppio cieco vs placebo (GO-RAISE):

Lo studio GO-FORWARD è uno studio di fase III il cui obiettivo era valutare efficacia e sicurezza di GOLIMUMAB come terapia aggiuntiva a metotrexato (MTX) in pazienti con artrite reumatoide (AR) che avevano una risposta inadeguata a MTX da solo.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Sono stati inclusi nello studio pazienti di età ≥ 18 anni e con diagnosi di artrite reumatoide, secondo la definizione dell'American College of Rheumatology (ACR), nei 3 mesi precedenti lo studio e trattati con una dose stabile di MTX $\geq 15\text{mg/dose}$ e $\leq 25\text{mg/dose}$ per un periodo di 4 settimane immediatamente precedenti lo screening.

L'AR era definita malattia attiva quando almeno 4 articolazioni erano più sensibili e gonfie al momento dello screening e al baseline, tasso di sedimentazione degli eritrociti (ESR) ≥ 28 mm/h o livello di proteina C-reattiva (CPR) $>$ di 1.5 mg/dL, rigidità mattiniera fino a 30 minuti, erosione ossea determinata da MRI e CON UN anti-CCP E RF positiva. I criteri di esclusione prevedevano: ipersensibilità a immunoglobuline umane o altri componenti di golimumab; ulteriore utilizzo di eventuali agenti anti-TNF, rituximab, natalizumab o agenti citotossici; diagnosi di qualunque artrite infiammatoria o artrite non infiammatoria secondaria, pazienti con storia di tubercolosi o che ad una indagine radiografica hanno mostrato tubercolosi attiva o latente, pazienti ad alto rischio di infezioni, con storia di patologie maligne, discrasie ematiche, patologie renali severe, progressive e/o non controllate, patologie epatiche,ematologiche, gastrointestinali, endocrine, polmonari, cardiache, neurologiche o cerebrali.

Nello studio sono stati arruolati 444 pazienti, randomizzati 3:3:2:2 a ricevere iniezioni di:

- placebo+MTX (GRUPPO 1),
- golimumab 100mg+placebo in capsule (GRUPPO2),
- golimumab 50mg+MTX (GRUPPO3),
- golimumab 100mg+MTX (GRUPPO4).

L'endpoint primario composito era il tasso di risposta a 14 settimane secondo i criteri dell'American College of Rheumatology 20% (ACR20) e il cambiamento medio rispetto al baseline nel HAQ-DI A 24 settimane. Endpoint secondari erano il cambiamento dal baseline del punteggio Sharp alla settimana 24, modifiche dell'indice di disabilità (DI) o del Questionario di valutazione della salute (HAQ) alla settimana 14, tasso di risposta ACR 50,70 e 90 alla settimana 14 e risposte ACR 20,50,70 e 90 alla settimana 24; valutazione EULAR responders e DAS 28 remission alla settimana 14 e 24.

I risultati dello studio hanno confermato l'efficacia del farmaco che ha significativamente ridotto i segni e i sintomi della artrite reumatoide ad entrambi i dosaggi di Golimumab+MTX rispetto a placebo+MTX, alla settimana 14 il tasso di risposta ACR20 era del 33% nel gruppo 1 vs il 55.6% nel gruppo4. La proporzione del tasso di risposta dell'ACR20 nel gruppo 2 (golimumab da solo+placebo) non era significativamente differente dal gruppo 1 (metotrexato da solo+placebo).

Alla settimana 24, i pazienti del gruppo 3 e 4 combinato hanno mostrato un maggior incremento del punteggio HAQ-DI comparato con il gruppo 1, con miglioramento di -0.38 nel gruppo 3 e -0.50 nel gruppo 4, anche in questo caso nessuna differenza è stata registrata nel punteggio HAQ-DI tra il gruppo 2 e 1.

I risultati dell'endpoint secondario supporta quelli dell'endpoint primario. Una risposta all'ACR20 è stata osservata nei gruppi 3 e 4 già da una prima valutazione alla settimana 4 ed ha avuto un generale miglioramento attraverso la settimana 24, a differenza dei gruppi 1 e 2 in cui è stato riscontrato un sostanziale decremento.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Significativamente migliore è la proporzione di pazienti nel gruppo combinato 3 e 4 che hanno guadagnato una risposta dell'EULAR, la remissione del DAS28 e la risposta dell'ACR50e70 comparabile con il gruppo 1.

L'endpoint co-primario è stato valutato considerando sottogruppi di pazienti divisi per regioni geografiche. La proporzione di pazienti con risposta all'ACR20 alla settimana 14 era migliore nel gruppo combinato 3 e 4 rispetto al gruppo 2 in Europa, Nuova Zelanda, Nord America e Asia ma non nell'America Latina.

Per quanto riguarda la sicurezza, nella settimana 16 prima che i pazienti avessero l'opportunità di abbandonare lo studio, la proporzione dei pazienti che hanno riscontrato eventi avversi è del 60.9% dei pazienti del gruppo 1, 63.2% nel gruppo 2, 68.5% nel gruppo 3 e 69.7 nel gruppo 4. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata del 2.3%, 3.8%, 5.6% e 9% rispettivamente. Nella settimana 24 la comparsa di eventi avversi e serie infezione era leggermente maggiore nel gruppo4 rispetto ai gruppi 1,2,3.

Per lo studio GO-AFTER sono stati arruolati 461 pazienti già precedentemente trattati con uno o più anti TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab). I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1a ricevere, oltre la terapia base (MTX, sulfasalazina e/o idrossiclorochina):

- golimumab 50 mg (n=153),
- golimumab 100 mg (n=153);
- placebo (n=155)

L'endpoint principale era il tasso di risposta a 14 settimane secondo i criteri dell'American College of Rheumatology 20% (ACR20). Le percentuali dei pazienti, con differenze statisticamente significative, che hanno raggiunto l'endpoint principale sono state 35% golimumab 50 mg, 38% golimumab 100 mg e 18% nel gruppo placebo.

Lo studio GO-BEFORE ha invece arruolato 637 pazienti naive sia a MTX che a anti-TNF-alfa, i pazienti non dovevano essere trattati con altri farmaci nelle precedenti 4 settimane. I pazienti arruolati sono stati randomizzati in 4 gruppi e trattati per 52 settimane. I gruppi di trattamento erano i seguenti:

- golimumab 100 mg+placebo,
- golimumab 50 mg+MTX,
- golimumab 100 mg+MTX,
- MTX+placebo.

L'endpoint primario composito era la risposta ACR 50 alla settimana 24, la variazione del danno strutturale alla settimana 52 rispetto al baseline misurato radiograficamente (vdH-S).

Lo studio ha dimostrato che alla 24° settimana la percentuale di pazienti che hanno avuto una risposta ACR50 è più elevata nel gruppo di pazienti che ha ricevuto golimumab, sia in monoterapia che in combinazione con MTX, ma la differenza non era significativa rispetto al trattamento in monoterapia con MTX (33%, 40%, 36% vs 29%).

Golimumab+MTx ha rallentato la progressione della malattia misurata radiograficamente in misura superiore rispetto al trattamento in monoterapia con MTX.

Lo studio GO-REVEAL ha valutato efficacia e sicurezza di golimumab nell'artrite psoriasica. Lo studio ha coinvolto 405 pazienti, naive rispetto agli anti-TNFalfa, con spondilite anchilosante attiva già in trattamento con FANS o DMARD, corticosteroidi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ogni 4 settimane per 24 settimane:

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- golimumab 50 mg,
- golimumab 100 mg,
- placebo.

Anche in questo studio l'endpoint principale era la risposta ACR20 alla settimana 14, i risultati hanno dimostrato una maggiore efficacia di golimumab 50 mg (51%) e 100 mg (45%) rispetto al placebo (9%). Nello studio è stato valutato anche il miglioramento dei segni di psoriasi sulla superficie corporea, la valutazione è stata fatta sull'indice PASI 75 e si è ottenuto un risultato a 14 settimane nel 40% e 58% dei pazienti trattati con golimumab 50 mg e 100 mg vs 3% dei pazienti trattati con placebo.

Per la valutazione dell'efficacia nella spondilite anchilosante è stato esaminato lo studio GO-RAISE.

I 356 pazienti arruolati per lo studio dovevano avere spondilite anchilosante in fase attiva e con un punteggio ≥ 4 dell'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) e un punteggio della scala VAS per dolore lombare ≥ 4 . I pazienti erano già in trattamento con FANS o DMARDS come nel precedente studio. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ogni 4 settimane:

- golimumab 50 mg,
- golimumab 100 mg,
- placebo.

L'endpoint primario era la percentuale di risposta ASAS20 (Assessment in Ankylosing Spondylitis) alla settimana 14. Nello studio è stato dimostrato che la percentuale di pazienti con risposta positiva era significativamente maggiore con golimumab rispetto al placebo (59%, 60% vs 22%). Il trattamento con golimumab ha portato anche ad un miglioramento significativo della funzionalità fisica secondo l'indice BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) mentre non c'è stata una modificazione statisticamente significativa della malattia valutata secondo l'indice BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

Per quanto riguarda la sicurezza le infezioni sono state le reazioni avverse più frequenti in tutti gli studi come per gli altri anti TNFalfa, sono state segnalate in particolare infezioni a carico delle vie respiratorie superiori comprese le infezioni gravi (TBC, polmoniti, sepsi, infezioni micotiche invasive).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Al momento non sono disponibili studi di confronto con altri anti TNFalfa (etanercept, infliximab e adalimumab) in uso da più tempo che consentano di definire la superiorità di efficacia, sicurezza e tollerabilità dell'uno rispetto all'altro. Sulla base delle attuali conoscenze golimumab non sembra presentare vantaggi per quanto riguarda l'efficacia e il profilo di sicurezza è sovrapponibile agli altri anti TNFalfa ma i farmaci in commercio da più tempo hanno più dati sulla sicurezza d'uso a lungo termine. L'etanercept è il farmaco biologico che ha un minor numero di sospensioni del trattamento a causa degli eventi avversi e pertanto presenta il miglior profilo di sicurezza a lungo termine.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Unico vantaggio di golimumab rispetto agli altri farmaci anti TNFalfa è rappresentato dalla somministrazione s.c. ogni 4 settimane.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo di golimumab è confrontato con gli altri anti TNFalfa autorizzati nell'artrite reumatoide.

FARMACO	DOSE (di mantenimento**)	CONFEZIONI	COSTO EX FACTORY*	N°SOMMINISTR. ANNO	COSTO ANNUO
Certolizumab pegol	200 mg sc ogni 2 settimane	2 sir 200 mg	€ 929,55	26	€ 12.032
Etanercept	25 mg due volte alla settimana o 50 mg sc ogni settimana	4 sir/pen 25 mg sc 4 sir/pen 50 mg sc	€ 484,75 € 969,49	52	€ 12.603
Infliximab	3 mg/kg ev ogni 8 settimane	Fiala 100 mg	€ 542,15	6,5	€ 7.048***
Adalimumab	40 mg sc ogni 2 settimane	2 sir/pen 40 mg 4 sir/pen 40 mg	€ 1015,13 € 2030,26	26	€ 13.195
Golimumab	50 mg 1 volta al mese	1 pen 50 mg	€ 1044,19	13	€ 13.574

* da CFO aggiornato al 29 settembre 2011.

** sono riportati i dosaggi medi da "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" di ciascun farmaco.

*** calcolato su un paziente di circa 67 Kg trattato con 3 mg/Kg ogni 8 settimane.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

"In seconda linea su pazienti non responders agli anti TNFalfa che hanno un uso consolidato da diversi anni e di cui si dispongono studi a lungo termine".

MOTIVAZIONI

Gli studi clinici disponibili hanno una durata massima di 52 settimane pertanto il profilo di sicurezza deve essere approfondito con ulteriori studi clinici.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Simponi - Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. European Medicines Agency (EMA) – European Assessment Report (EPAR) for golimumab (www.ema.europa.eu);
3. Informazione sui farmaci (3/2011) – La bussola;
4. Keystone E. et al. – Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study – Ann Rheum Dis 2010, 69: 1129-35;
5. Smolen J.S. et al. - Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial – Lancet 2009; 374:210-221;
6. Emery P. et al. – Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve 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. Singh JA et al. – Golimumab for rheumatoid arthritis – Cochrane Database Systematic Reviews 2010;
8. Kuvanaugh A. et al. - Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: a 24-week efficacy & safety, results of randomized, placebo-controlled study - Arthritis Rheum 2009; 60: 976-86;
9. Imman RD et al. – Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosis spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial - Arthritis Rheum 2008; 58: 3402-12.