

2^ο Επιστημονικό Συμπόσιο
Ρευματολογικής Κλινικής & Κέντρου Οστεοπόρωσης
3^ο Νοσοκομείο ΙΚΑ

Κρήτη 1-4 Ιουλίου 2010

Οι βιολογικοί παράγοντες στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα
η οπτική των κλινικών ιατρών κ η βιβλιογραφική τεκμηρίωση

Golimumab

Τηλέμαχος Σφέτσιος
Ρευματολόγος
Διδάκτωρ ΑΠΘ

1^η ανακοίνωση του Golimumab (A novel fully human mAb specific for human TNF α)
Shealy D. et al. Ann Rheum Dis 2007;66 (Suppl II) 151

“Human mAbs from transgenic animals”
Lonberg et al. Nature Biotech 2005; 23(9):1117-25

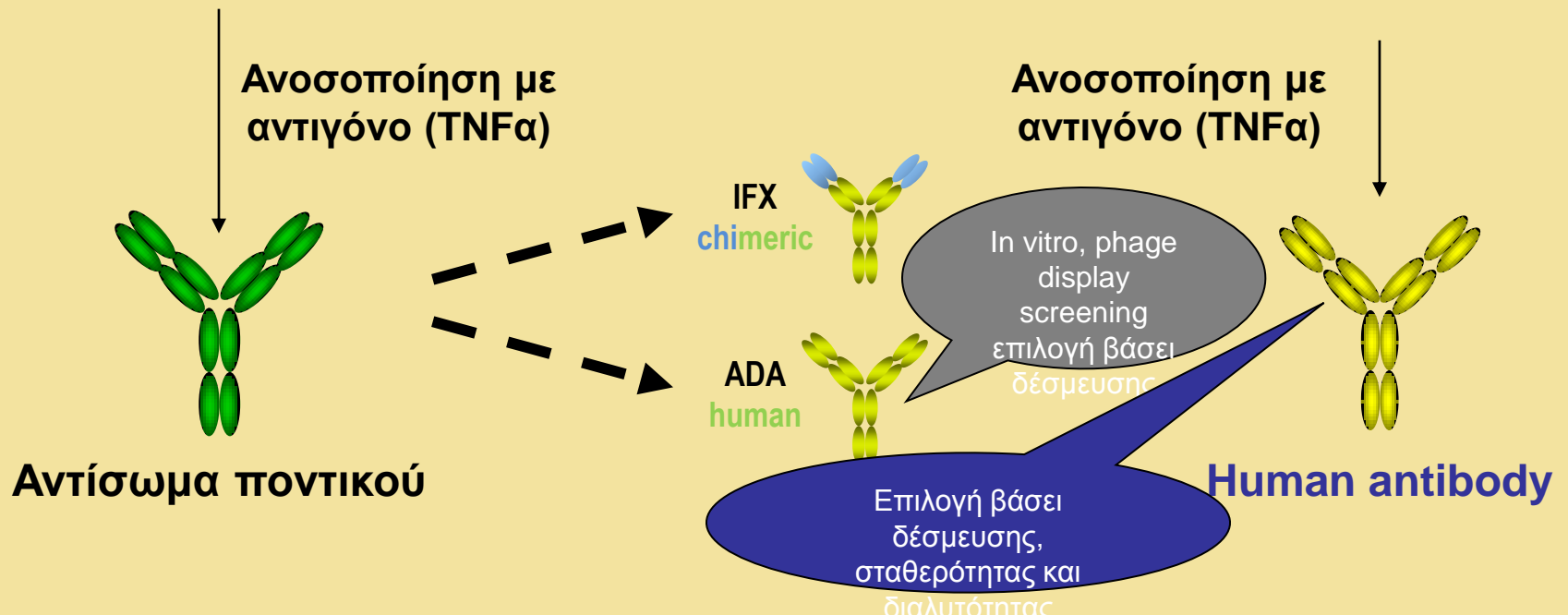


Φυσιολογικό ποντίκι

Αφαίρεση γονιδίων Ig ποντικού
Εισαγωγή γονιδίων Ig ανθρώπου



Ποντίκι που εκφράζει
ανθρώπινα αντισώματα



Characterization of Golimumab (CNTO 148), a novel fully human monoclonal ab specific for TNF α .

Shealy D. et al. Ann Rheum Dis 2007;66 (Suppl II) 151

1) δημιουργία του νέου IgG1k mab μέσα από in vivo κανόνες

Αλληλουχία αμινοξέων ταυτόσημη
με τις ανθρώπινες αλληλουχίες
κατά 98% IGHV3-30-3 (heavy chain) &
κατά 100% IGKV3-11 (κ light chain)

2) χαρακτηριστικά του νέου mAb

- α) υψηλή συγγένεια δέσμευσης του TNF α
(high affinity for soluble and transmembrane TNF α)
- β) υψηλή σταθερά αδρανοποίησης TNF α in vitro (specificity and TNF neutralizing capacity)
- γ) χαρακτηριστικά βιοδραστικότητας in vivo (mouse models of arthritis and psoriasis)
- δ) χαρακτηριστικά σταθερότητας
(thermal stability)
- ε) χαρακτηριστικά διαλυτότητας

χαμηλότερη ανοσογονικότητα
υψηλότερη εξειδίκευση για τον TNF α

Μελέτες Φαρμακοκινητικής του Golimumab

Pharmacokinetics and Safety of Golimumab in subjects with R.A.

I.V. χορήγηση μιας δόσης Golimumab σε 36 pts με P.A.

συγκεντρώσεις (0,1mg/kg, 0.3mg/kg, 1.0mg/kg, 3.0mg/kg, 6.0mg/kg, 10mg/kg)

Διάρκεια μελέτης 16 εβδομάδες

Παρατηρήθηκε Δοσοεξαρτώμενη αύξηση:

- 1) στις μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό (C max) (8-11fold)
- 2) στην ποσότητα του φαρμάκου που διατίθεται στην κυκλοφορία (AUC) (8-13fold)

3) στον χρόνο ημισείας ζωής ($t_{1/2}$)

(6,6 ημ. για 0,1mg/kg, 8.6 ημ για 1,0mg/kg,

11,2 ημ. για 3mg/kg, **19.3 ημ. για 10mg/kg**)

Ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις GIm την 4^η εβδ.

σε όλους τους ασθενείς (0.1-10mg/kg)

Zhou H. et al J. Clin Pharmacol 2007;47:383-396

Subcutaneous bioavailability of golimumab at 3 different injection sites in healthy subjects.

78 υγιείς ενήλικες έλαβαν 100mg GIm

I.V. χορήγηση (30 min infusion) ή ΥΔ ένεση
σε 3 διαφορετικές ανατομικές θέσεις

Ο μέσος χρόνος ημισείας ζωής ήταν παρόμοιος
για ΥΔ κ I.V. χορήγηση (10,9 & 11,8 ημέρες)

Η βιοδιαθεσιμότητα του ΥΔ χορηγούμενου GIm ήταν 51%
Η απορρόφηση ήταν παρόμοια για τις 3 θέσεις ενέσεων

Xu Z. et al J. Clin Pharmacol 2010;50 (3) :276-284

ΥΔ χορήγηση Golimumab

T_{max} = 2 - 6 ημέρες

C_{max} = 3.1 ± 1.4 $\mu\text{g/ml}$

$T_{1/2}$ = 12 ± 3 ημέρες

Bioavailability = 51-53%

A randomized Double-blind, placebo-controlled, Dose-Ranging Study

Kay J. et al. Arthritis & Rheumatism. 2008;58:964-975

1η μελέτη φάσης II (172 ασθενείς με P.A.)

4 ομάδες (Glm + MTX) & 1 ομάδα (plc + MTX)

ΥΔ ενέσεις Golimumab 50mg ή 100mg κάθε 2 & κάθε 4 εβδομάδες (για 16 εβδ.)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΝ 16^η ΕΒΔΟΜΑΔΑ

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ACR 20 ΠΕΤΥΧΑΝ:

- α) 61,3% pts (combined glm + MTX) vs 37.1% pts (plc+MTX) (p=0.01)
- β) 60% pts (50mg/4w + MTX) (p=0.056)
- γ) 79.4% pts (100mg/2w +MTX) (p< 0.001)

α) απαντήσεις πέτυχαν και οι 4 ομάδες Glm (στατιστικά σημαντικές) σε σχέση με την ομάδα plc

β) δεν υπήρχε ξεκάθαρη σχέση «δόσης-απάντησης στη θεραπεία» στις 4 ομάδες

γ) οι ομάδες με δοσολ. σχήμα (Glm /4 εβδομάδες) ανταποκρινόταν στην θεραπεία εξίσου καλά με εκείνους που ελάμβαναν Glm κάθε 2 εβδομάδες.

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ACR 50 :

37.1% pts (50mg/4w) vs 5.7% pts (plc) (p=0.001)

23.5%pts (50mg/2w) « « (p=0.036)

29.4%pts (100mg/4w) « « (p=0.009)

32.4% pts (100mg/2w) « « (p=0.005)

A randomized Double-blind, placebo-controlled, Dose-Ranging Study

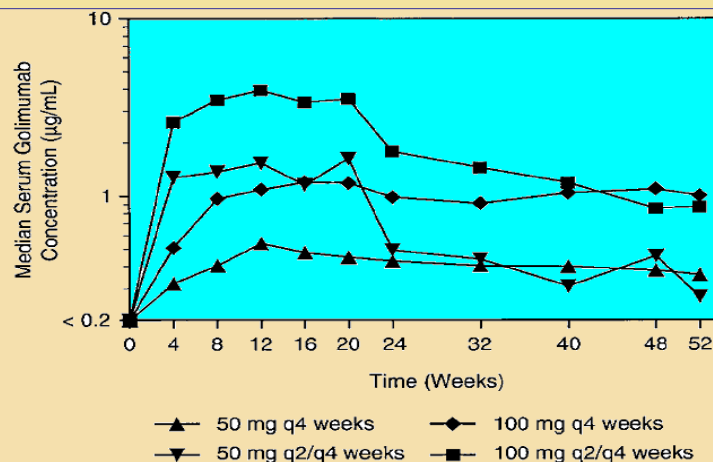
Kay J. et al. Arthritis & Rheumatism. 2008;58:964-975

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

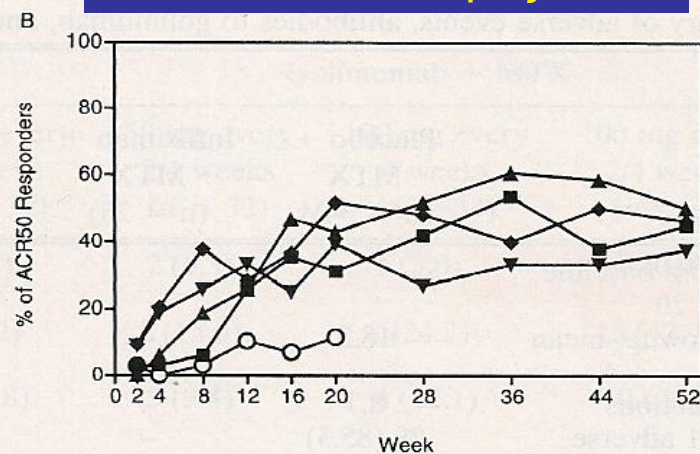
- 1) “σταθερά επίπεδα (steady state)”
στις συγκεντρώσεις του GIm
την 12 εβδομάδα
για όλα τα δοσολογ. σχήματα
- 2) οι χαμηλότερα ανιχνεύσιμες
συγκεντρώσεις GIm στον ορό
πρίν από κάθε ένεση
(trough levels) ανάλογες των δόσεων
(0,5 / 1,2 /1,2 /3,4 µg/ml)
- 3) Από την 20^η-52^η εβδ.(2^η φάση μελέτης)
όλοι οι pts ελάμβαναν
GIm 50 ή 100mg /4 εβδομάδες
με διατήρηση των trough levels
σε σταθερά επίπεδα
σε όλη τη διάρκεια της μελέτης

σταθερό θεραπευτικό αποτέλεσμα
με χορήγηση GIm κάθε 4 εβδομάδες

Median trough levels of golimumab



ACR 50 Απαντήσεις



**Το Golimumab στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα
3 μελέτες φάσης III (1542 ασθενείς)**

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ & ΑΣΦΑΛΕΙΑ του GIm/4W

(Δεδομένα 24 πρώτων εβδομάδων)

637 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς (GO-BEFORE)

Golimumab injected sc every 4 w in MTX-Naive pts with active R.A.
24-Week Results

Emery P. et al. Arthritis & Rheumatism.2009;60:2272-83

444 ασθενείς ανθεκτικοί στη MTX (GO-FORWARD)

Golimumab a human ab to TNF α given by monthly sc injections
in active R.A. despite methotrexate therapy.

Keystone E. C. et al. Ann Rheum Dis 2009

461 ασθενείς ανθεκτικοί σε anti-TNF α (GO-AFTER)

Golimumab in pts with active R.A. after treatment with TNF α inhibitors

Smolen J. et al. The Lancet 2009;374:210-221

Golimumab Before Employing MTX as the First-line Option in the treatment of R.A. of Early onset.

Μελέτη (GO-BEFORE)

Emery P. et al. Arthritis & Rheumatism.2009;60:2272-83

Βελτίωση σε :

απάντηση ACR 20 την 24^η εβδ.

61.6% pts (50mg GIm+MTX) vs 49.4%pts (plc+MTX) (p=0.028)

61.6% pts (100mg GIm+MTX) « « « (p=0.028)

απάντηση ACR 20 από την 4^η εβδ.

34.8% pts (50mg) p=0.01, 41.1%pts (100mg) (p=0.001) vs
21.9%pts plcb+MTX

απάντηση ACR50 (οριακή στ. σημαντικότητα)

38,4% pts glm combined vs 29,4% pts plc (p= 0.053)

38,5% vs 29.4% post hoc modified ITT (p=0.049)

40,5% pts (50mg GIm+MTX) (p=0.038)

36.5% pts (100mg GIm+MTX) (p=0.177)

Κλινική ύφεση 4 στους 10 ασθενείς

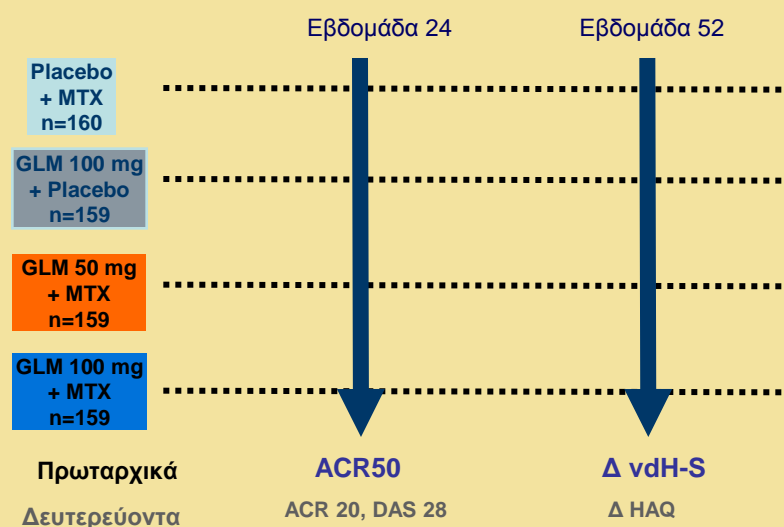
DAS28 Remission (DAS28<2,6)

38.4% pts (50mg GIm+MTX) vs 28.1% pts (plcb+MTX) (p=0.05)

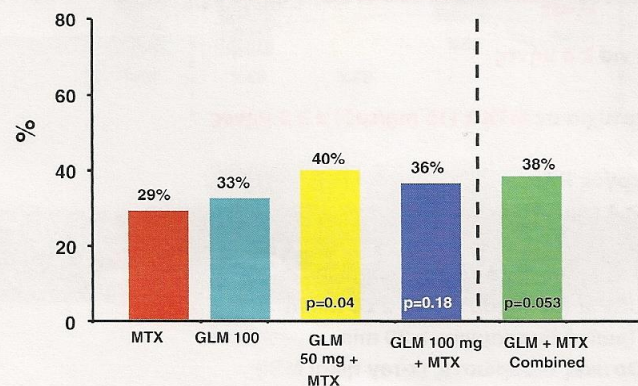
- 1) Η ομάδα «100 mg GIm+MTX» δεν φάνηκε να υπερέχει της ομάδας «50mg GIm+MTX»
- 2) Η ομάδα 100mg GIm παρόμοια σε αποτελεσματικότητα με την ομάδα MTX

3) Η μη επίτευξη του πρωταρχικού στόχου υποδεικνύει ότι το GIm δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής (μελέτη σε MTX-naive pts με πρώιμη νόσο)

Τελικά σημεία μελέτης

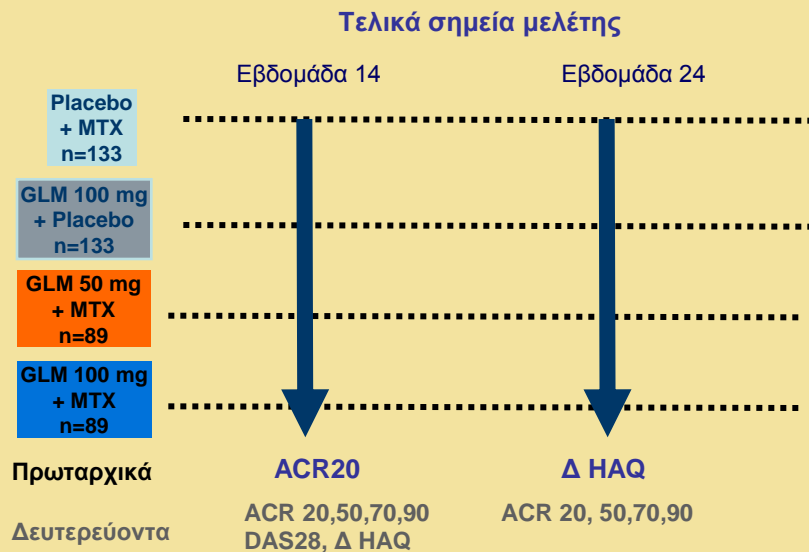


ACR-50 (24η εβδ.)



Golimumab σε ασθενείς ανθεκτικούς στη MTX (μελέτη GO-FORWARD)

Keystone E. C. et al. Ann Rheum Dis 2009



1) Ο συνδυασμός του Glm με MTX έδειξε σημαντικά καλύτερες απαντήσεις σε σύγκριση με την ομάδα (MTX + PLC)

2) η μονοθεραπεία με Glm παρόμοια σε αποτελεσματικότητα με την ομάδα MTX+Plc

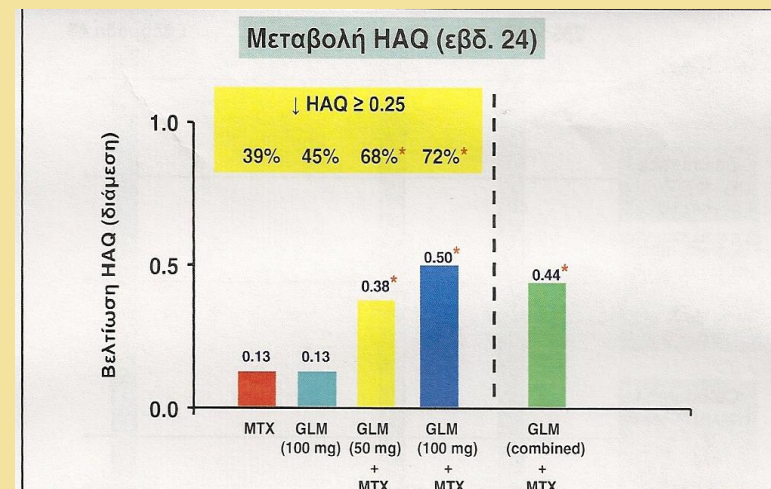
3) η δόση των 100mg δεν φάνηκε να υπερέχει στατιστικά της δόσης των 50mg Glm



Ο συνδυασμός (Glm50mg/4 εβδ.+ MTX) είναι αποτελεσματικός ως θεραπεία της ενεργού P.A. σε ασθενείς ανθεκτικούς στην MTX

Επίτευξη πρωταρχικών κ δευτερευόντων σημείων της μελέτης

- 1) απάντηση ACR20 την 14^η εβδομάδα
55,1% pts 50mg κ 56,2%pts 100mg vs 33.1% pts PLC (p<0.001)
- 2) απάντηση ACR20 από την 4^η εβδ.
- 3) απαντήσεις ACR 20, 50, 70, 90 την 24^ηεβδ
59,6%, 37,1%, 20,2% pts (Glm 50mg + MTX)
27.8%, 13.5%, 5.3% pts (Plc + MTX)
- 4) βελτίωση του δείκτη DAS28 την 14^η κ 24^η εβδ.
70.8% κ 71.9%, (50mg+MTX) (p< 0.001)
75.3% Κ 76.4% (100mg+MTX) (p< 0.001)
- 5) βελτίωση της λειτουργικότητας την 24^η εβδ. (HAQ-DI)



Golimumab σε ασθενείς με Ρ.Α. ανθεκτικούς σε anti-TNFα παράγοντες (μελέτη GO-AFTER)

Smolen J. et al. The Lancet 2009;374:210-221

Επίτευξη πρωταρχικών σημείων:

1) ACR20 απάντηση την 14^η εβδομάδα

35% pts 50mg κ 38%pts 100mg vs 18% pts PLC
(p=0.0006 κ p= 0.001)

2) δείκτη HAQ-DI την 24 εβδ.

Μέση μεταβολή από την baseline

-13.3% (50mg GIm) vs 0% (PLC) p= 0.0003
-14,3% (100mg GIm) vs 0% (PLC) p <0.0001

Επίτευξη δευτερευόντων σημείων:

3) ACR απαντήσεις (20, 50, 70) την 24^η εβδ.

34% pts 50mg vs 17% pts PLC (p<0.001)
18% pts 50mg vs 5% pts PLC (p=0.001)
12% pts 50mg vs 3% pts PLC (p<0.0107)

4) Κλίμακα ενεργότητας νόσου την 24^η εβδ.

(DAS28 EULAR response)

46% pts 50mg vs 25% pts PLC (p=0.0001)

(DAS28 remission <2.6)

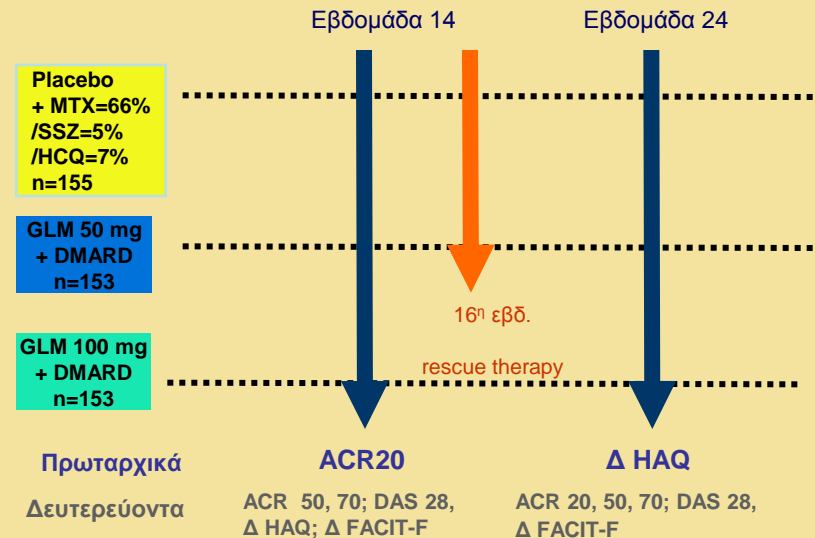
10% pts 50mg vs 3% pts PLC (p=0.0049)

5) Κόπωση (δείκτης FACIT-F)

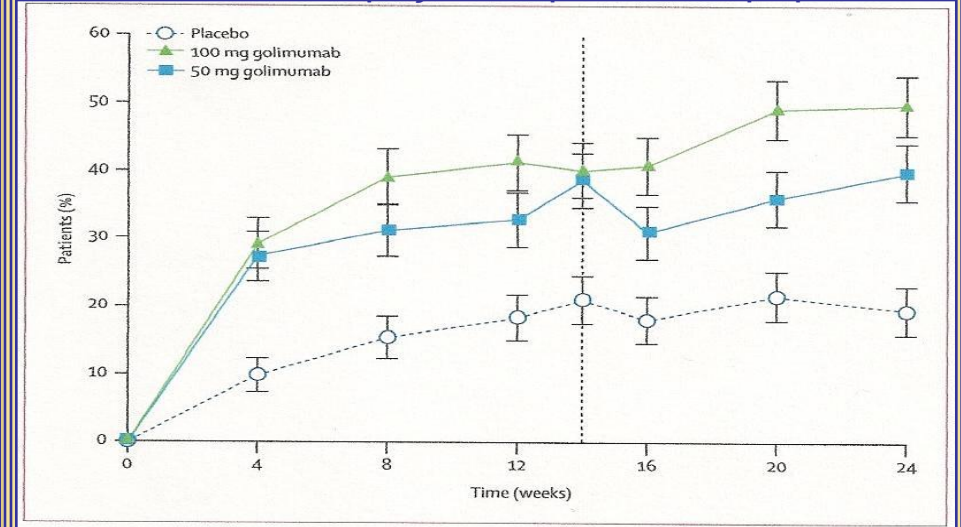
Θεραπευτικό αποτέλεσμα από την 4^η εβδ.

Ο συνδυασμός (GIm50mg/4W + MTX)
αποτελεσματικός ως θεραπεία της Ρ.Α.
σε ασθενείς που έχουν λάβει anti-TNFs

Τελικά σημεία μελέτης GO-AFTER



Απαντήσεις ACR20 την 4^η, 14^η & 24^η εβδομάδα



Golimumab σε ασθενείς με P.A. ανθεκτικούς σε anti-TNFα παράγοντες

Smolen J. et al. The Lancet 2009;374:210-221

Απάντηση ACR20 την 14η εβδομάδα (Odds ratio)

DMARD στην αρχική εξέταση

Ναι

Όχι

Αρ. προηγούμενων αντι-TNF:

1

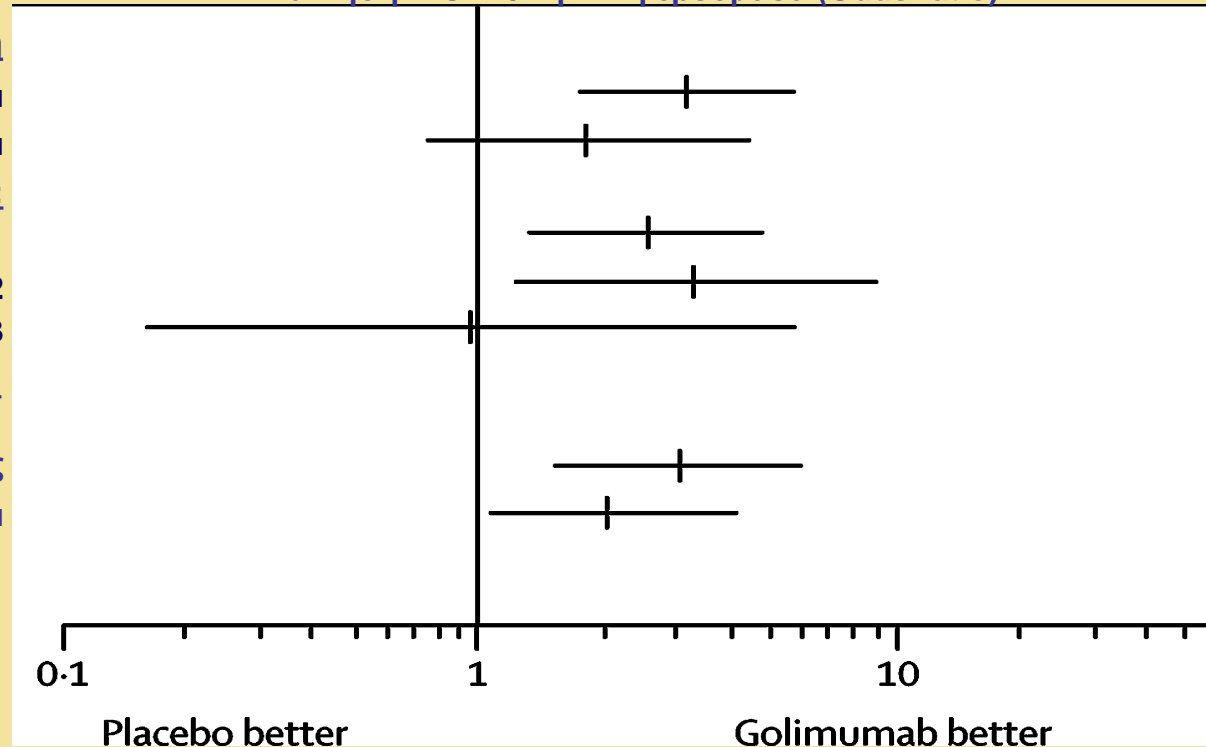
2

3

Λόγος διακοπής αντι-TNF:

Έλλειψη αποτελεσματικότητας

Άλλοι λόγοι



Χρησιμοποίηση και DMARDs **Απάντηση ACR 20**

Ναι : 40%pts Glm vs 18% pts plc

Όχι : 29%pts Glm vs 19% pts plc

Αριθμ. προηγ. αντι-TNFs **Απάντηση ACR 20**

(66% pts) μόνο 1: 39%pts Glm vs 20% pts plc

(25%pts) μόνο 2: 38% pts Glm vs 16% pts plc

(9% pts) έως κ 3: 14% pts Glm vs 14% pts plc

Λόγοι διακοπής anti-TNF & απάντηση ACR20

Μη αποτελεσματικότητα: 39% vs 18% pts
άλλοι λόγοι : 34% vs 20% pts

Golimumab in pts with active R.A. despite MTX therapy :
52-week results of the GO-FORWARD study

Keystone E. et al. Ann Rheum Dis 2010;69:1129-1135

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Αποκρίσεις που επιτεύχθηκαν έως 24^η εβδ.
Διατηρήθηκαν μέχρι την 52^η εβδομάδα.

Παρόμοιοι ρυθμοί απάντησης
στις 2 ομάδες
(Glm50mg+MTX) & (Glm100mg+MTX)



Απαντήσεις ACR 20, 50, 70 πέτυχαν
(Glm 50+MTX) :64%,44%, 25% pts
(Glm100+MTX):58%,45%, 33% pts

Sustained DAS28 remission
(DAS28<2.6 για 6 συνεχόμενες επισκέψεις)
πέτυχε το 40% pts (Glm+MTX)

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Ανεπιθύμητες Ενέργειες 52^{ης} εβδ.
παρόμοιες σε αριθμό και είδος
με εκείνες της 24^{ης} εβδομάδας.

Ασθενείς που έλαβαν **Glm 100mg**
(με ή χωρίς MTX), φάνηκε να έχουν
Υψηλότερη συχνότητα SAEs
και serious infections
σε σχέση με την ομάδα (Glm50mg + MTX)

Στην ομάδα **Glm 50mg/4w**
Ανεπιθύμητες Ενέργειες
παρόμοιες σε αριθμό και είδος
με εκείνες των άλλων anti-TNFs.

Ασφάλεια του Golimumab 50mg/4εβδ.σε ασθενείς με Ρ.Α.

Το προφίλ ασφάλειας δεν φαίνεται να διαφέρει από αυτό των άλλων αντι-TNFs

Μελέτη Ανεπι/τες Ενέργειες	μελέτη φάσης II		GO-BEFORE		GO-FORWARD		GO-AFTER	
	PLC	GLM	PLC	GLM	PLC	GLM	PLC	GLM
Infections	13 (38.2%)	36(26.3%)	52(32.5%)	54 (34,2%)	37 (27.6%)	50(28,1%)	51(33%)	117 (37%)
Serious Infections	1 (2.9%)	3 (2,2%)	3 (1.9%)	2 (1,3%)	1 (0,7%)	1 (3,9%)	5(3%)	6 (2%)
Malignancies	0	4 (2.9%)	2 (1.3%)	2 (0,6%)	1(0,7%)	3 (1%)	1(1%)	2 (1%)
SAEs	2 (5.9%)	12 (8,8%)	11(6.9%)	10 (6,3%)	5 (3,7%)	13 (7,3%)	15 (10%)	19 (6%)
Deaths	0	0	0	2	0	1 (1,1%)	1	0
Injection-site reactions	4 (11.8%)	6 (16,2%)	3 (1.9%)	7 (4,4%)	4 (3%)	8 (4,5%)	6 (4%)	27 (9%)
Abs to golimumab		7 (6,5%)		20(6,3%)		5 (2,1%)		8 (6%)
ANA	5 (17.9%)	27 (21,3%)	2 (3.8%)	13 (22,8%)	(14.9%)	(17,9%)	2 (7%)	12 (7%)

Golimumab (Simponi) 50mg ΥΔ (0,5ml) / 4 εβδ.

**1) νέος αντί-TNFα παράγοντας
(Human mAb από διαγονιδιακά ποντίκια)**

επιλογή του mAb μέσα από **in vivo** κανόνες
υψηλή συγγένεια έναντι του TNFα
μεγαλύτερη σταθερότητα

**Χαμηλότερη ανοσογονικότητα
μεγαλύτερη εξειδίκευση έναντι του TNFα**

**2) Μηνιαίο δοσολογικό σχήμα
καθορίσθηκε από μελέτη φάσης II**

ΥΔ ενέσεις Golimumab /4 εβδ.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με GIm/4εβδ.
διατηρήθηκε για 1 χρόνο.

**3) γρήγορη και αποτελεσματική
θεραπεία σε ασθενείς με P.A**

Δεδομένα από 2 μελέτες φάσης III έδειξαν ότι:

ΥΔ ένεση GIm 50mg /4 εβδ. + MTX

ενδείκνυται για τη θεραπεία P.A. σε ασθενείς
ανθεκτικούς στη MTX ή σε αντι-TNFs

**4) προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με αυτό
των άλλων αντι-TNFs**

Δεδομένα από 3 μελέτες φάσης III και
1 μελέτη φάσης II έδειξαν ότι:

**ΥΔ ένεση GIm 50mg/4 εβδ. + MTX
είναι ασφαλής για την θεραπεία ασθενών με P.A.**