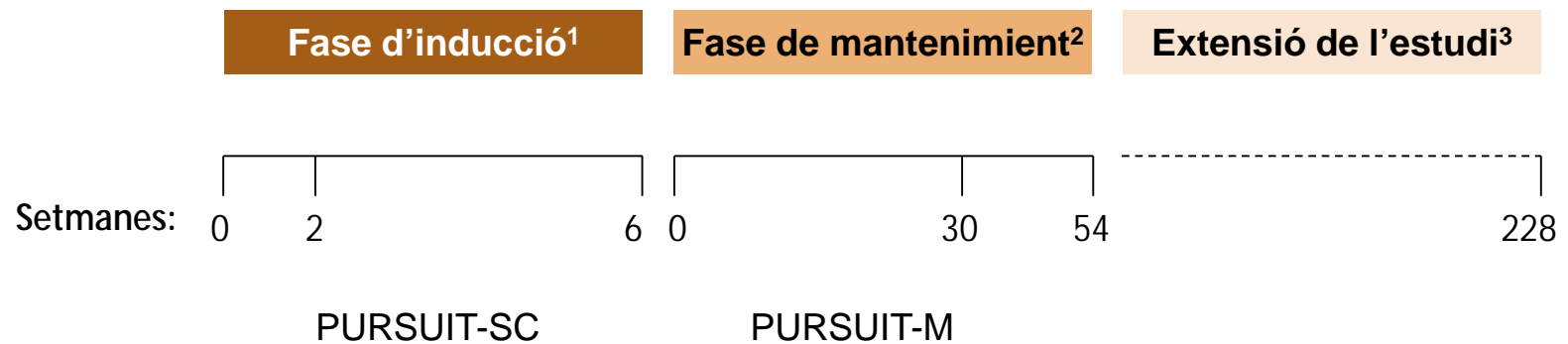




Dades controlades i en la vida real sobre  
l'eficàcia a mig i llarg termini de golimumab

# Dades d'eficàcia: Estudis controlats

## PROGRAMA PURSUIT: VISIÓ GENERAL



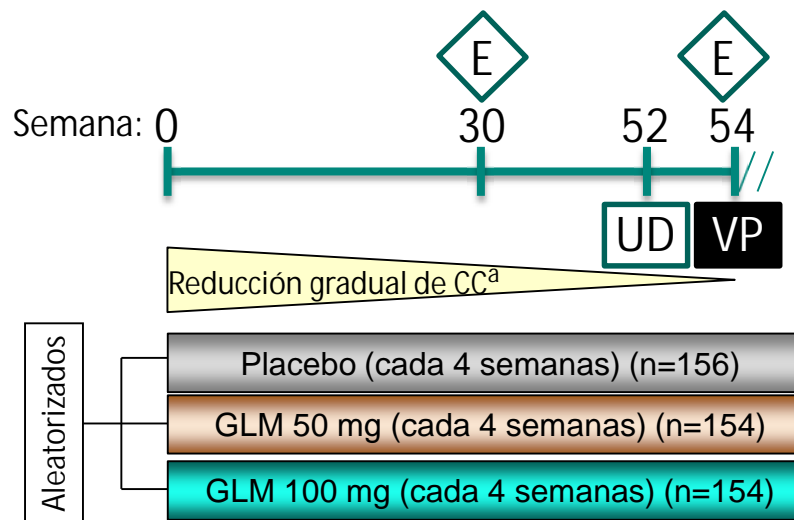
1. Sandborn W, et al. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95

2. Sandborn W, et al. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109

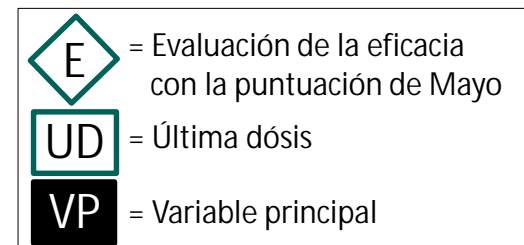
3. Gibson PR, et al. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; Apr 28;7:e168. doi: 10.1038/ctg.2016.24

# Dades d'eficàcia: Estudi de manteniment

## PURSUIT-Mantenimiento (C0524T18)



**Respondedores a la inducción con golimumab (n=464)**



# Dades d'eficàcia: Estudi de manteniment

## Objetivo principal

Evaluar la eficacia y seguridad de dos pautas de GLM SC para **mantener la RESPUESTA CLÍNICA (sostenida) hasta la semana 54** en pacientes con CU moderada a grave tras la inducción de una respuesta clínica con GLM en los estudios de inducción PURSUIT IV y SC

## Objetivos secundarios

- Evaluar la eficacia de GLM SC para mantener la **REMISIÓN CLÍNICA** en las semanas 30 y 54
- Evaluar la eficacia de GLM SC para mantener la **CURACIÓN MUCOSA** en las semanas 30 y 54
- Evaluar la eficacia de GLM SC para mantener la **REMISIÓN CLÍNICA en las semanas 30 y 54** en pacientes que estaban en remisión clínica en la semana 0 del estudio de mantenimiento
- Evaluar la eficacia de GLM SC para mantener la **REMISIÓN CLÍNICA y eliminar el uso de corticosteroides en la semana 54** entre los pacientes tratados con corticosteroides concomitantes en el momento basal del PURSUIT-M

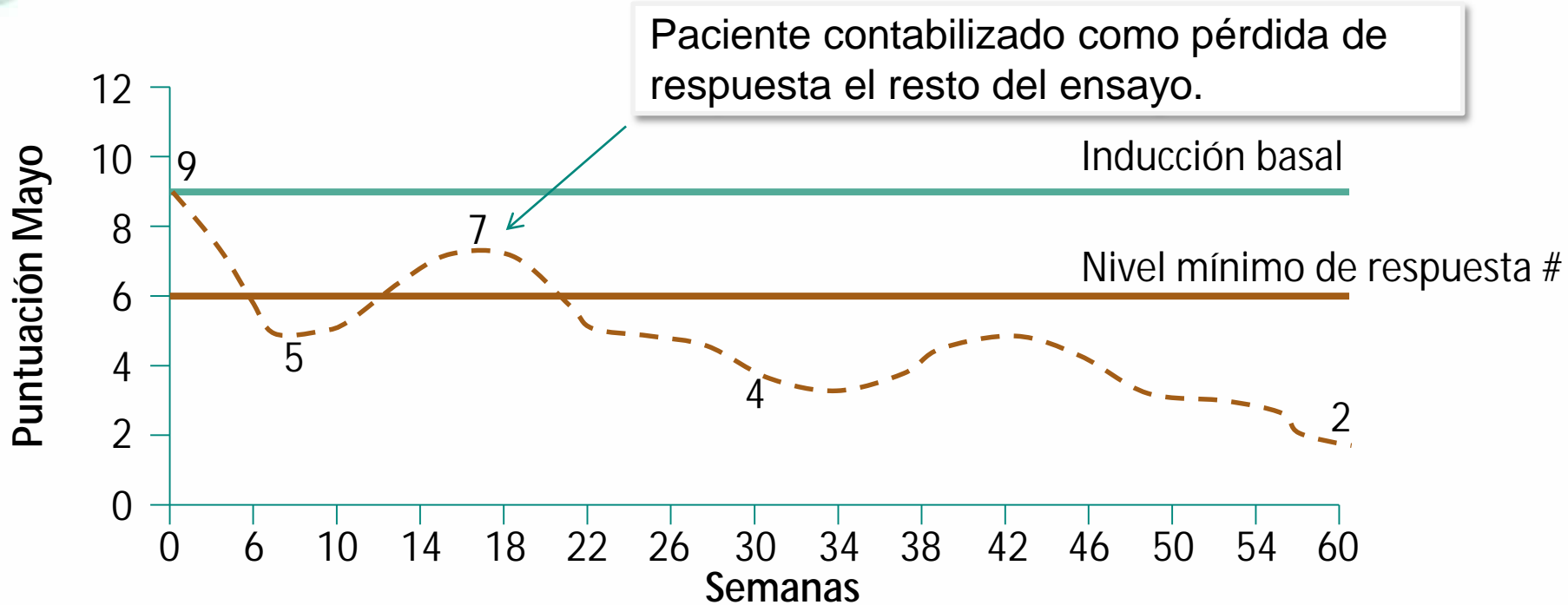
# Valoración de la respuesta



- **En el PURSUIT, los pacientes en mantenimiento se evaluaron cada 4 semanas (15 veces) para confirmar que la respuesta se mantuviera con el tiempo**
- **Los sujetos con criterios de exacerbación clínica se sometieron a una endoscopia para confirmar la pérdida de respuesta (frente a la inducción basal)**

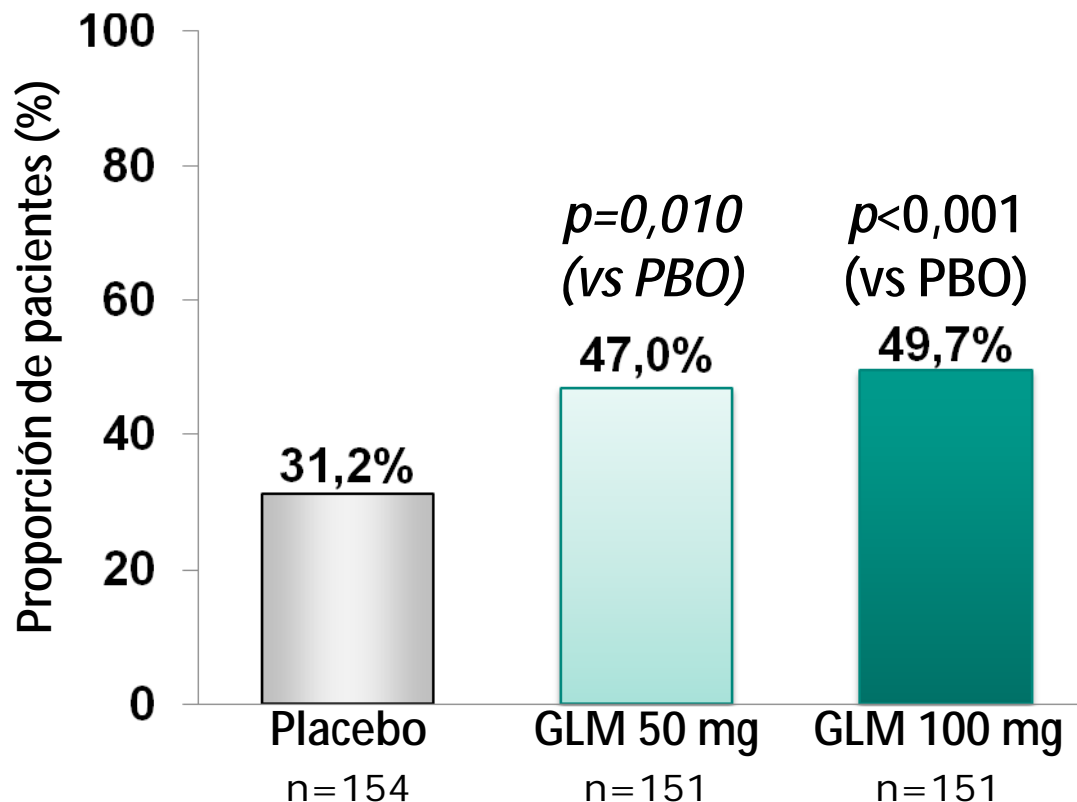
Pérdida de respuesta en cualquier evaluación =  
Fracaso del tratamiento

# Exemple d'avaluació de la resposta en l'estudi PURSUIT-Manteniment



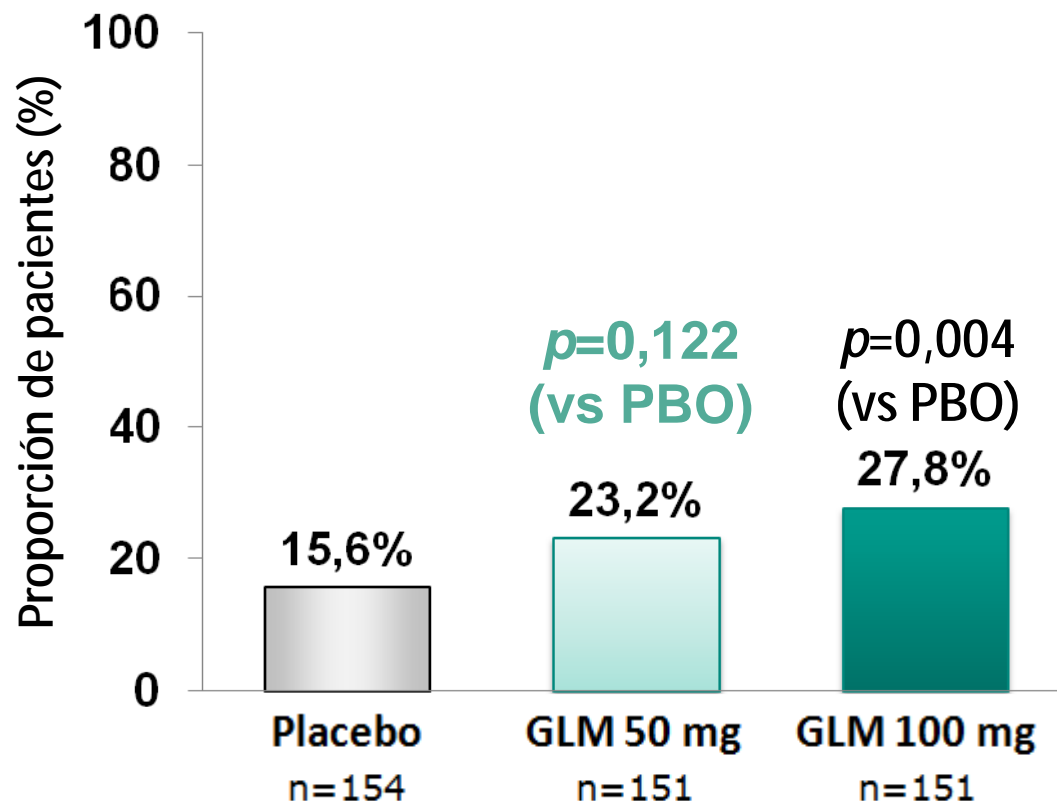
#Nivel mínimo de respuesta: Descenso de la puntuación Mayo basal  $\geq 30\%$  y  $\geq 3$  puntos, con un descenso de la subpuntuación basal de hemorragia rectal  $\geq 1$  o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

# Estudi de manteniment: Objectiu principal- Resposta clínica mantinguda a setmana 54



\*Definida como un descenso de la puntuación Mayo  $\geq 30\%$  y  $\geq 3$  puntos a partir del valor basal observado en el estudio de inducción previo, con un descenso de la subpuntuación basal de hemorragia rectal  $\geq 1$  o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

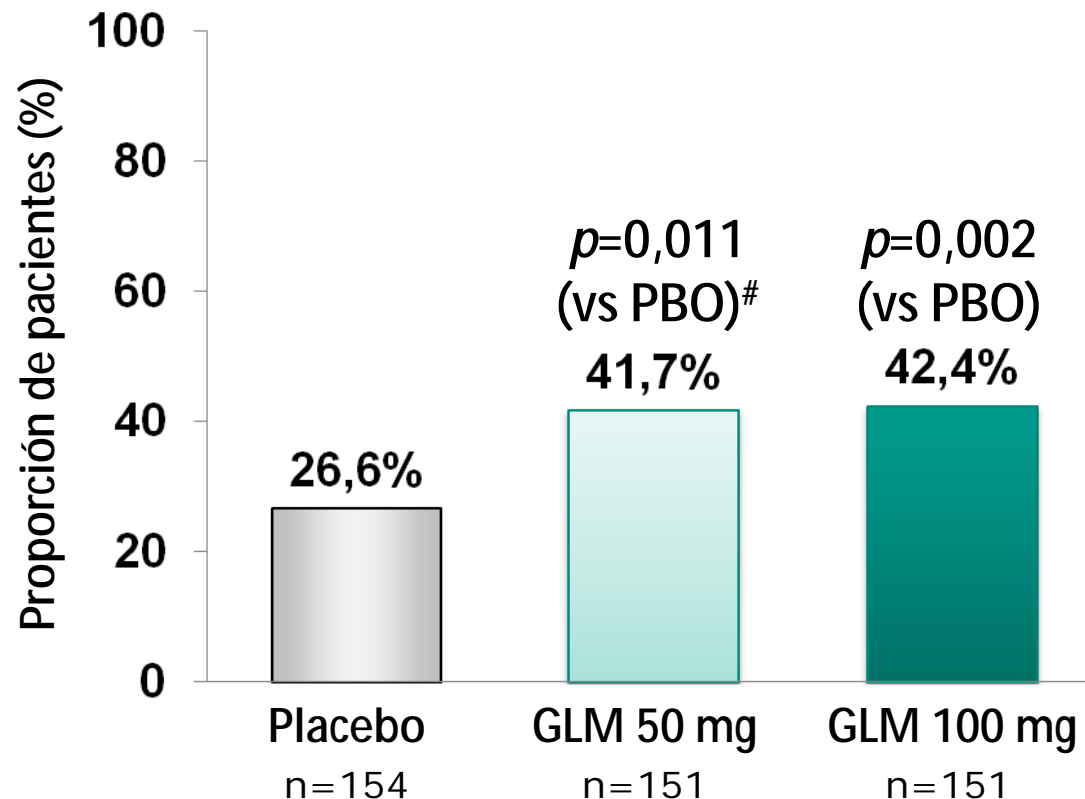
# Estudi de manteniment: Objectiu secundari- Remissió clínica mantinguda a setmana 54



\*Definida como una puntuación Mayo  $\leq 2$  puntos con ninguna subpuntuación  $> 1$ .



# Estudi de manteniment: Objectiu secundari: Curació mucosa mantinguda a setmanes 30 i 54



\*Definida como una puntuación Mayo endoscópica de 0 (normal) o 1 (leve).

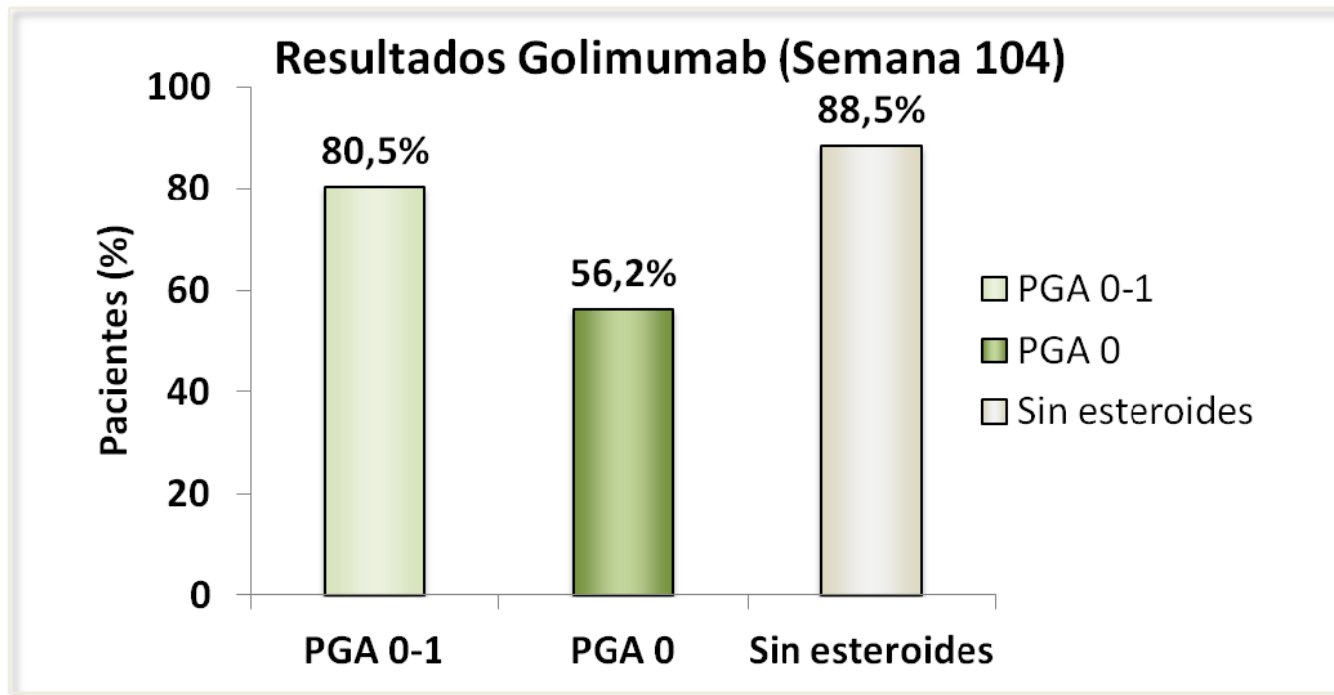
# Valor p nominal conforme al procedimiento de análisis preespecificado

# Estudi de manteniment: Seguretat

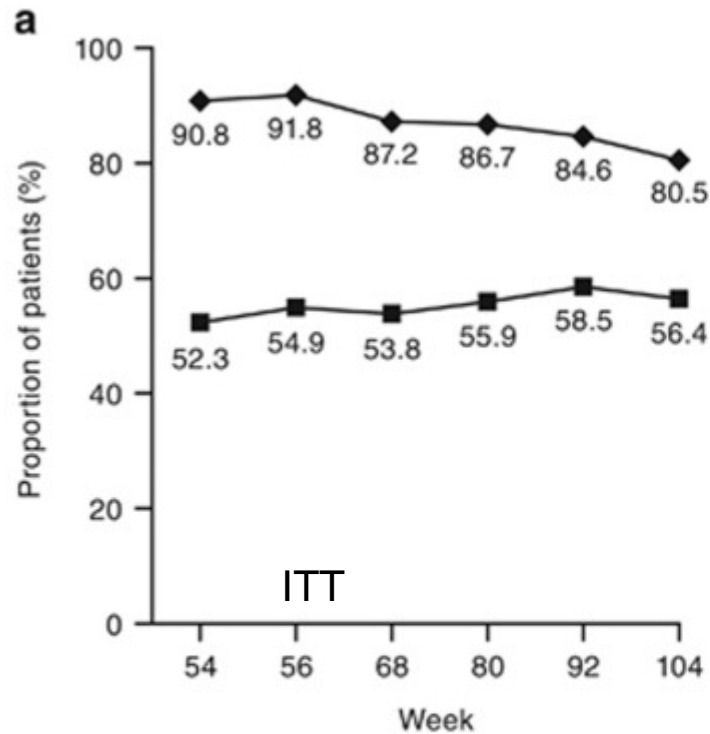
	Mantenimiento con placebo <sup>a,b</sup>	GOLIMUMAB	
		50 mg <sup>a</sup>	100 mg <sup>a</sup>
Pacientes aleatorizados	156	154	154
Duración media del seguimiento (semanas)	32,7	44,3	46,3
Exposición media (número de inyecciones)	8,2	11,1	11,3
Pacientes que se retiraron del estudio por 1 o más acontecimientos adversos	10 (6,4%)	8 (5,2%)	14 (9,1%)
Pacientes con 1 o más acontecimientos adversos	<b>103 (66,0%)</b>	<b>112 (72,7%)</b>	<b>113 (73,4%)</b>
Acontecimientos adversos graves	<b>12 (7,7%)</b>	<b>13 (8,4%)</b>	<b>22 (14,3%)</b>
Acontecimientos adversos frecuentes, n(%)			
CU	29 (18,6%)	27 (17,5%)	24 (15,%)
Nasofaringitis	11 (7,1%)	14 (9,1%)	21 (13,6%)
Cefalea	14 (9,0%)	12 (7,8%);	12 (7,8%);
Artralgias	12 (7,7%)	11 (7,1%)	8 (5,2%)
Dolor abdominal	4 (2,6%)	11 (7,1%)	11 (7,1%)
Infección de vías respiratorias altas	4 (2,6%)	8 (5,2%)	9 (5,8%)
Erupción cutánea	3 (1,9%)	9 (5,8%)	7 (4,5%)
Faringitis	4 (2,6%)	8 (5,2%)	5 (3,2%)
Tos	5 (3,2%)	5 (3,2%)	9 (5,8%)

# Estudi d'extensió (104 setmanes)

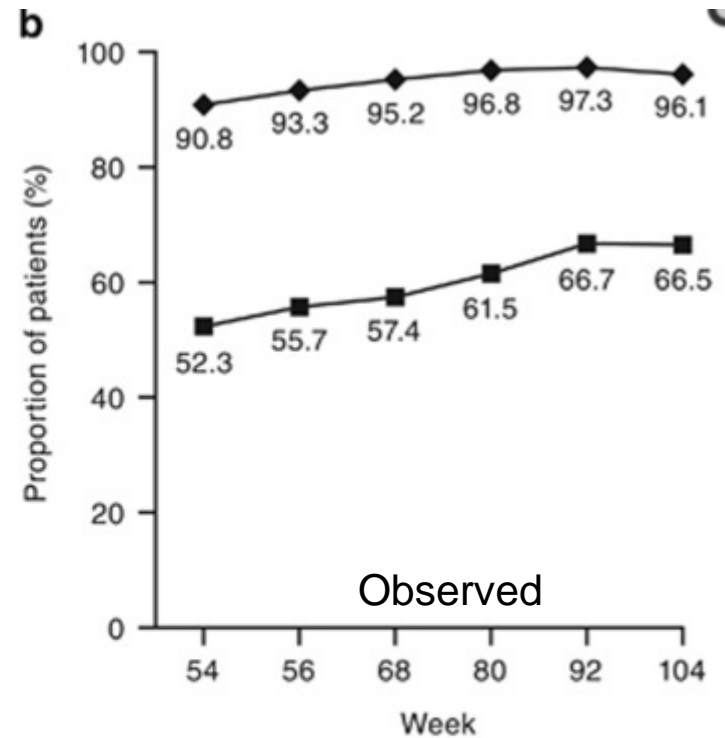
- 200 pacients continuaren amb Golimumab a partir d'un any
- Només un 8% van deixar el tractament amb el fàrmac
- Es va utilitzar Physician's Global Assessment (PGA) per valorar l'eficàcia



# Estudi d'extensió (104 setmanes)



No. of patients	
PGA 0	102/195 107/195 105/195 109/195 114/195 110/195
PGA 0/1	177/195 179/195 170/195 169/195 165/195 157/195



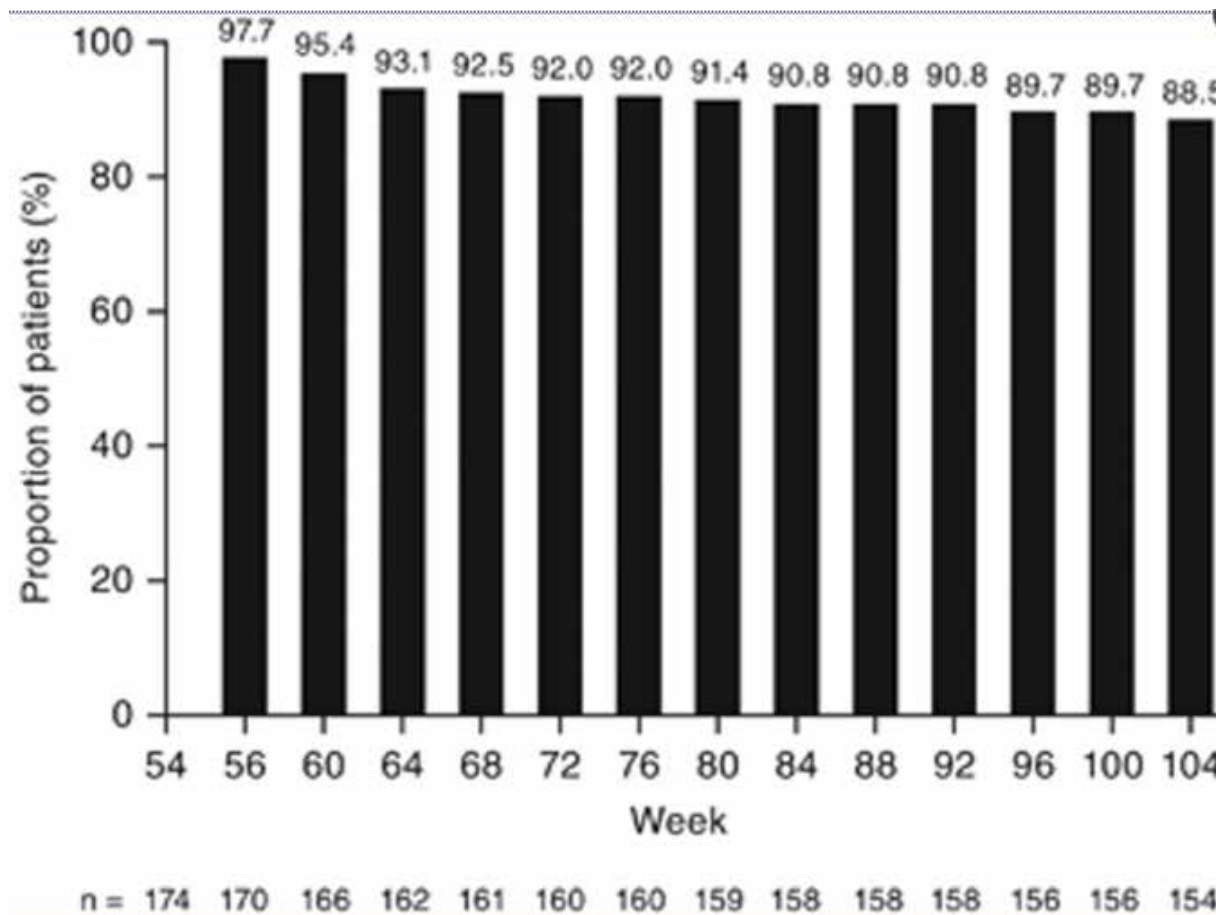
No. of patients	
PGA 0	102/195 108/194 108/188 115/187 122/183 119/179
PGA 0/1	177/195 181/194 179/188 181/187 178/183 172/179

◆ No or mild disease activity (PGA=0/1)

■ No disease activity (PGA=0)

# Estudi d'extensió (104 setmanes)

Pacients sense corticoides (ITT)





**Dades d'eficàcia: Vida real**

# Dades d'eficàcia: Vida real

Castro Laria et al	n=23	Naive (n=7) non-Naive (n=16)	Retrospective Median follow-up: 14.3 (4-36) wks	Clinical response Naive=86% Non-Naive=75%
Tursi et al	n=23	Naive (n=19) non-naive (n=4)	Prospective	Clinical response and remission week 8 Global population= 100% and 35% respect.
Renna S et al	n=19	Naive (n=5) non-naive (n=14)	Prospective	Clinical remission week 8 Naive=40%; Non-Naive=29%
Tursi et al	n=33	Naive (n=6) non-naive (n=27)	Prospective	Clinical remission week 12 Global population=42%
Varvara et al	n=51	Naive (n=26) non-naive (n=24)	Prospective	Change TMS week 12 (n=23) Global population= 4.3± 2.4 (p < 0.0001) 78.3% Remission /Mild disease
Probert et al	n=205	Naive	Prospective	Clinical response and remission week 6: 69% and 39% respect.
Taxonera et al	n=142	Naive (n=52) non-naive (n=90)	Retrospective Median follow-up: 10 (6-14) months	Clinical response and remission week 8: Naive=75% and 44% respect. Non-Naive=58% and 24% respect. Maintained response Naive=60%; Non-Naive=39%
Bressler et al	n=136	Naive (n=71) non-naive (n=65)	Retrospective	GLM persistence rate Median time to discontinuation : Naive=550 days; Non-naive=530 days

Castro-Laria L. *Rev Esp Enferm Dig* [Madrid] Vol. 108, N.º 3, pp. 129-132, 2016

Tursi A et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 654-661

Renna S. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 304-311

Tursi A. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016 Jun 10

Varvara D. et al. *JCC* 2016; 10 supp 1: S279

Probert C. et al. *JCC* 2016; 10 supp 1: S57

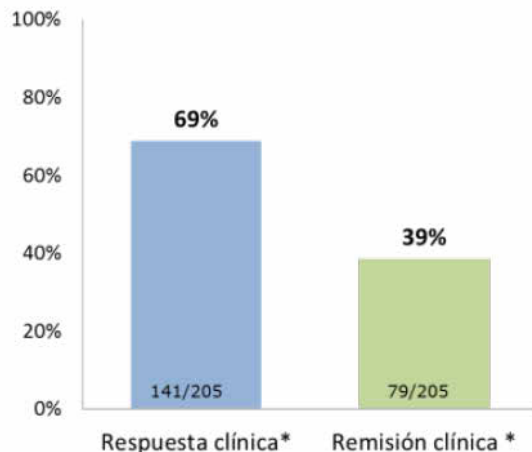
Taxonera C. et al. *Journal of Crohn's and colitis* 2016; 10 supp 1: S303

Bressler B. et al. *Journal of Crohn's and colitis* 2016; 10 supp 1: S396

# Dades d'eficàcia: Vida real

- Estudi fase IV, prospectiu, multicèntric, obert, sense placebo
- CU greu-moderada naïve a anti-TNF
- Mayo score

## RESULTADOS FASE DE INDUCCIÓN (SEMANA 6)

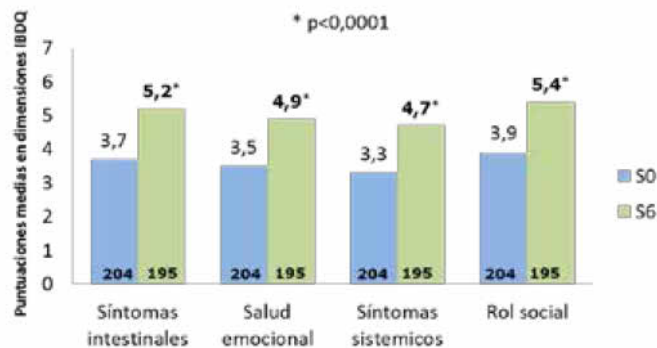


\*Respuesta clínica: Reducción  $\geq 2$  en el PMS y  $\geq 30\%$  vs la situación basal, más o una disminución  $\geq 1$  en el sub-score de sangrado rectal o un sub-score total de sangrado rectal  $\leq 1$ ; \*Remisión clínica: PMS  $\leq 2$  sin sub-scores individuales  $> 1$

## Calidad de Vida reportada por el paciente durante la inducción con Golimumab (GLM) en pacientes con Colitis Ulcerosa

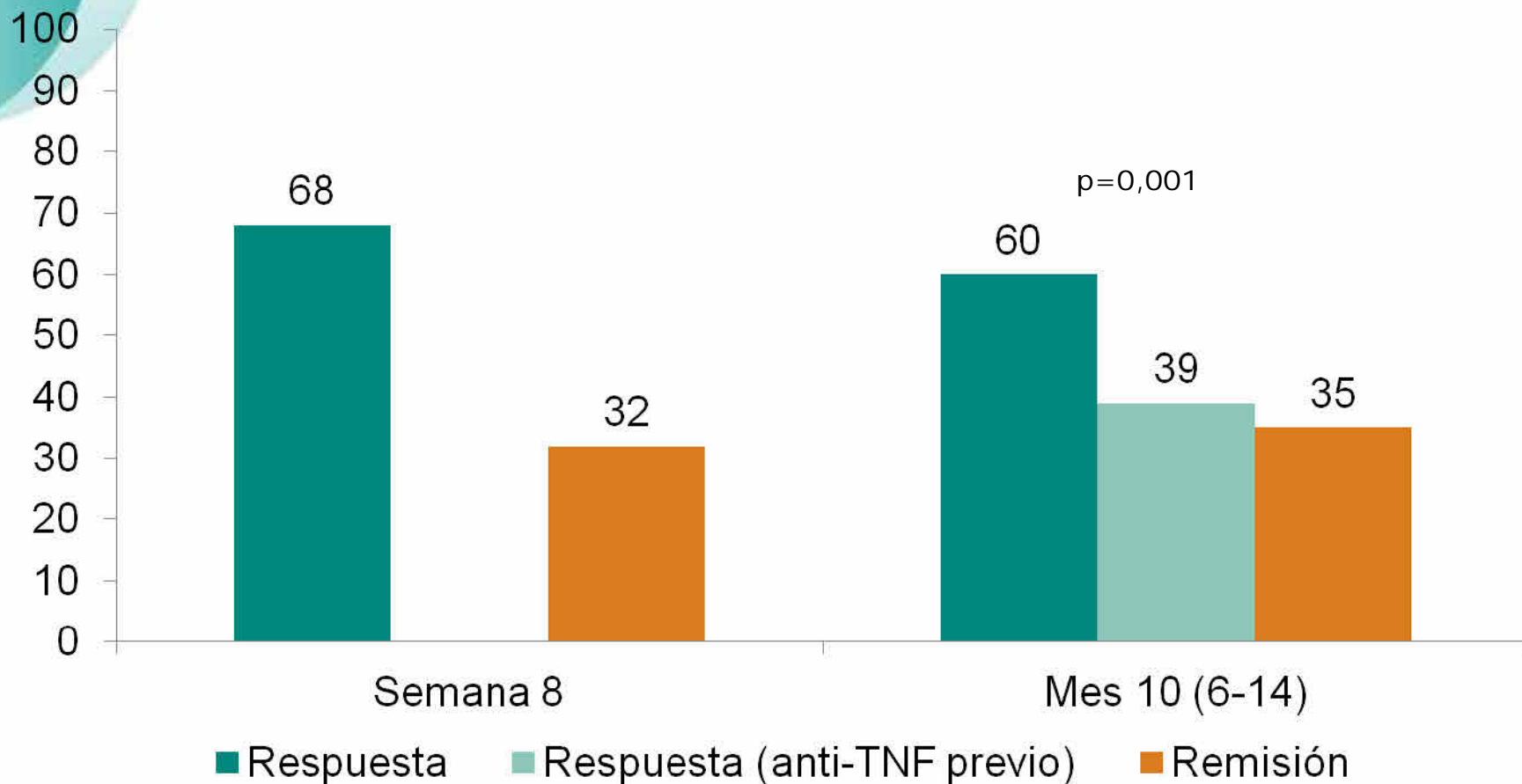
CAMBIOS IBDQ: El cambio medio de la puntuación total IBDQ entre las semanas 0 y 6 fue de 45,2 (DE: 37,4);  $p < 0,0001$

CAMBIOS índice EQ-5D y EVA : El cambio medio de la puntuación del índice EQ-5D (n=188) y de la EVA (n=184) entre las semanas 0 y 6 fueron respectivamente de 0,1 (DE: 0,1);  $p < 0,0001$  y de 15,6 (DE: 26,6);  $p < 0,0001$






# Dades d'eficàcia: Vida real



## TASAS DE COLECTOMÍA

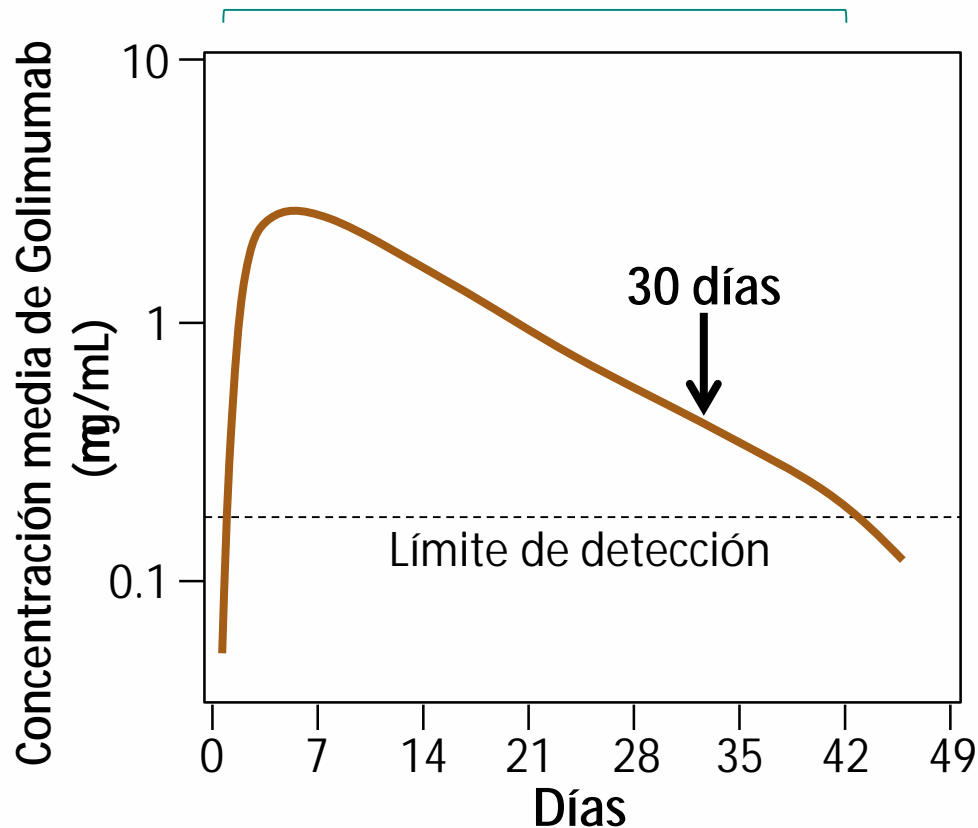
§ 11% (n=15), mayor entre los pacientes no-naive vs los naive a antiTNFa (HR 7,6; IC 95% 1,1-58,7; p=0,02)



# Nivells de fàrmac, Ac i pèrdua de resposta secundària

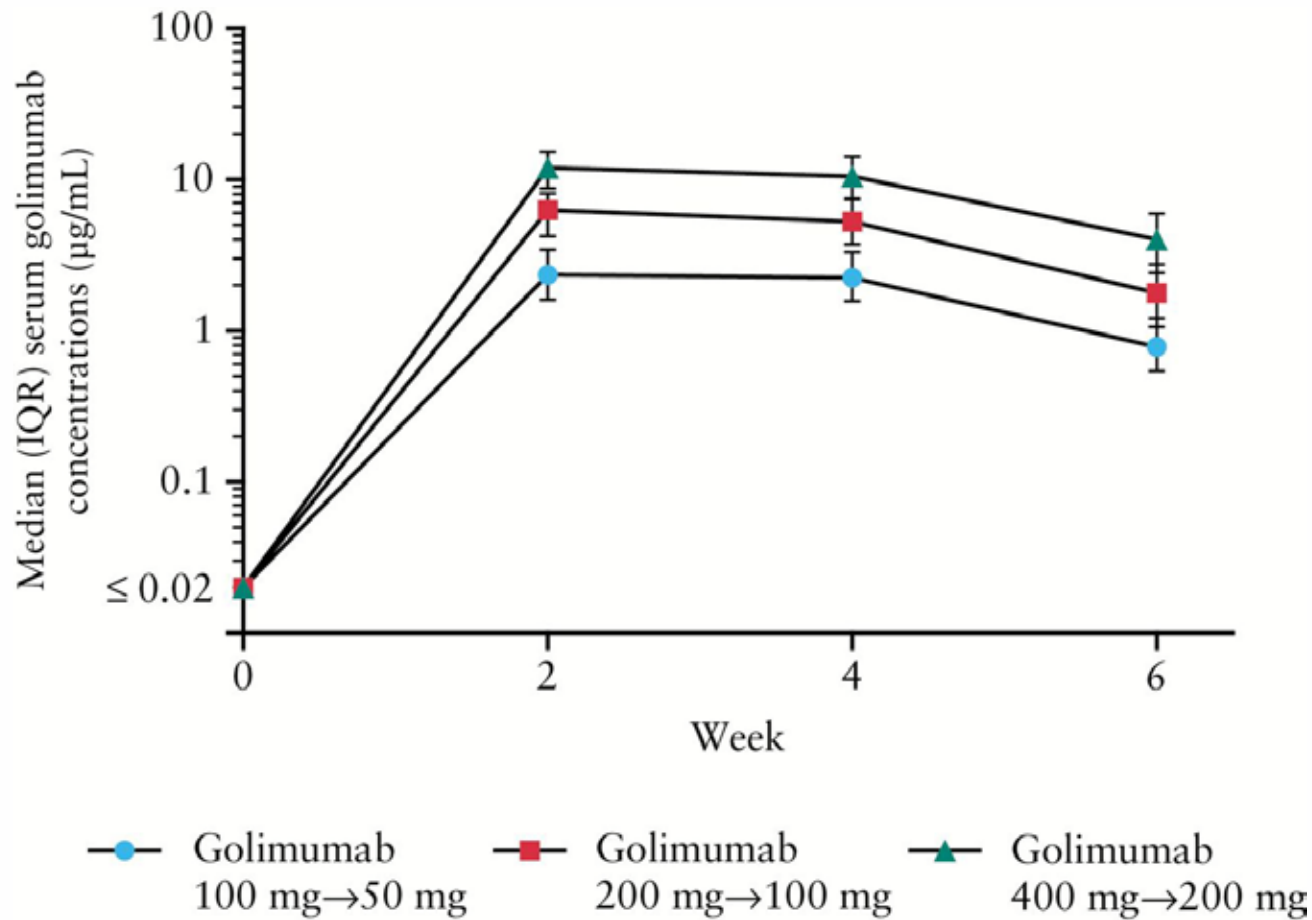
# Niveles séricos de Golimumab en el tiempo (en sujetos sanos)

Después de una sola inyección de 50 mg SC,  
Golimumab se mantiene detectable en suero durante más de 35 días

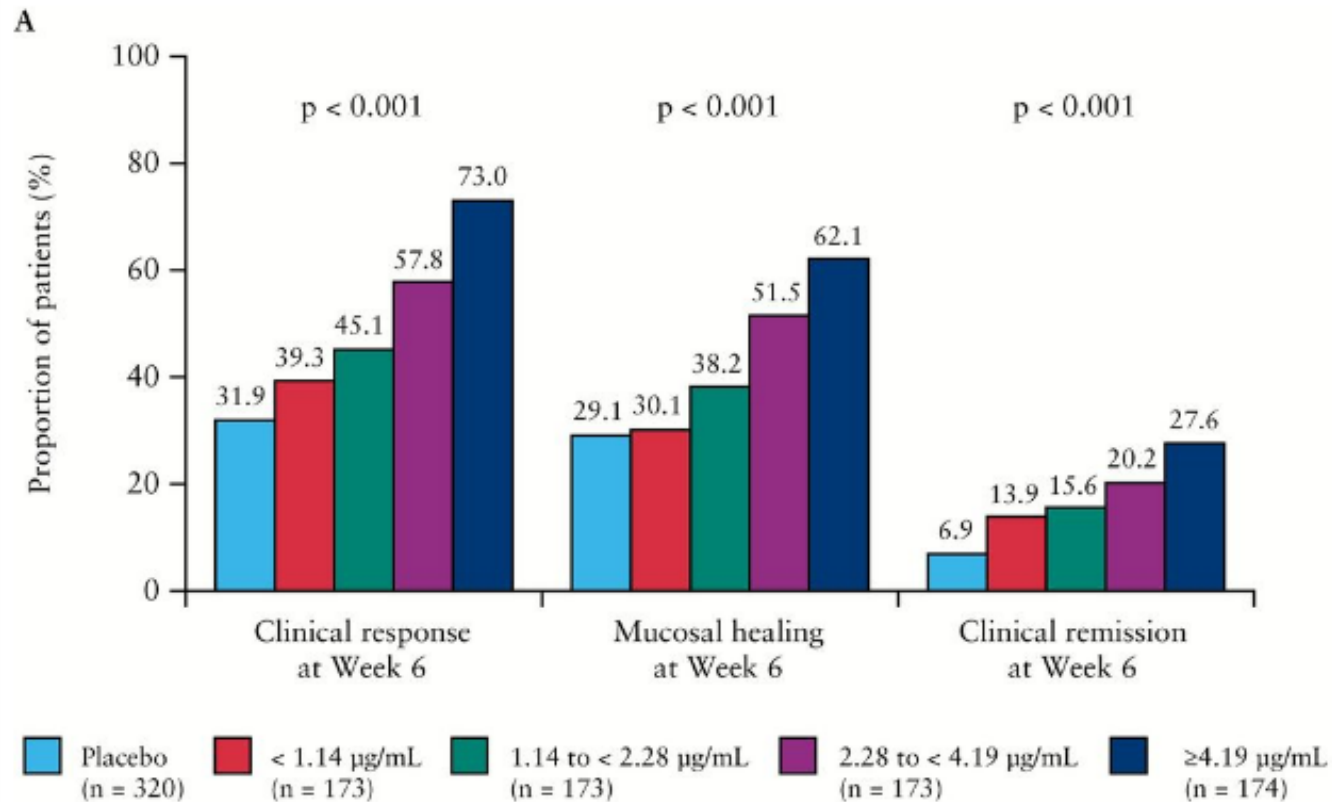


Aunque la vida media de Golimumab es similar a la de Adalimumab (14 días),  
su afinidad y potencia permiten la administración cada dos vidas medias (28 días)

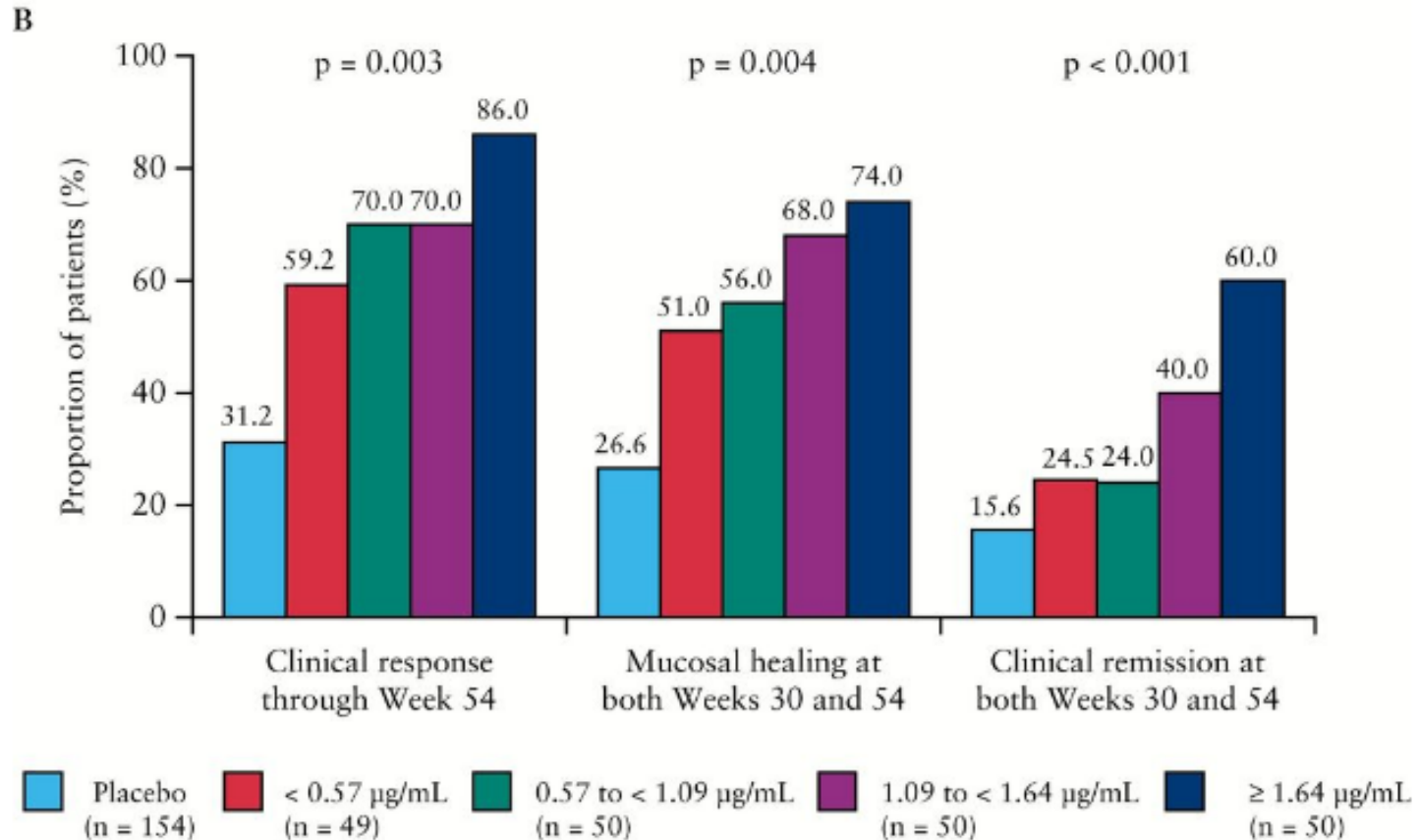
# Nivells de fàrmac, Ac i pèrdua de resposta secundària



# Nivells de fàrmac, Ac i pèrdua de resposta secundària



# Nivells de fàrmac, Ac i pèrdua de resposta secundària



# Nivells de fàrmac, Ac i pèrdua de resposta secundària

## INMUNOGENICITAT:

Pacients amb Ac anti-GLM fins setmana 54 (Tots els pacients tractats)

	GOLIMUMAB				TOTAL
	PBO aleatorizados	50 mg	100 mg*	PBO No aleatorizados**	
<b>Pacientes tratados</b>	156	154	789	56	1155
<b>Pacientes con muestras apropiadas para el análisis de anticuerpos</b>	155	152	740	56	1103
<b>Pacientes con anticuerpos anti-GLM positivos en cualquier momento</b>	11 (7,1%)	4 (2,6%)	15 (2,0%)	2 (3,6%)	<b>32 (2,9%)</b>

o GLM y tratados con 100 mg al inicio del estudio de mantenimiento.

\*\* Se incluyen los pacientes con respuesta clínica al PBO que recibieron PBO al inicio del estudio de mantenimiento y 100 mg de GLM tras la pérdida de la respuesta.

# Niveles de fármac, Ac i pèrdua de resposta secundària

## INMUNOGENICITAT:

Pacients amb Ac anti-GLM fins setmana 54 (Tots els pacients tractats)

### GOLIMUMAB

PBO

PBO

Ac-antiGLM en pacientes CON IMM: 4/362 (1.1%)  
 Ac-anti GLM en pacientes SIN IMM: 28/741 (3.8%)  
 p=0.013

Pacientes con anticuerpos anti-GLM positivos en cualquier momento

11 (7,1%)

4 (2,6%)

15 (2,0%)

2 (3,6%)

32 (2,9%)

o GLM y tratados con 100 mg al inicio del estudio de mantenimiento.

\*\* Se incluyen los pacientes con respuesta clínica al PBO que recibieron PBO al inicio del estudio de mantenimiento y 100 mg de GLM tras la pérdida de la respuesta.



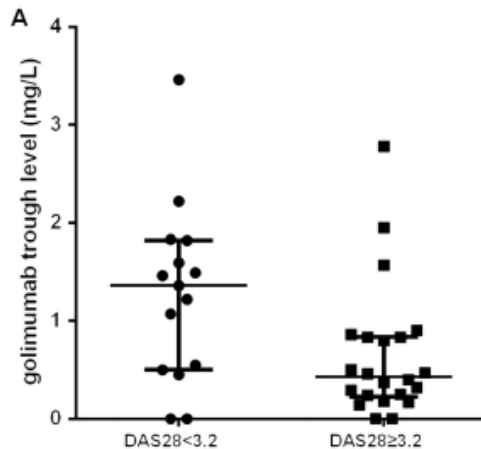
# Nivells de fàrmac, Ac i pèrdua de resposta secundària Artritis reumatoide

N=37 pacients amb AR

Golimumab 50mg/4setm

Seguiment: 52 setmanes

Objectiu: Avaluar la correlació entre els nivells de golimumab, immunogenicitat i resposta en AR



**B**

	RC	95%-CI	p-value	RC*	95%-CI*	p-value*
DAS28	-0.49	-0.93 to -0.05	0.03	-0.42	-0.88 to 0.04	0.07
ESR**	-9.03	-14.2 to -3.9	0.001	-7.5	-13.7 to -1.3	0.02
CRP**	-0.46	-0.60 to -0.28	p<0.001	-0.44	-0.59 to -0.24	<0.001

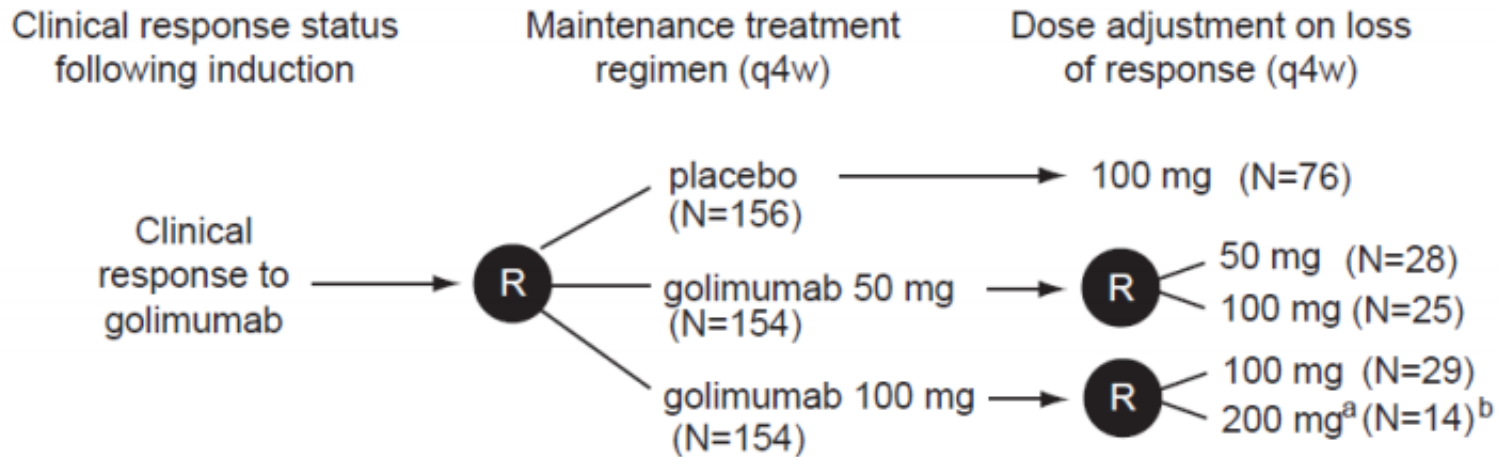
3/37 (8%): Ac positius, Nivells <0.1 mh/l, clínicament ineficaç



Com s'intensifica el golimumab?

# Com s'intensifica el golimumab?

Ajustaments de dosi en l'estudi de manteniment: 37.1%



# Com s'intensifica el golimumab?

- Estudi d'extensió\*:
  - 50mg/4 setmanes → 100mg/4 setmanes
  - 100mg/4 setmanes: No autoritzats a intensificar

\* Gibson PR, et al. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; Apr 28;7:e168. doi: 10.1038/ctg.2016.24