



*Διημερίδα
Νεότερες θεραπείες στα ρευματικά νοσήματα
Μύκονος
10-12 Ιουλίου 2009*

*Νέα μόρια στην
αντι -TNF θεραπεία*

Τα δεδομένα των κλινικών μελετών του Golimumab στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλοαρθρίτιδες

Δημήτριος Βασιλόπουλος
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών
Ιπποκράτειο ΓΝΑ

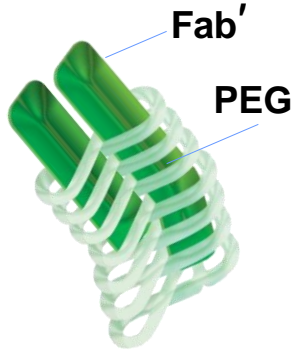
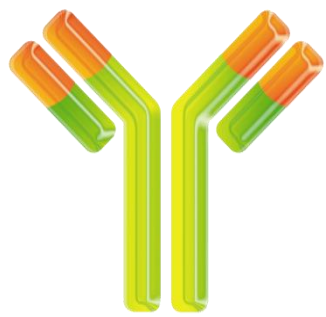
Τύποι βιολογικών παραγόντων

Μονοκλωνικά αντισώματα

Χιμαιρικό

Ανθρωποποιημένο

PEG



Anti-TNF-a
● Infliximab
(Remicade)

Anti-TNF-a
● Adalimumab
(Humira)

Anti-TNF-a
● Certolizumab
pegol*
(Cimzia)

Anti-CD20
● Rituximab
(Mabthera)

● Golimumab*
(Simponi)

Anti-IL6R
● Tocilizumab**
(RoActemra)

Ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες

Πρωτεΐνη σύντηξης
(Fusion protein)

Ανασυνδυασμένη
πρωτεΐνη



TNF-R
● Etanercept
(Enbrel)

IL-1ra
● Kineret
(Anakinra)

CTLA-4
● Abatacept
(Orencia)

* Εγκριμένο από FDA
** Εγκριμένο από EMEA

Golimumab

- Πρόσφατη έγκριση στις ΗΠΑ (FDA) και Καναδά και θετική εισήγηση από ΕΜΕΑ (06/09) για χορήγησή του σε ασθενείς με:



- **Ρευματοειδή αρθρίτιδα**/μέτρια-σοβαρή
(σε συνδυασμό με MTX)
 - **Ψωριασική αρθρίτιδα**
 - **Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα**
- Δοσολογία: **50 mg υποδορίως** κάθε μήνα

Golimumab: Ρευματικές παθήσεις

> 2000 ασθενείς

Ρευματοειδής
αρθρίτιδα

GO-BEFORE

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς (*EULAR 2008*)

GO-FORWARD

Ασθενείς ανθεκτικοί στη MTX (*Ann Rheum Dis 2009*)

GO-AFTER

Ασθενείς ανθεκτικοί σε anti-TNFα (*Lancet 2009*)

Ψωριασική
αρθρίτιδα

GO-REVEAL

Ενεργός ψωριασική αρθρίτιδα (*A&R 2009*)

Αγκυλοποιητική
σπονδυλίτιδα

GO-RAISE

Ενεργός αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (*A&R 2008*)

ΡΑ: Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς

Μελέτη **GO-BEFORE** (φάσης III)

- ΡΑ για **≥ 3 μήνες**
- Χωρίς προηγούμενη αγωγή με MTX/anti-TNF
- Ενεργός ΡΑ:

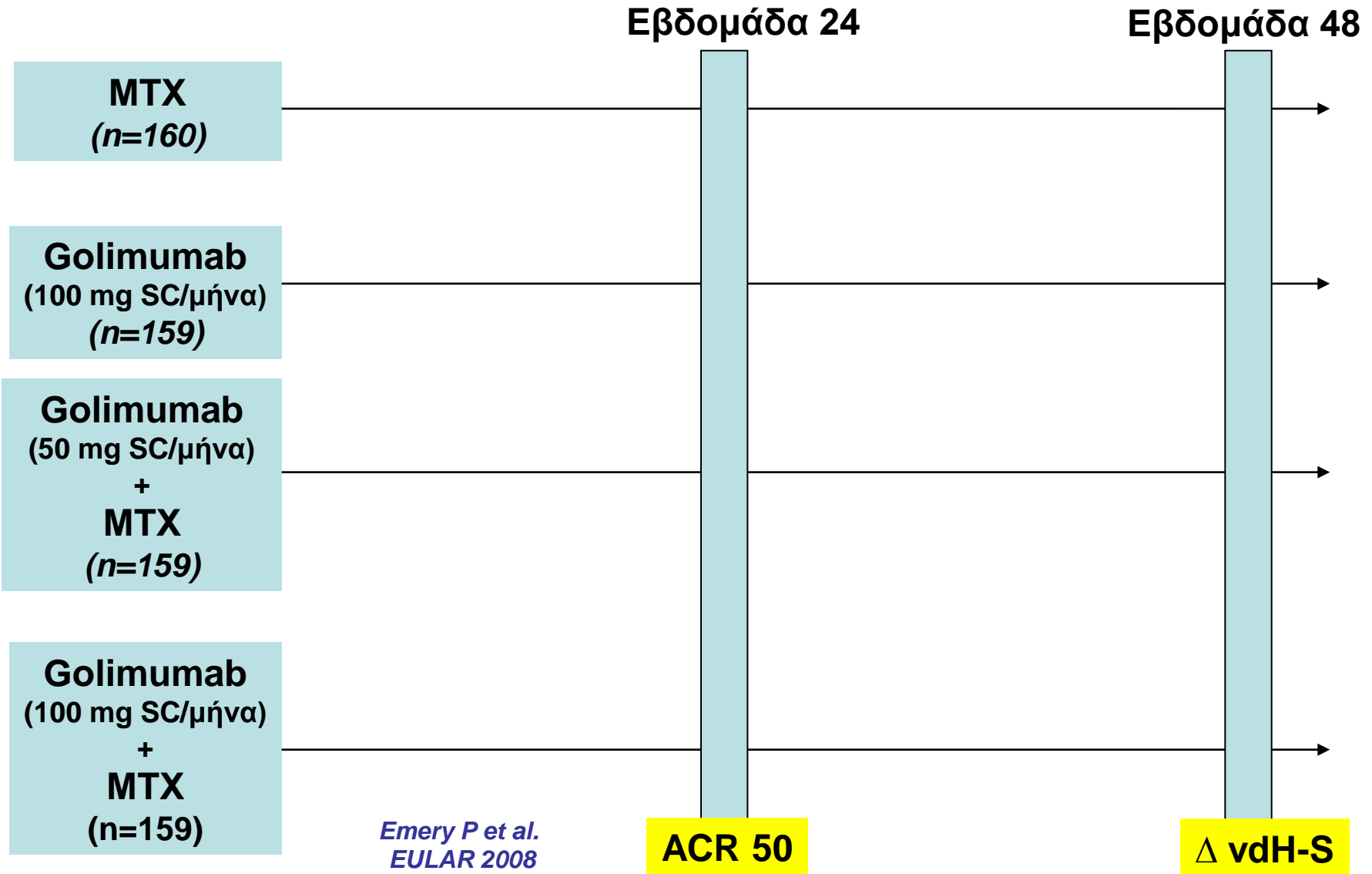
≥ 4 ευαίσθητες και ≥ 4 διογκωμένες αρθρώσεις

+

≥ 2 από τα ακόλουθα:

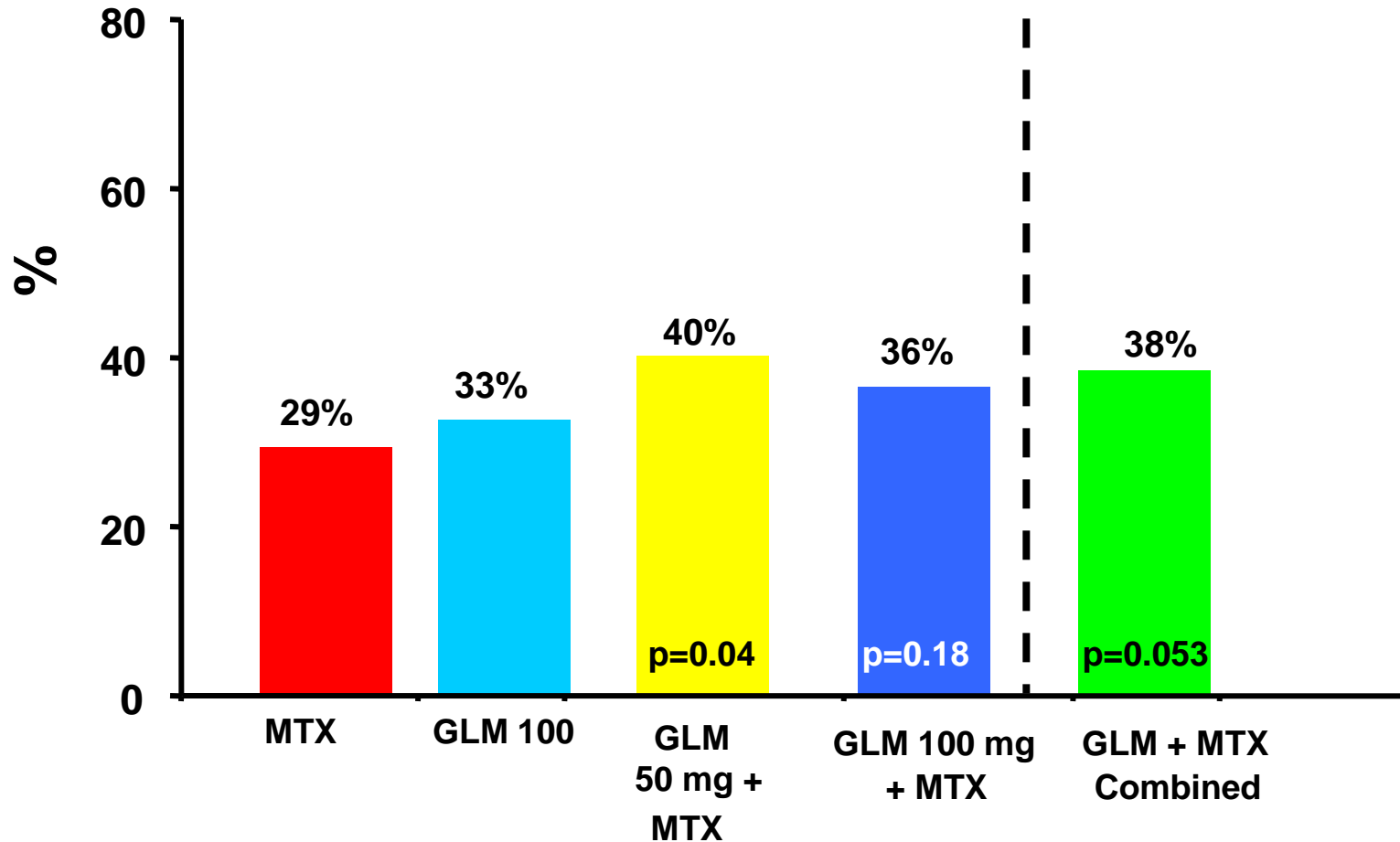
- CRP ≥ 1.5 mg/dL ή TKE ≥ 28 mm/h
- Πρωινή δυσκαμψία ≥ 30 min
- Οστικές διαβρώσεις (x-ray ή/και MRI)
- RF ή anti-CCP: (+)

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς



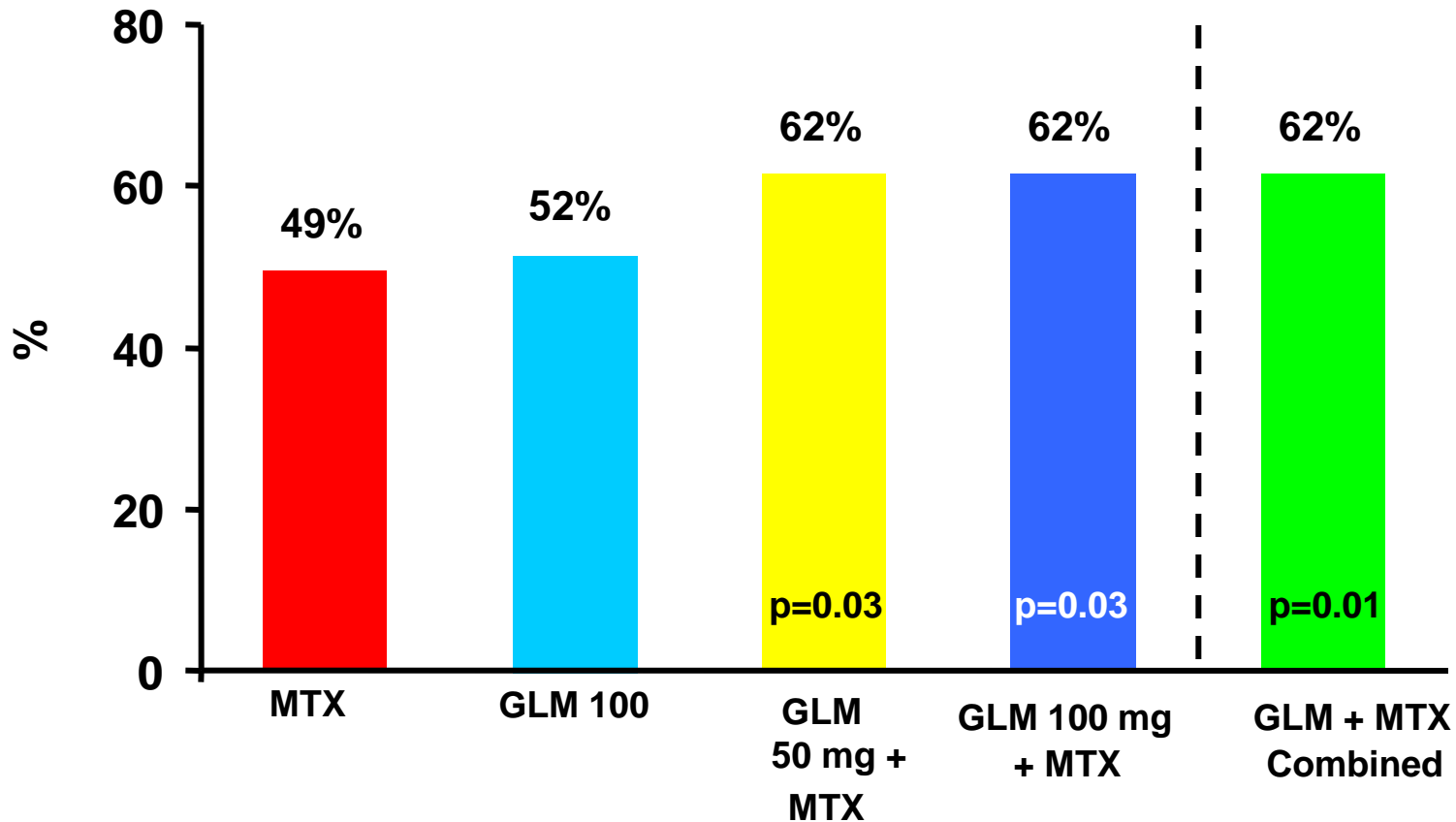
GO-BEFORE

ACR-50 (24η εβδ.)



GO-BEFORE

ACR-20 (24η εβδ.)



Πρώιμη ΡΑ: Golimumab vs other anti-TNF

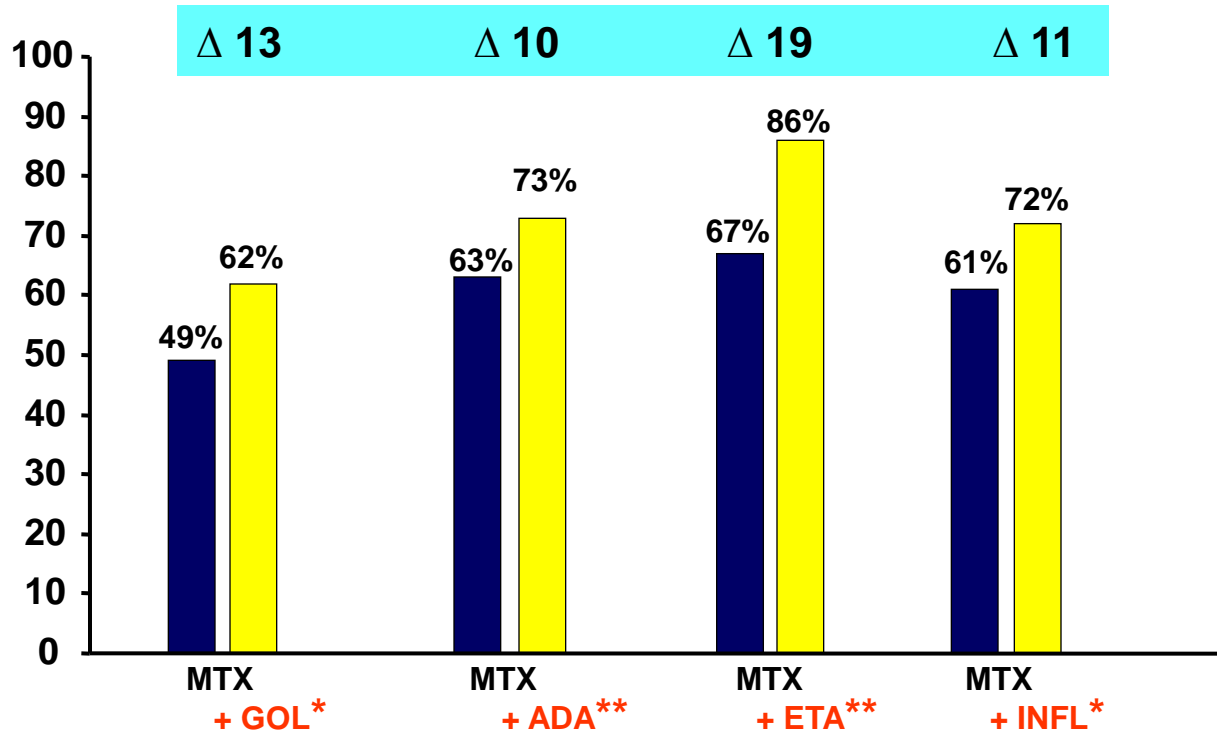
Trial	GO-BEFORE ¹	PREMIER ²	COMET ³	ASPIRE ⁴
Διάρκεια νόσου (έτη)	1.0 (median)	0.7 (mean)	0.7 (mean)	0.8 (mean)
MTX	n=160	n=257	n=268	n=298
Anti-TNF + MTX	Golimumab (n=159)	Adalimumab (n=268)	Etanercept (n=274)	Infliximab (n=373)
TJC	26 (median)	31 ± 14	25 ± 15	32 ± 15
SJC	13 (median)	21 ± 11	17 ± 10	21 ± 10
End point	ACR50 wk 24	ACR50 wk 52	DAS 28 wk 52	ACR-N wk 54

ACR 20

* 24 weeks

** 52 weeks

%



¹ Emery P, EULAR 2008

² Breedveld FC, A&R 2006

³ Emery P, Lancet 2008

⁴ Data on File for ASPIRE; Centocor, Inc

Ασθενείς μη ανταποκρινόμενοι σε MTX

Μελέτη **GO-FORWARD** (φάσης III)

- PA για ≥ 3 μήνες
- Αποτυχία σε **MTX** $\geq (15 \text{ mg}/\epsilon\beta\delta) \times \geq 3$ μήνες
- Ενεργός PA:

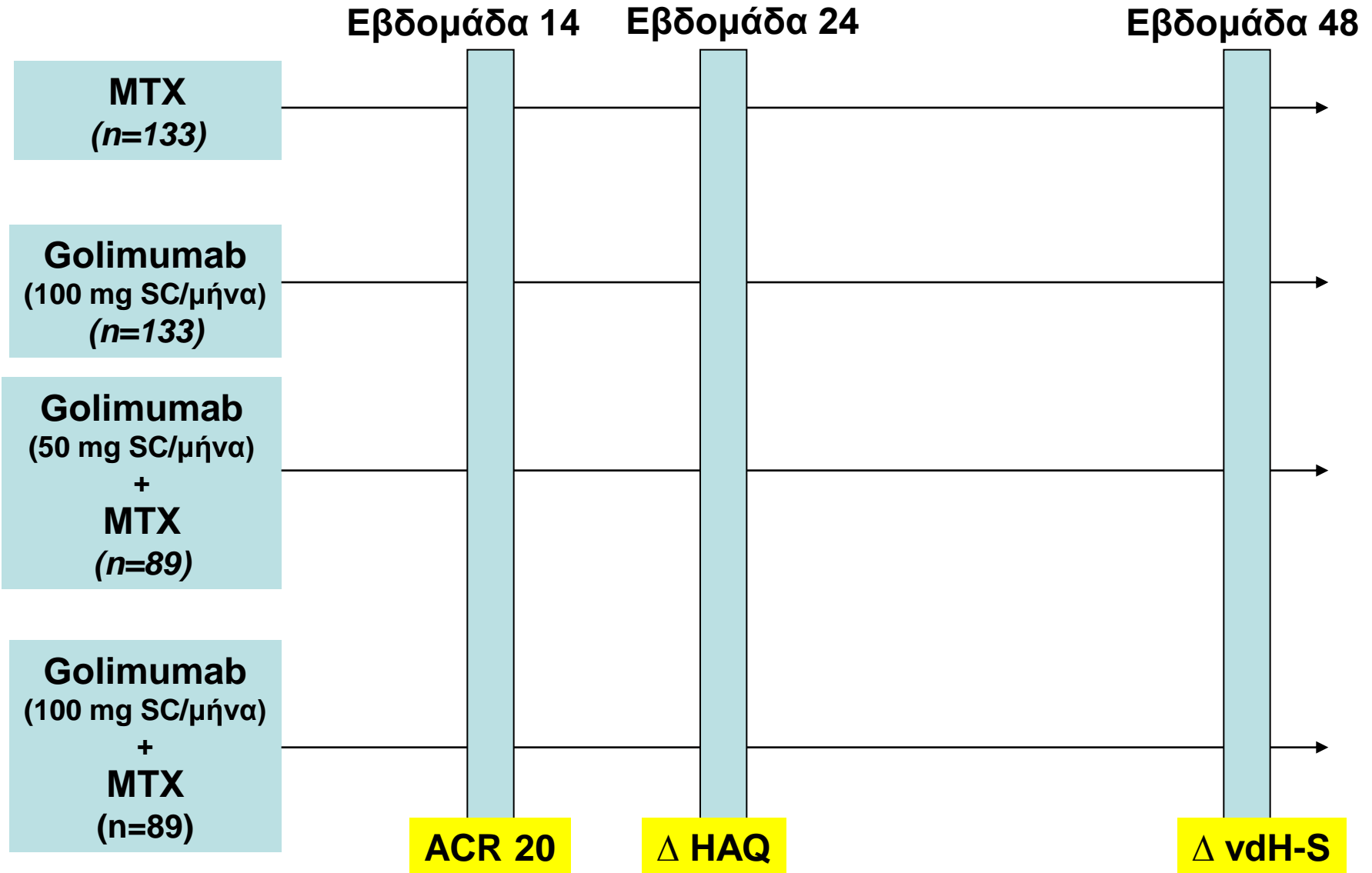
≥ 4 ευαίσθητες και ≥ 4 διογκωμένες αρθρώσεις

+

≥ 2 από τα ακόλουθα:

- CRP $\geq 1.5 \text{ mg}/\text{dL}$ ή TKE $\geq 28 \text{ mm}/\text{h}$
- Πρωινή δυσκαμψία $\geq 30 \text{ min}$
- Οστικές διαβρώσεις (x-ray ή/και MRI)
- RF ή anti-CCP: (+)

GO-FORWARD

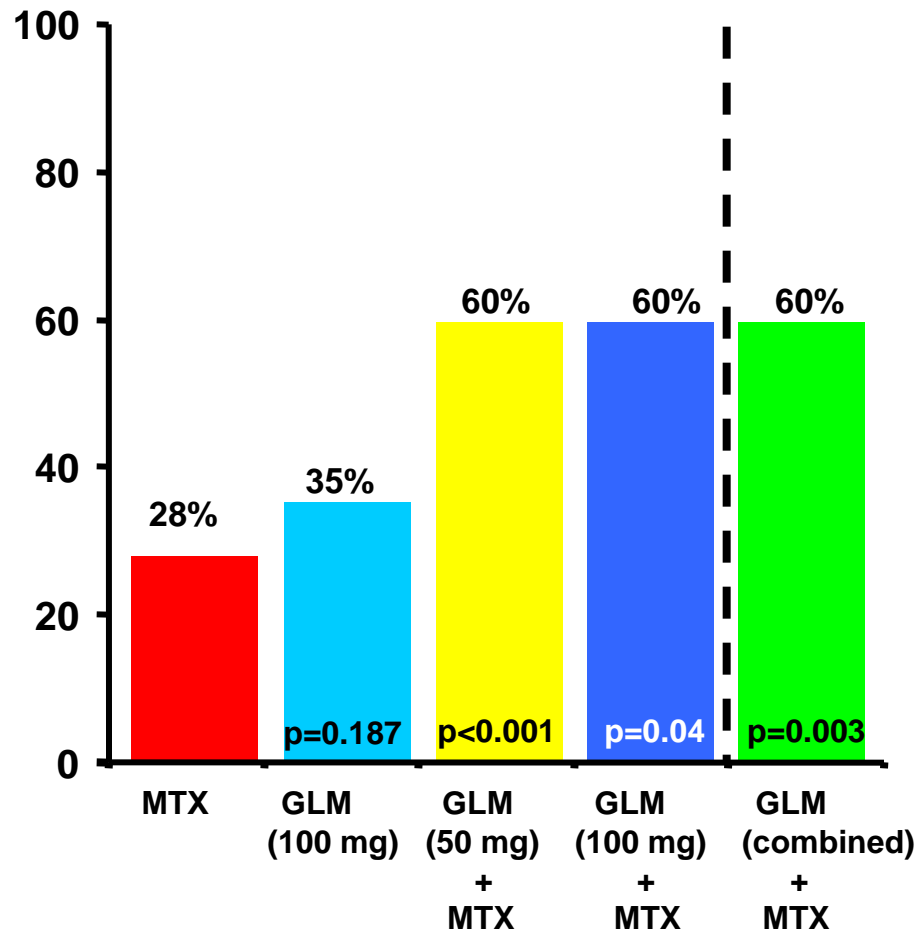
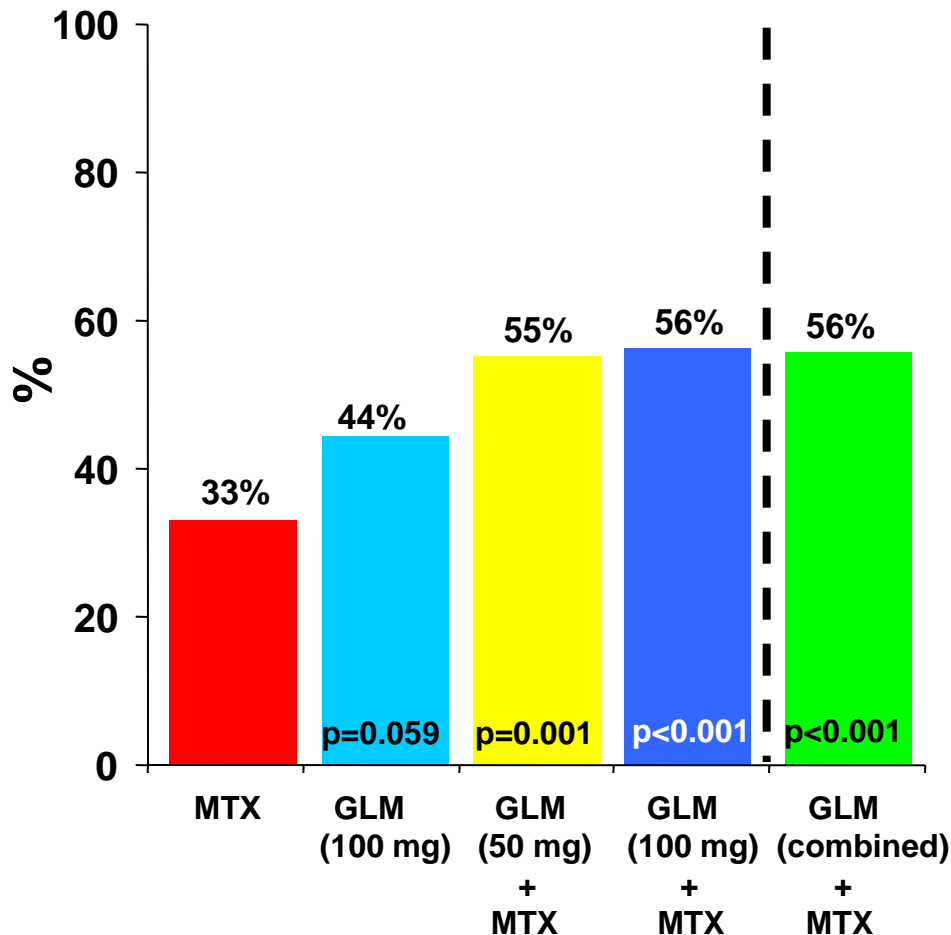


GO-FORWARD

Εβδομάδα 14 *

ACR-20

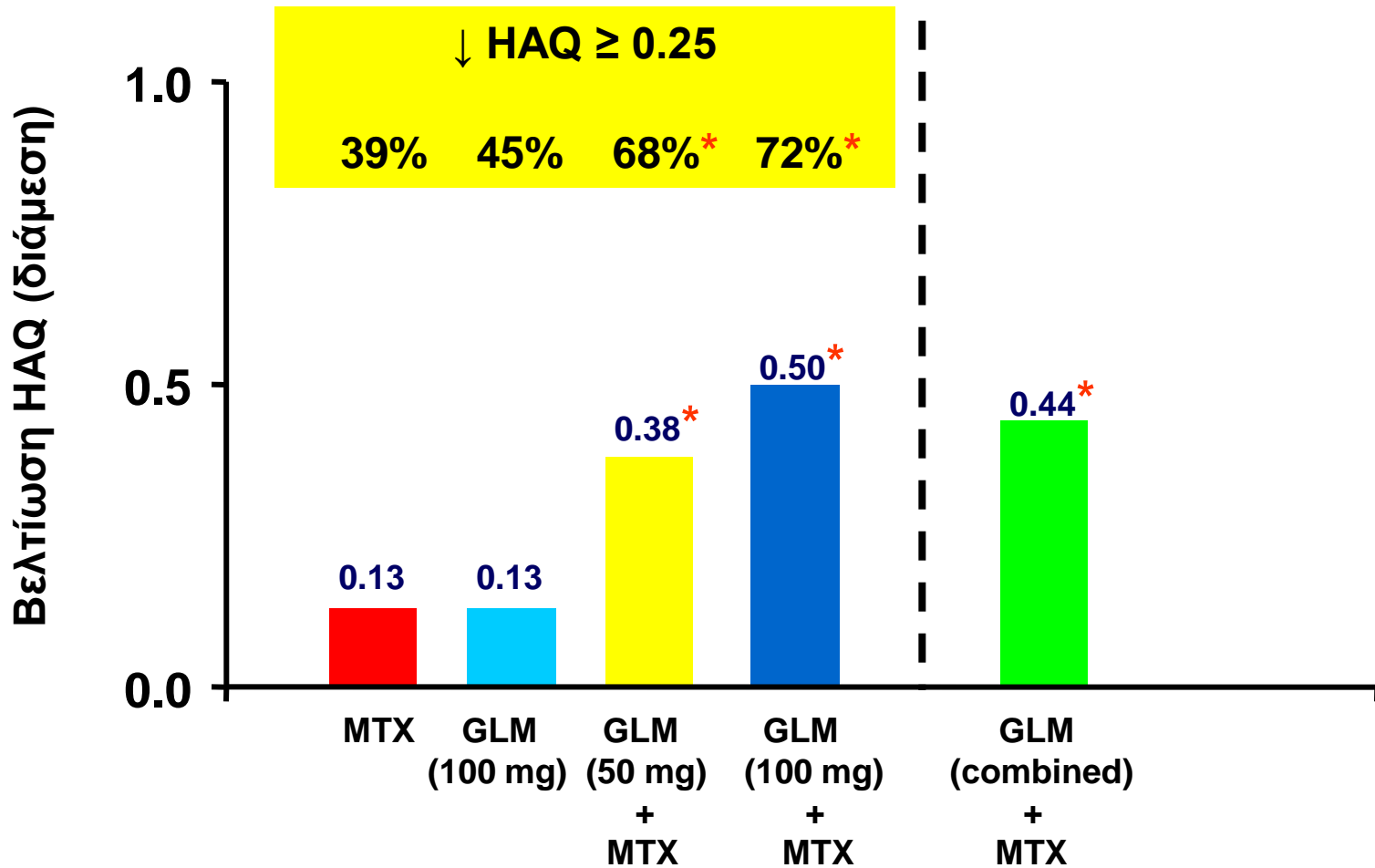
Εβδομάδα 24



* Κύριο καταληκτικό σημείο μελέτης

GO-FORWARD

Μεταβολή HAQ (εβδ. 24)



* $p < 0.001$

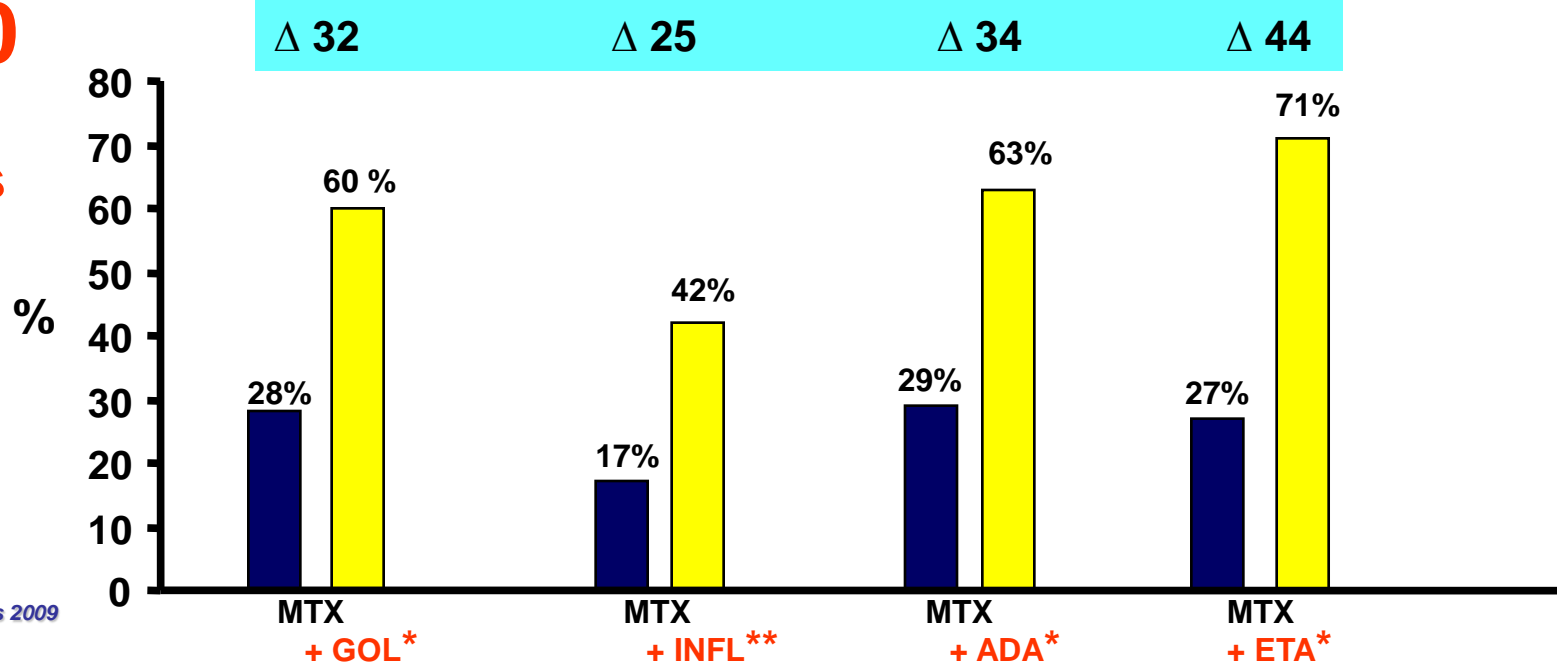
Αποτυχία σε MTX: Golimumab vs anti-TNF

Trial	GO-FORWARD ¹	ATTRACT ²	DE019 ³	ETA+MTX ⁴
Διάρκεια νόσου (έτη)	4.5 (median)	10 (mean)	11 (mean)	13 (mean)
MTX	n=133	n=88	n=200	n=30
Anti-TNF + MTX	Golimumab 50 mg (n=89)	Infliximab 3 mg/Kg (n=86)	Adalimumab 40 mg q2 wks (n=207)	Etanercept 25 mg BIW (n=59)
TJC	26 (median)	32 ± 18	27 ± 13	28 (median)
SJC	13 (median)	22 ± 12	19 ± 10	20 (median)
End point	ACR20 wk 14	ACR wk 54	ACR20 wk 24	ACR20 wk 24

ACR 20

* 24 weeks

** 52 weeks



¹ Keystone EC, Ann Rheum Dis 2009

² Lipsky PE, NEJM 2000

³ Keystone EC, A&R 2004

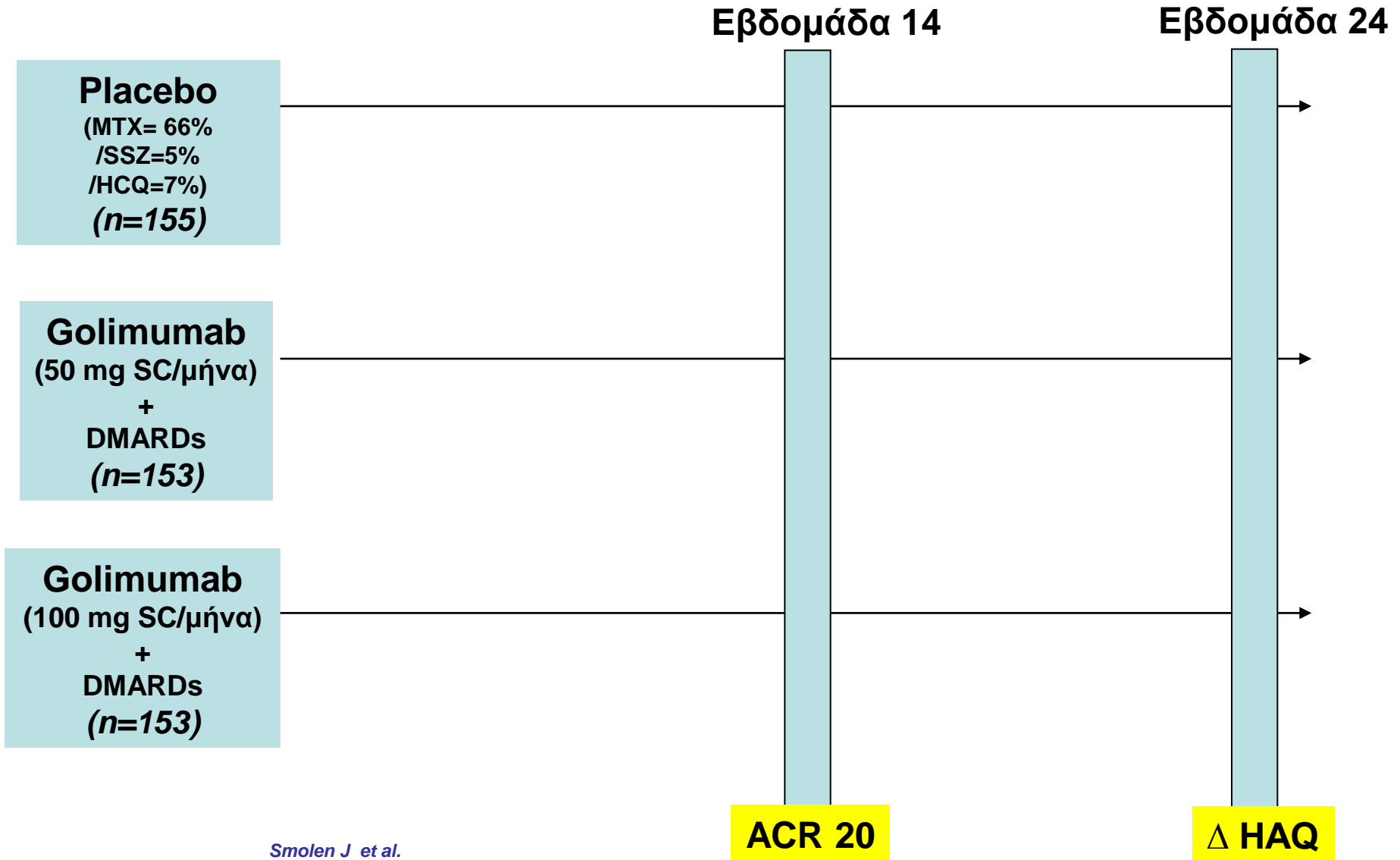
⁴ Weinblatt ME, NEJM 1999

Ασθενείς μη ανταποκρινόμενοι σε anti-TNF

Μελέτη **GO-AFTER** (φάσης III)

- PA για **≥ 3 μήνες**
- Αποτυχία σε **≥ 1 anti-TNFα παράγοντα**
- Ενεργός PA:
 ≥ 4 ευαίσθητες και ≥ 4 διογκωμένες αρθρώσεις

GO-AFTER

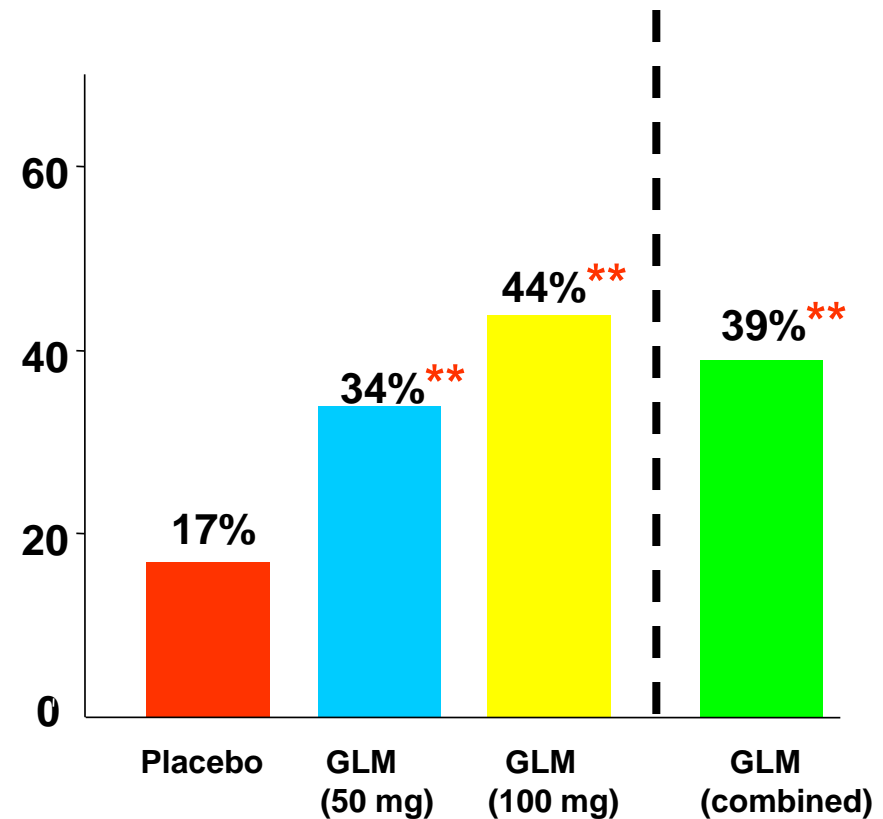
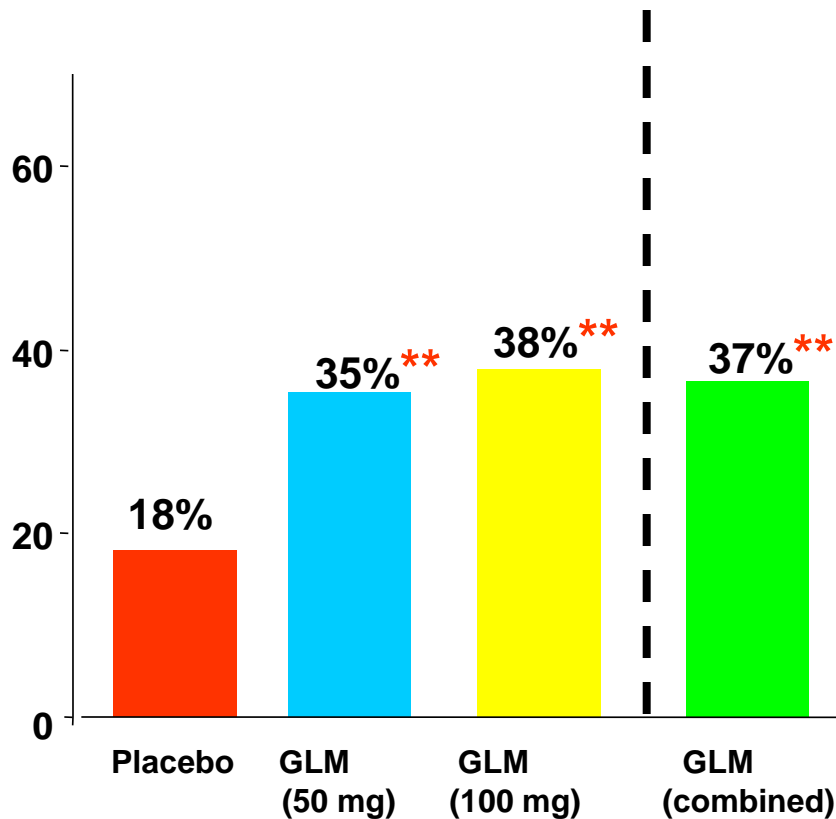


GO-AFTER

Εβδομάδα 14 *

ACR-20

Εβδομάδα 24



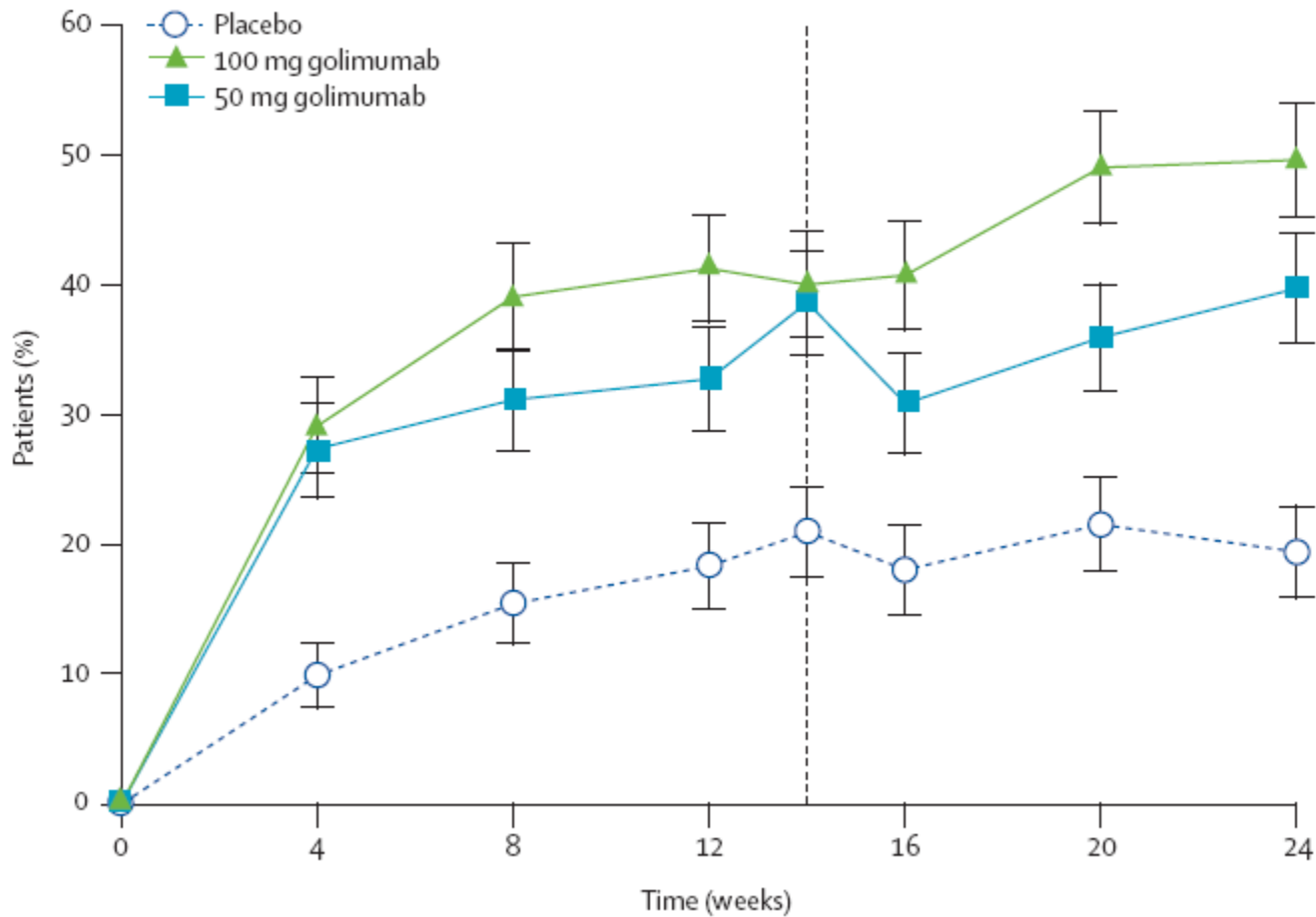
* Κύριο καταληκτικό σημείο μελέτης

** $p < 0.001$

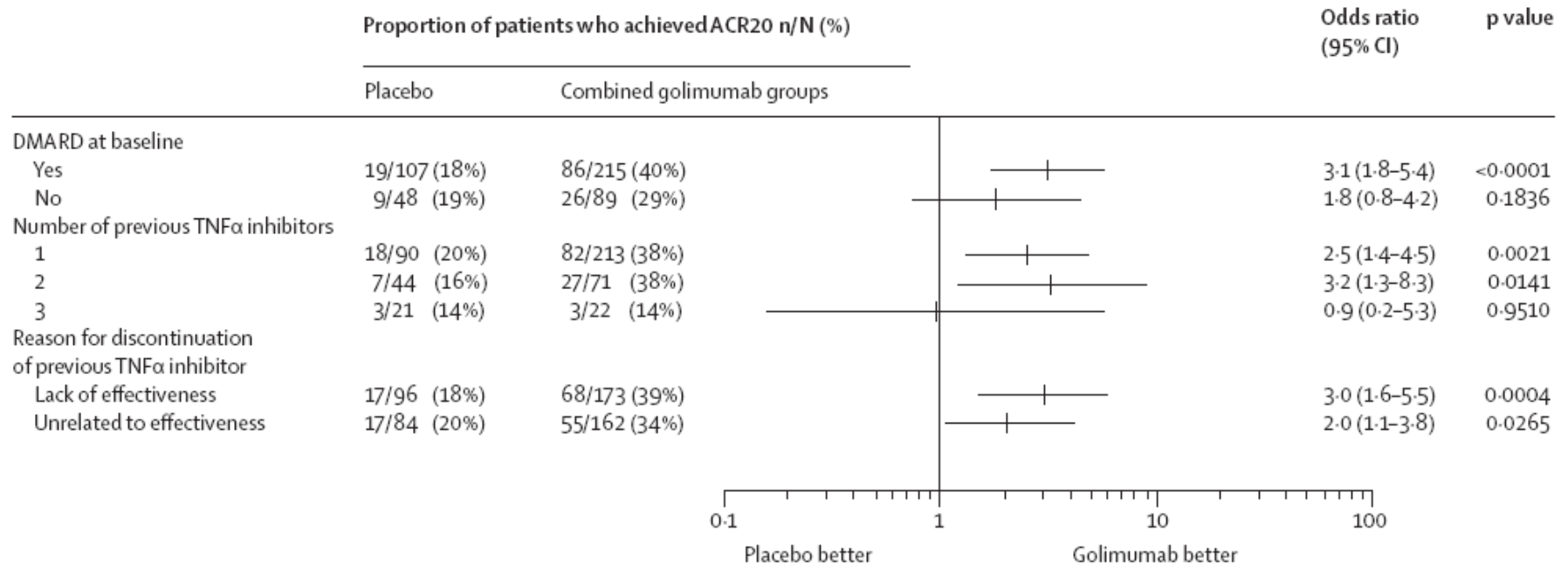
Smolen J et al.
Lancet 2009 (on line 29/6/09)

GO-AFTER

ACR 20

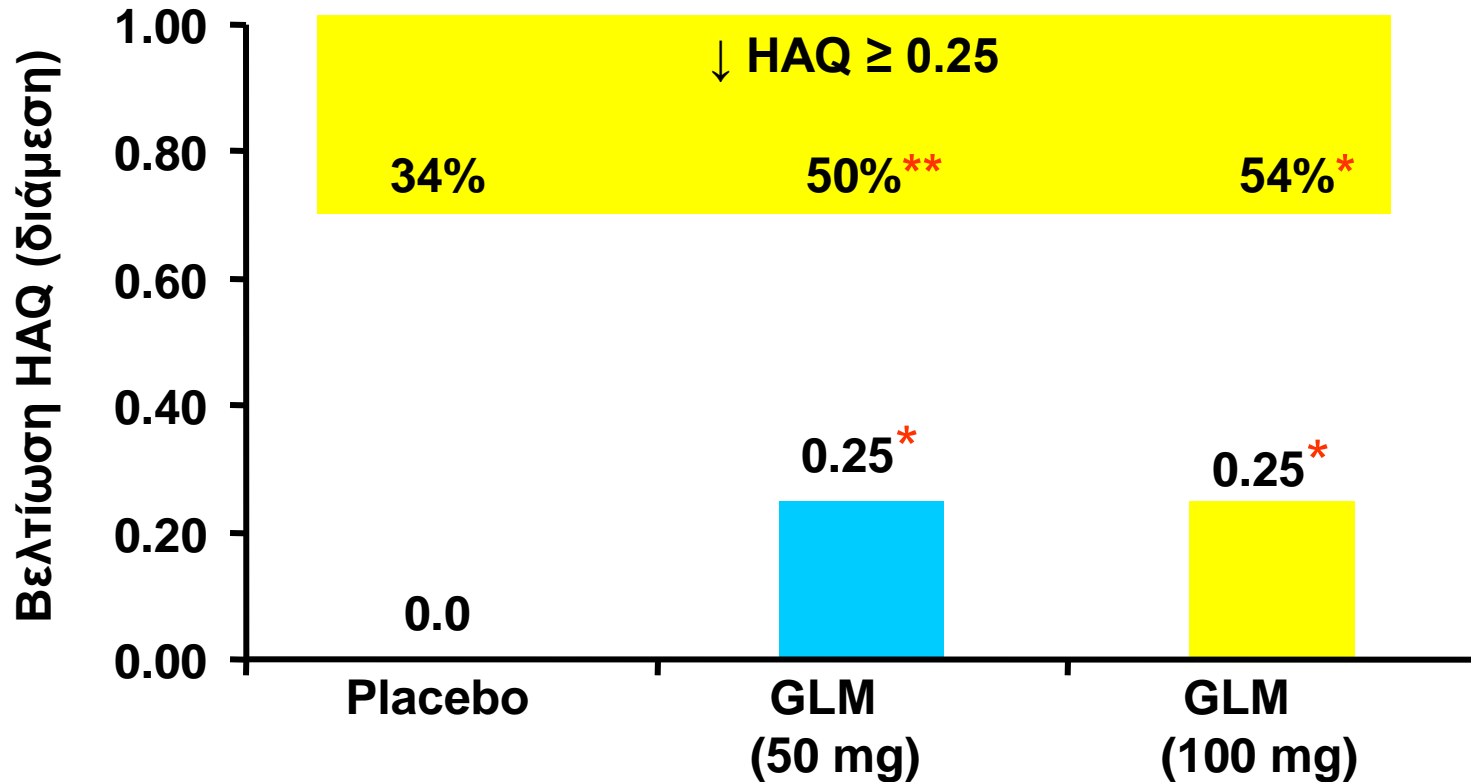


GO-AFTER



GO-AFTER

Μεταβολή HAQ (εβδ. 24)



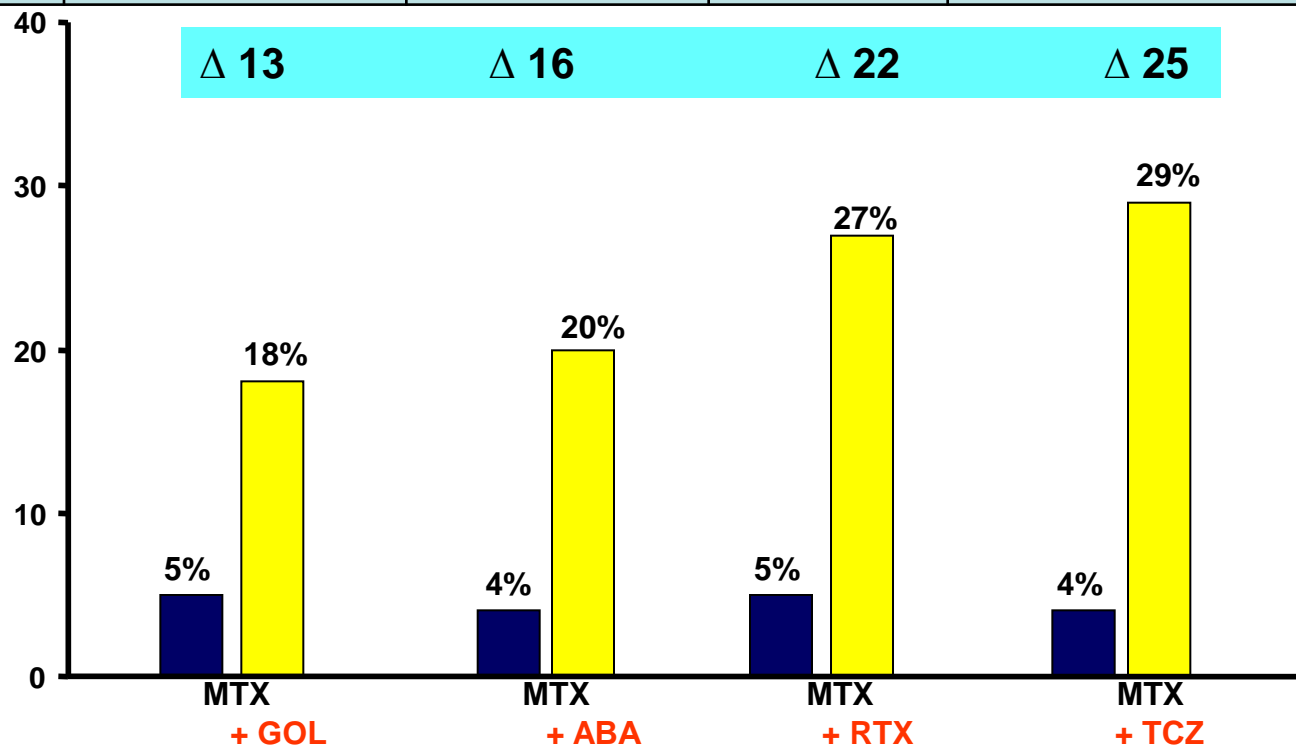
* $p < 0.001$ ** $p < 0.01$

Αποτυχία σε anti-TNF: Golimumab vs other biologics

Trial	GO-AFTER ¹	ATTAIN ²	REFLEX ³	RADIATE ⁴
Διάρκεια νόσου (έτη)	9.6 (median)	12.2 (mean)	12.1 (mean)	12.6 (mean)
Placebo	DMARDs n=155	DMARDs n=133	DMARDs n=201	MTX n=158
Biologic + Placebo	Golimumab 50 mg (n=153)	Abatacept (n=258)	Rituximab (n=298)	Tocilizumab 8 mg/Kg (n=170)
TJC	26 (median)	31 ± 13	33 ± 16	32 ± 15
SJC	14 (median)	22 ± 10	23 ± 13	19 ± 11
End point	ACR20 wk 14	ACR20 wk 24	ACR20 wk 24	ACR20 wk 24

**ACR 50
(24 weeks)**

%



¹ Smolen JS, Lancet 2009

² Genovese MC, NEJM 2005

³ Cohen SB, A&R 2006

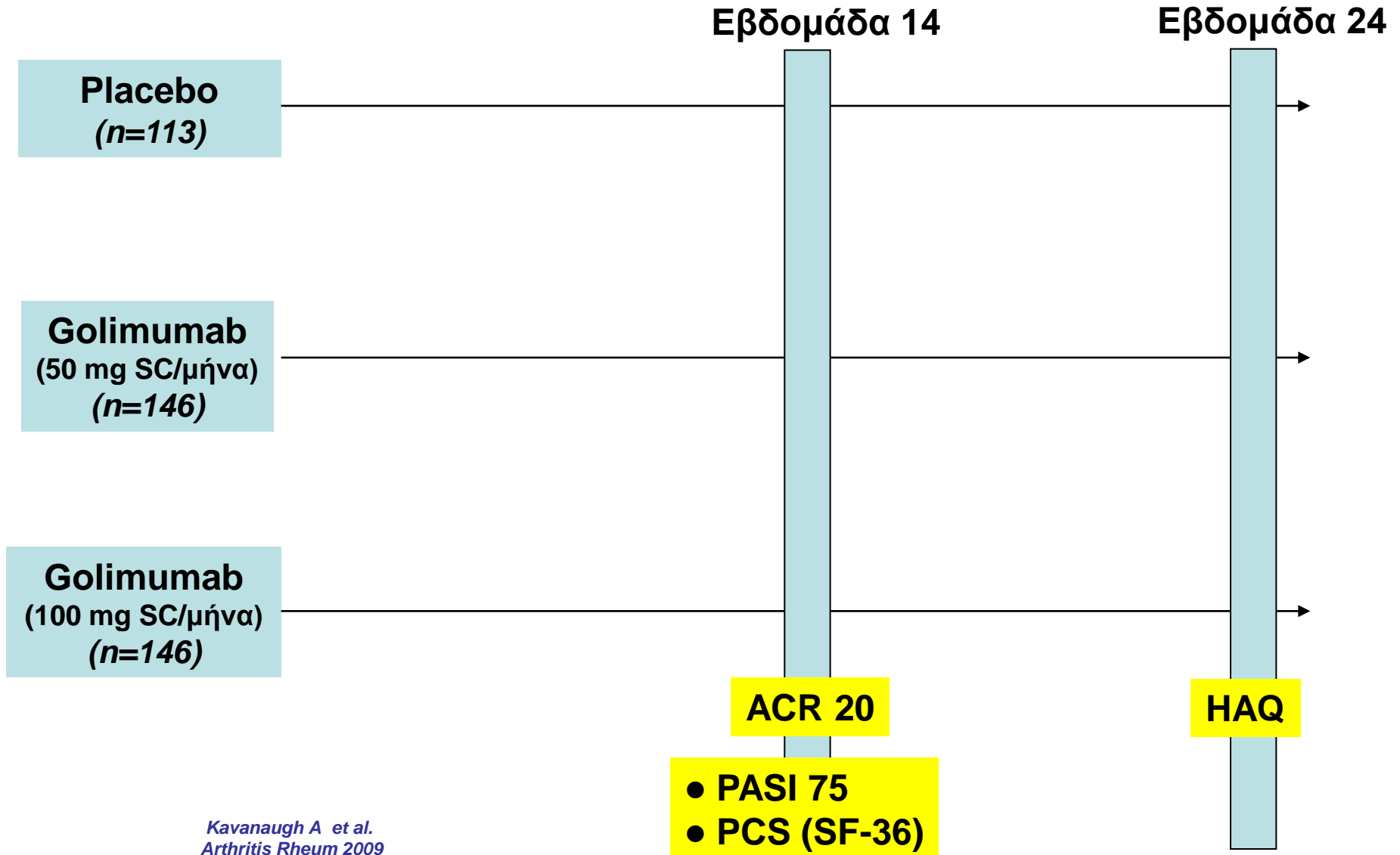
⁴ Emery P, Ann Rheum Dis 2008

Ψωριασική αρθρίτιδα

Μελέτη **GO-REVEAL** (φάσης III)

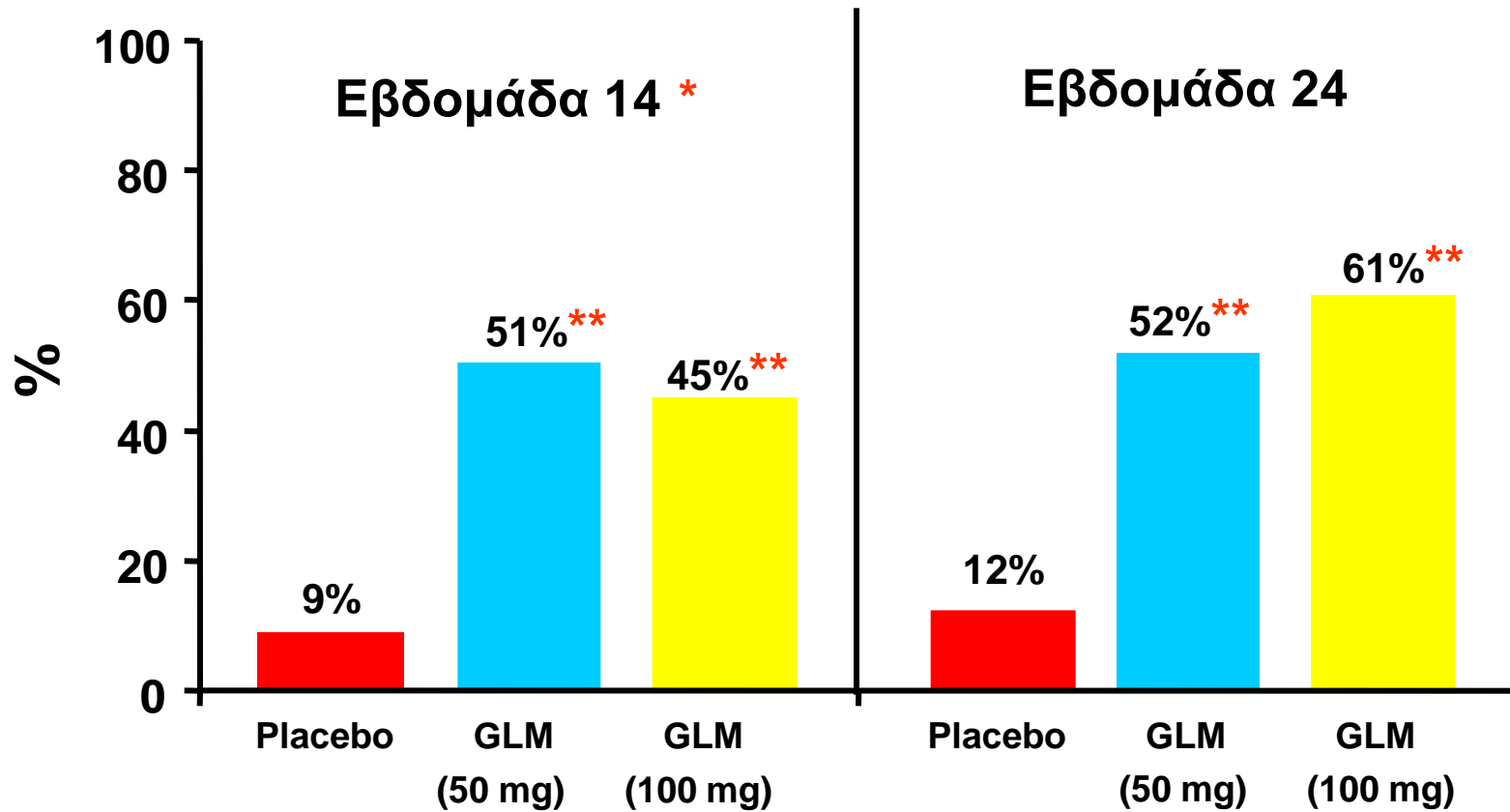
- Ψωρίαση
- Ψωριασική αρθρίτιδα
 - ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις και
 - ≥ 3 διογκωμένες αρθρώσεις
- Αποτυχία σε αγωγή με:
 - NSAIDs ή
 - DMARDs

GO-REVEAL



GO-REVEAL

ACR-20



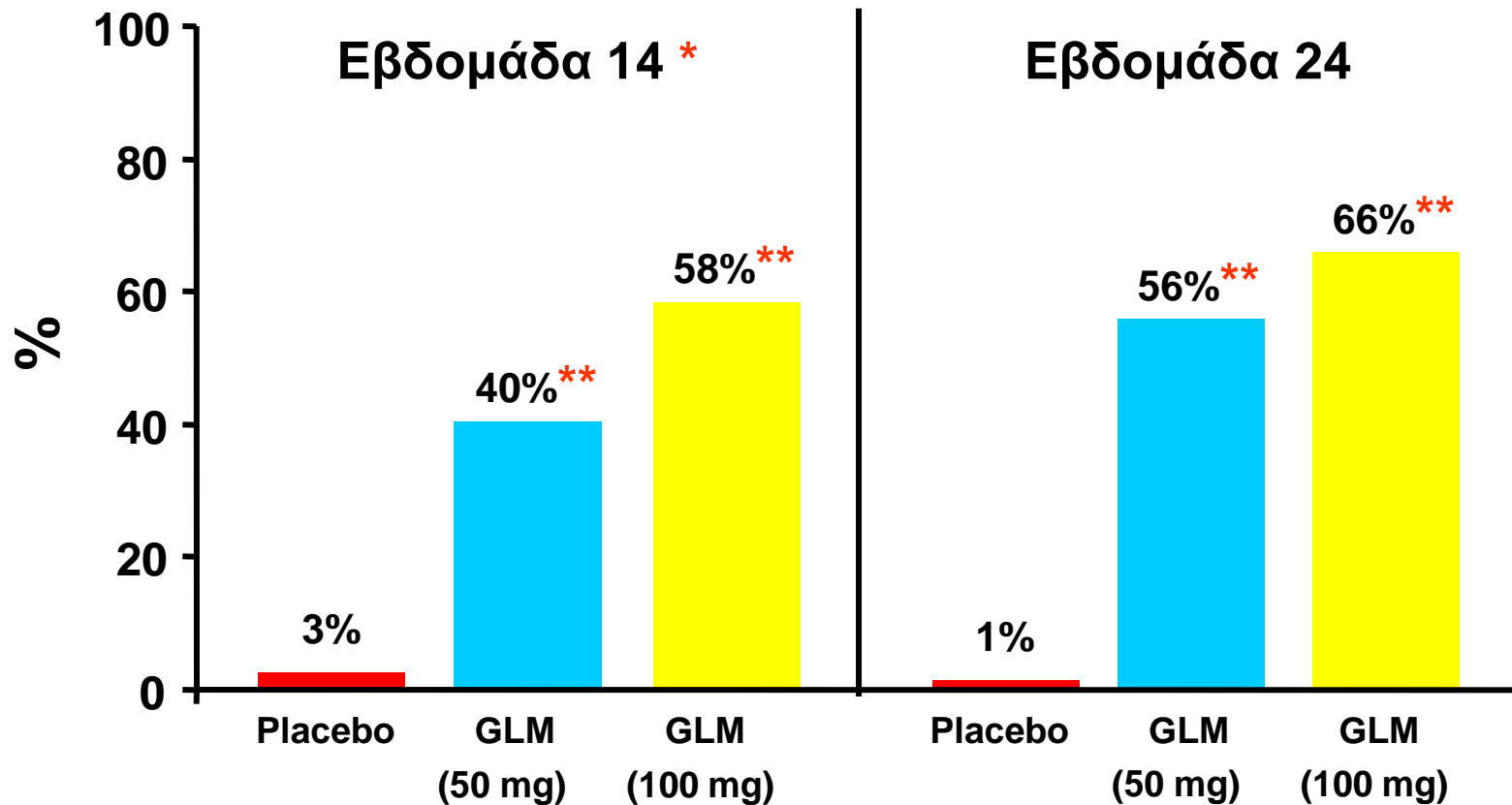
* Κύριο καταληκτικό σημείο μελέτης

** $p < 0.001$

Kavanaugh A et al.
Arthritis Rheum 2009

GO-REVEAL

PASI-75



* Δευτερεύων καταληκτικό σημείο μελέτης

** $p < 0.001$

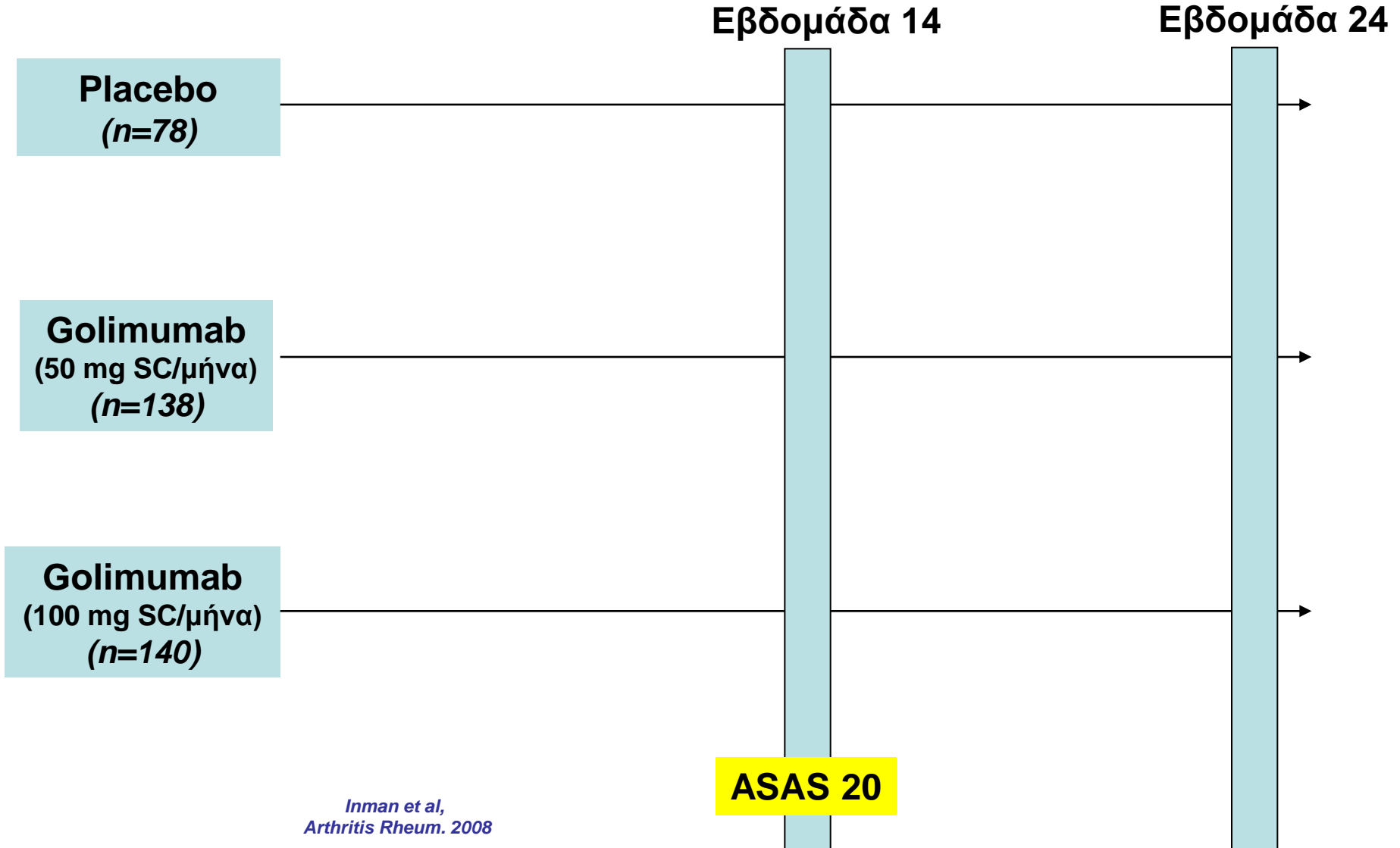
Kavanaugh A et al.
Arthritis Rheum 2009

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Μελέτη **GO-RAISE** (φάσης III)

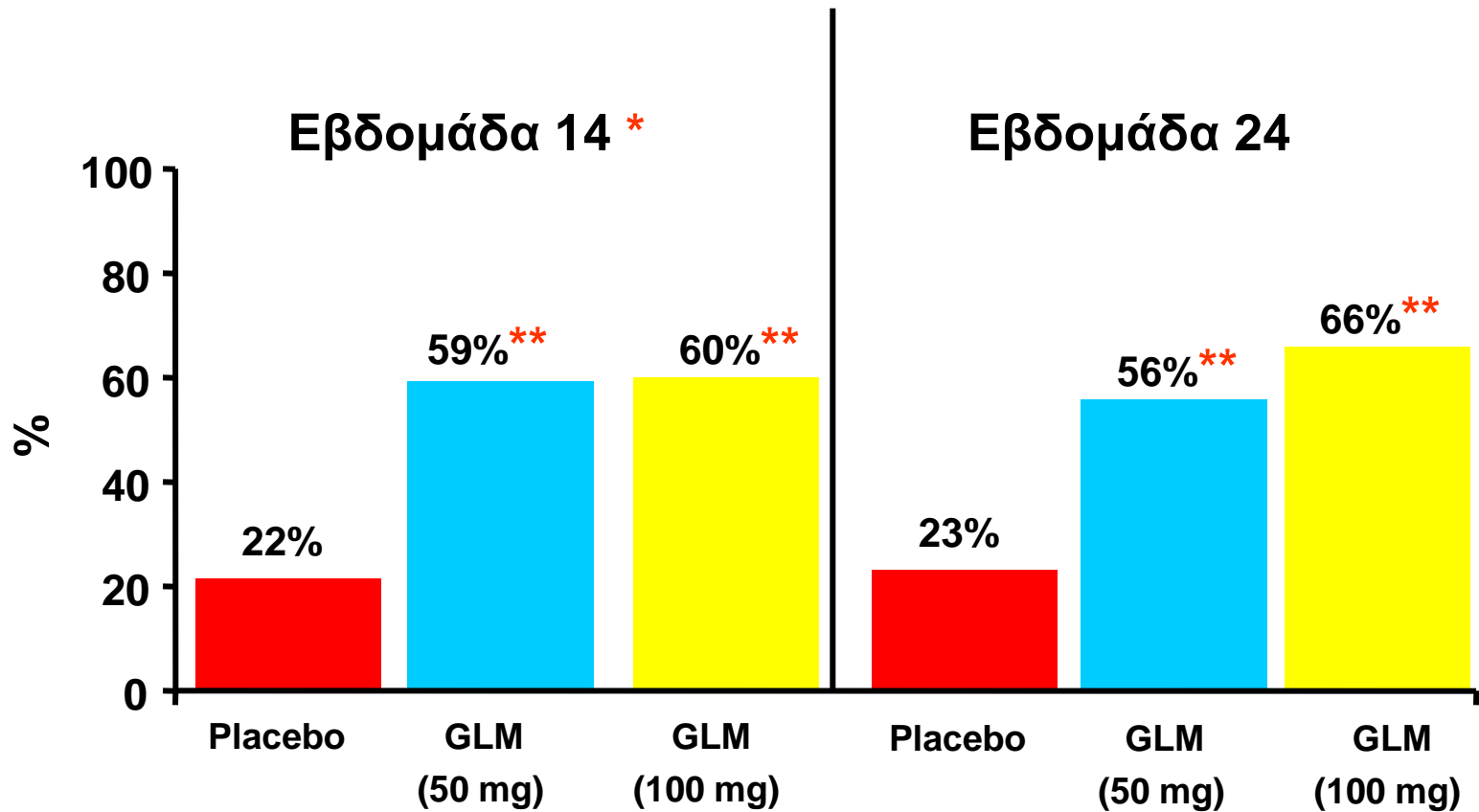
- Ενεργός αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)
 - BASDAI ≥ 4
 - Άλγος ΣΣ (VAS ≥ 4 σε κλίμακα 0-10 cm)
- Αποτυχία σε αγωγή με:
 - NSAIDs ή
 - DMARDs

GO-RAISE



GO-RAISE

ASAS 20

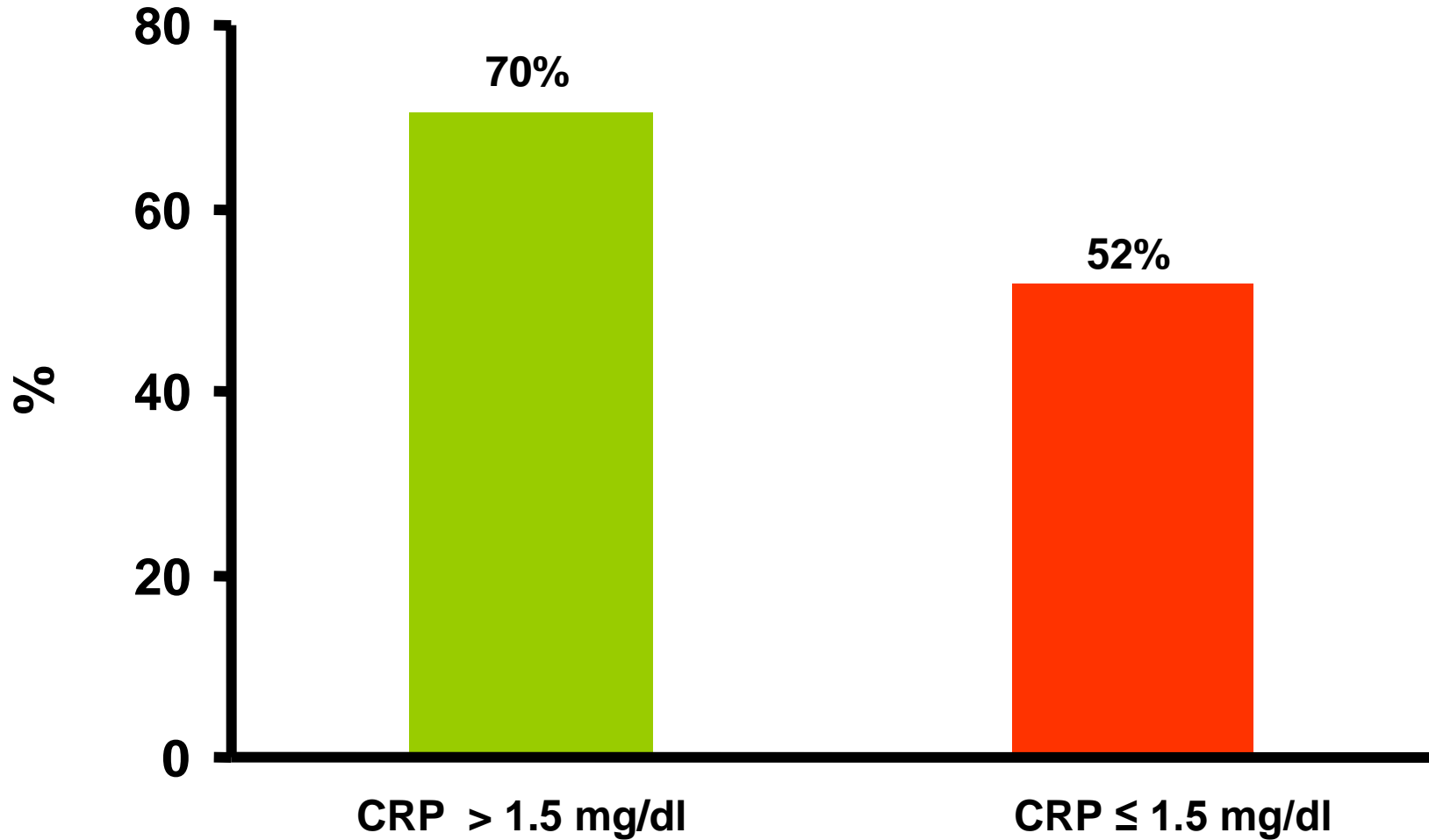


* Κύριο καταληκτικό σημείο μελέτης

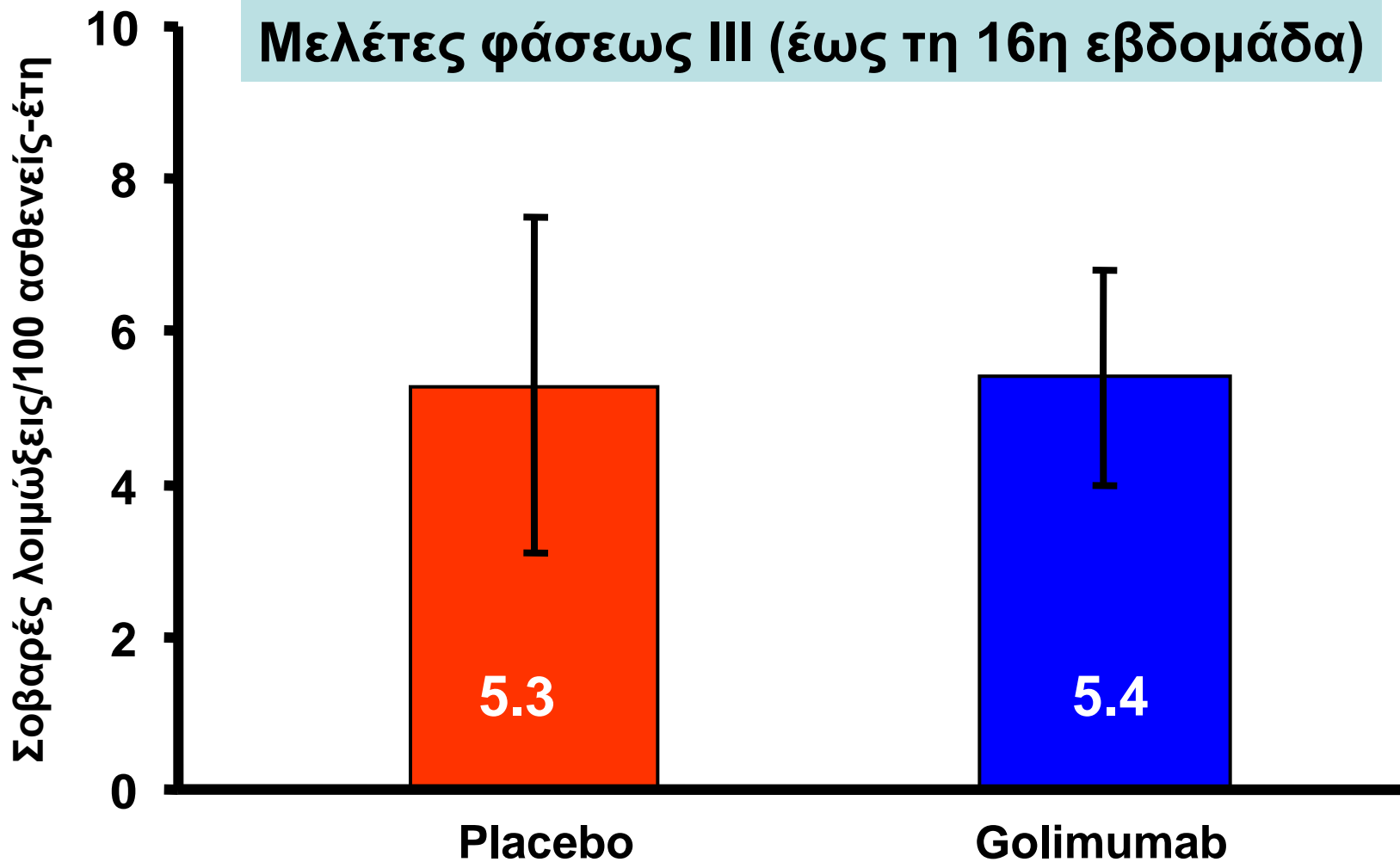
** $p < 0.001$

GO-RAISE

ASAS 20 (εβδ. 14)

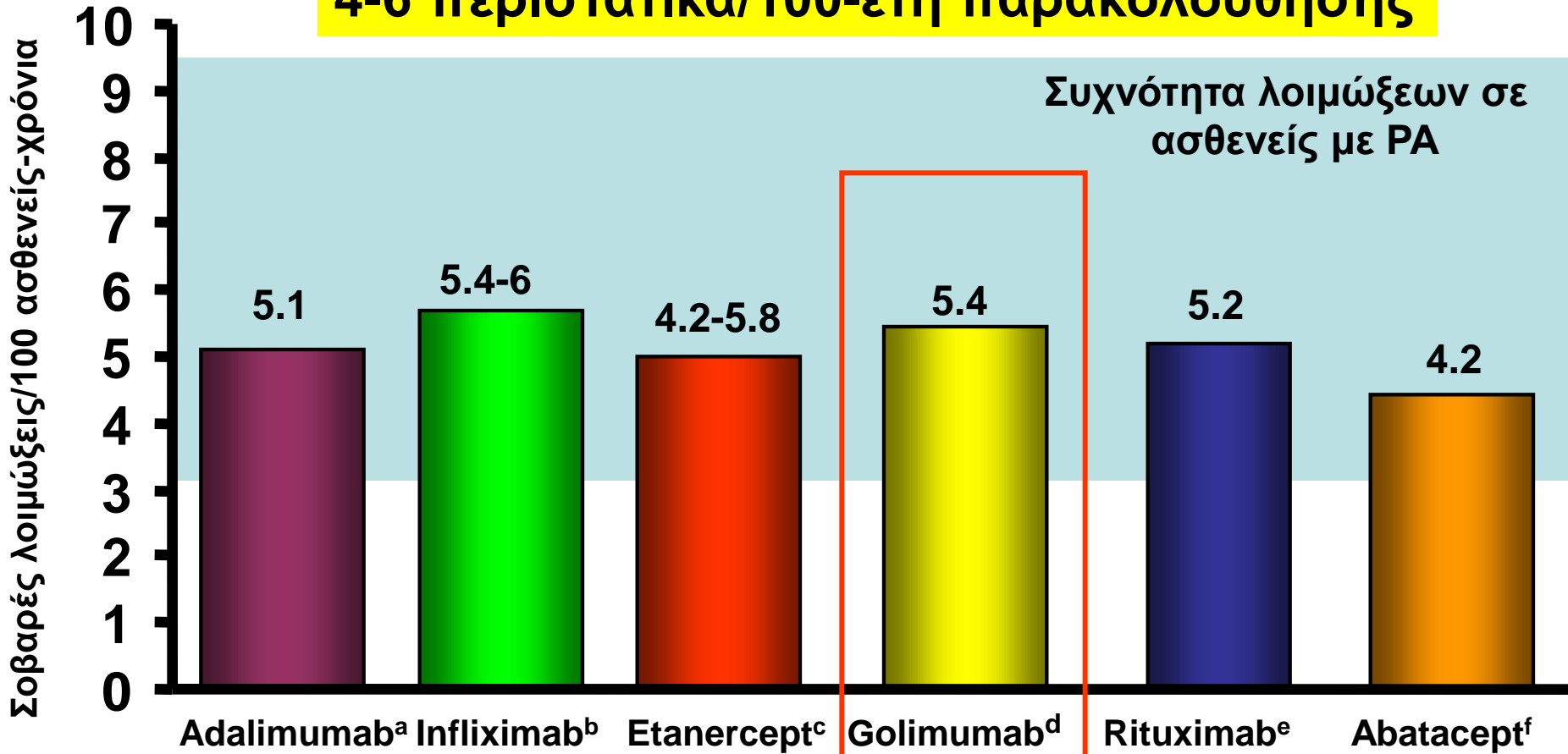


Παρενέργειες: Σοβαρές λοιμώξεις



Σοβαρές λοιμώξεις (PA)

4-6 περιστατικά/100-έτη παρακολούθησης



^aSchiff MH et al., Ann Rheum Dis 2006

^bLipsky NEJM 2000/St Clair A&R 2004

^cMoreland L et al, ACR 2003

^d http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125289s000lbl.pdf

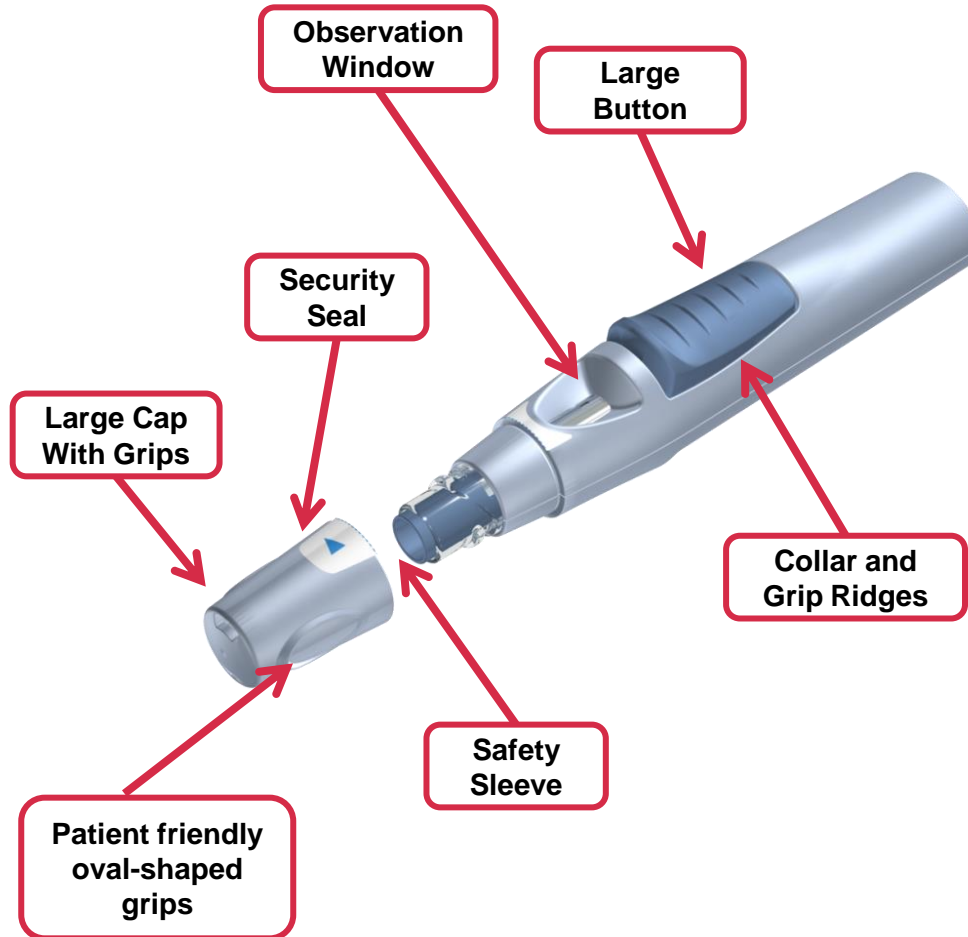
^e Cohen SB et al, A&R 2006/Emery P et al A&R 2006

^f Kremer JM et al, A&R 2008

Παρενέργειες: Κλινικές δοκιμές

	Placebo (n=639)	Golimumab (n=1659)
Διακοπή φαρμάκου	3%	2%
Τοπικές αντιδράσεις	2%	6%
Αντισώματα έναντι Golimumab		4% (GLM + MTX = 2%) GLM= 7%)

Golimumab: Τρόπος χορήγησης



ΡΑ: Ενδείξεις

FDA

1.1 Rheumatoid Arthritis

SIMPONI, in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125289s000lbl.pdf

EMA

“Rheumatoid arthritis (RA): Simponi, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of moderate to severe, active rheumatoid arthritis in adult patients when the response to disease modifying anti rheumatic drug (DMARD) therapy including MTX has been inadequate. Simponi has also been shown to improve physical function in this patient population.

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Simponi_36287009en.pdf

Ψωριασική αρθρίτιδα: Ενδείξεις

FDA

1.2 Psoriatic Arthritis

SIMPONI, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125289s000lbl.pdf

EMA

Psoriatic arthritis (PsA): Simponi, alone or in combination with MTX, is indicated for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous disease modifying anti rheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate. Simponi has also been shown to improve physical function in this patient population.

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Simponi_36287009en.pdf

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα: Ενδείξεις

FDA

1.3 Ankylosing Spondylitis

SIMPONI is indicated for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125289s000lbl.pdf

EMA

Ankylosing spondylitis (AS): Simponi is indicated for the treatment of severe, active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy.”

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Simponi_36287009en.pdf

Golimumab: Τι νεώτερο?

Δεδομένα

- Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε:
 - ΡΑ
 - Ψωριασική αρθρίτιδα
 - ΑΣ
- Παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με τους υπόλοιπους anti-TNF παράγοντες
- Νέος τρόπος χορήγησης
- Εύκολο δοσολογικό σχήμα (μια φορά το μήνα)

Αναμενόμενα δεδομένα

- Μακροχρόνια ασφάλεια – αποτελεσματικότητα
- Ακτινολογικά δεδομένα
- Συγκριτικά δεδομένα με:
 - υπόλοιπους αντι-TNF
 - άλλους βιολογικούς παράγοντες (ΡΑ)