

# Eficacia de Golimumab

Jordi Gratacós Masmitjà MD, PhD

- Coordinador científico: Hospital Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí-UAB
- Miembro grupo GRESSER
- Editor Reumatología Clínica

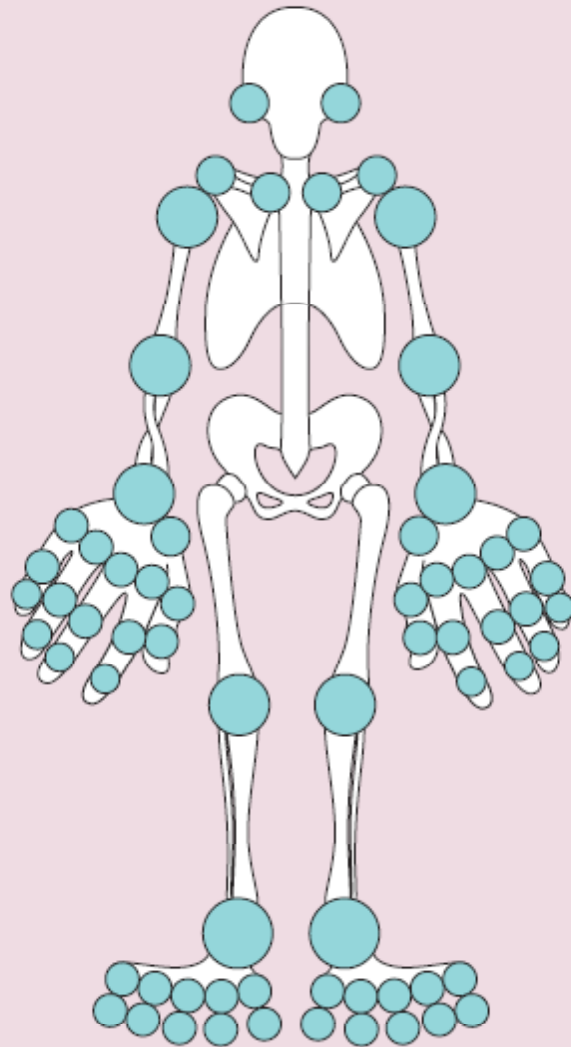
# ¿Cómo se valora la respuesta a un fármaco en AR?

Criterios de respuesta

ACR (ensayos)

DAS (clínica/ensayos)

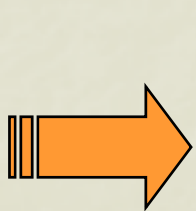
**DIAGRAM FOR RECORDING JOINT DISEASE ACTIVITY**



# ACR (American College of Rheumatology)

Suma de A+B+C

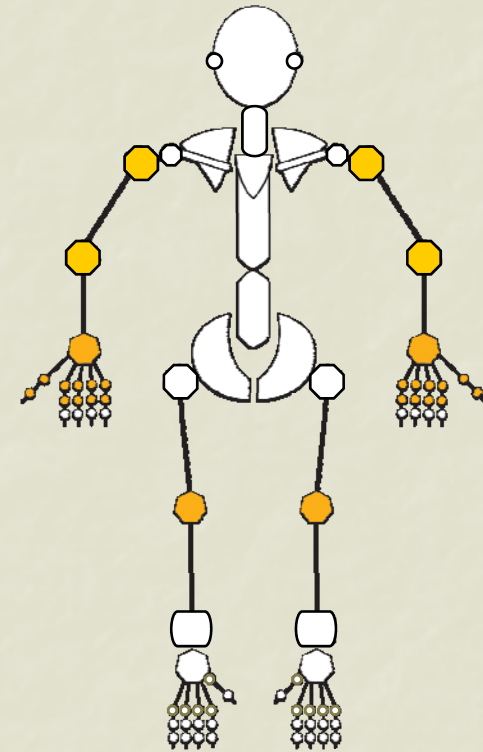
- A= Recuento de articulaciones dolorosas (NAD)
- B= Recuento de articulaciones tumefactas (NAT)
- C= Engloba lo siguiente:
  - Valoración global del paciente (EVA 0-100 mm)
  - Valoración del dolor del paciente (EVA 0-100 mm)
  - Valoración global del médico (EVA 0-100)
  - Analítica (VSG, PCR, hb)
  - Valoración capacidad funcional (HAQ)



- ACR 20: Mejora un 20% en A, B y al menos 3 de C
- ACR 50: Mejora un 50% en A, B y al menos 3 de C
- ACR 70: Mejora un 70% en A, B y al menos 3 de C

# DAS 28 (DISEASE ACTIVITY SCORE)

- Variable continua
- Índice compuesto:
  - VSG
  - N° articulaciones dolorosas (1-28)
  - N° articulaciones tumefactas(1-28)
  - Valoración global del paciente (EVA)



$$\text{DAS} = 0.56(\sqrt{\text{NAD}}) + 0.28(\sqrt{\text{NAT}}) + (0.7 \times \text{VSG}) + (0.014 \times \text{EVA})$$

# Respuesta DAS 28

	Mejoría en DAS28 desde el inicio		
DAS 28 en semana final	> 1,2 clínicamente significativo	0,6-1,2	<0,6
≤ 3,2 Poco activa	Buena Respuesta (satisfactoria)	Respuesta Moderada	
3,2 – 5,1 Moderada			
> 5,1 Muy activa		Nula	

# Consenso SER terapia biológica en AR (Consenso SER 2010)

## ACTIVIDAD

- DAS28  $\geq$  3.2 ó SDAI  $\geq$ 11

## REFRACTARIEDAD

- FAME (MTX, Leflunomida, SZ, CsA)

## SITUACIONES ESPECIALES

- Uso Inicial de terapia biológica en casos mal pronóstico
- Afectación articular especial
- Progresión radiológica

## Fármacos disponibles primera indicación

- Anti-TNF
- Anti-IL6
- Abatacept (CTLA4-Ig)

\*MTX escalada rápida hasta 20-25mg /8 semanas. Criterio médico (sobreevaluación NAD y EAV paciente en DAS28). Formas oligo aconsejable esteroides locales

# Ensayos Fase III con Golimumab en AR

## ■ GO- FORWARD

**AR activa fallo a MTX**  
N=444 / 75 Centros

## ■ GO-AFTER

**AR activa fallo a anti-TNF $\alpha$**   
N=461 / 70 Centros

## ■ GO- BEFORE

**AR precoz, MTX naïf**  
N=637 / 165 Centros

# CRITERIOS DE INCLUSIÓN

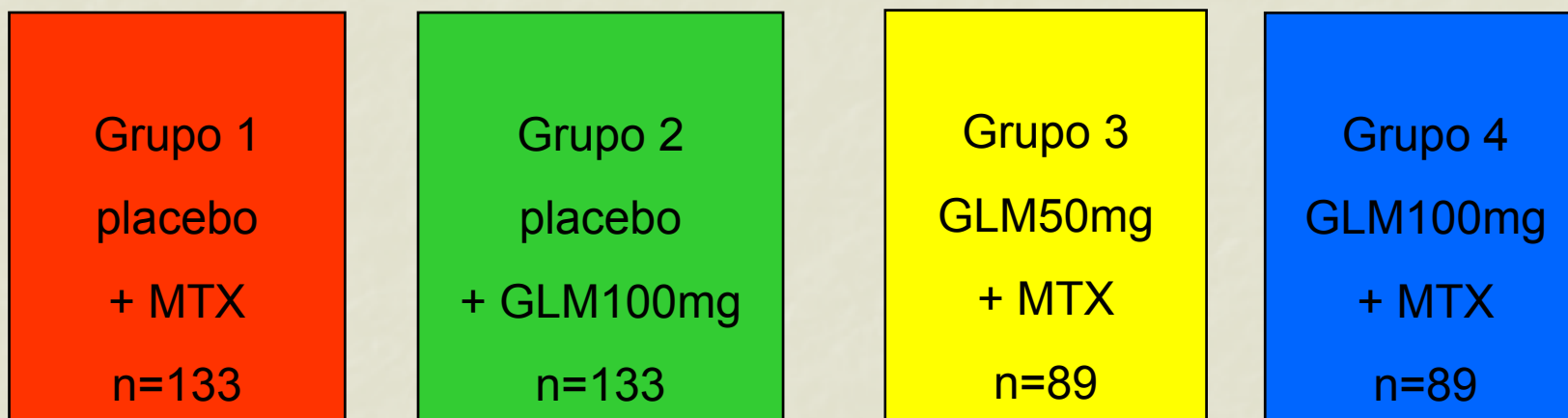
- 4 articulaciones dolorosas y 4 tumefactas, y al menos 2 de las siguientes:
  - PCR > 1.5 (n 0-0.6 mg/dl)
  - Al menos 30 minutos de rigidez matutina
  - Erosión ósea por Rx o RNM
  - FR (+) o anti-CCP (+)

**GO-FORWARD**

**Fase III**

# Diseño GO-FORWARD

Pacientes con AR activa con fallo a MTX, n=444

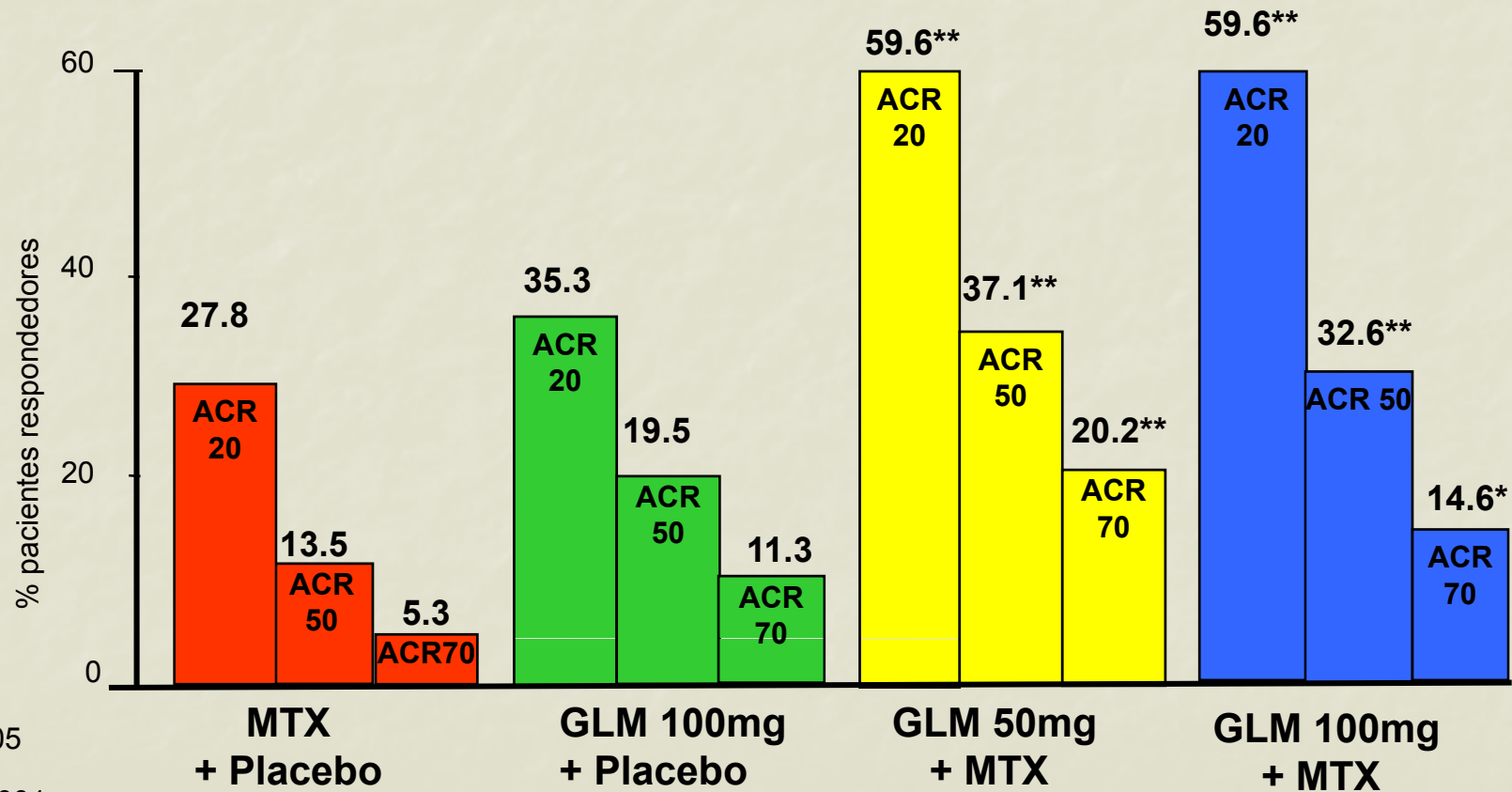


Variable Principal

- Respuesta ACR20 a la semana 14

# Resultados ACR 20, 50 y 70

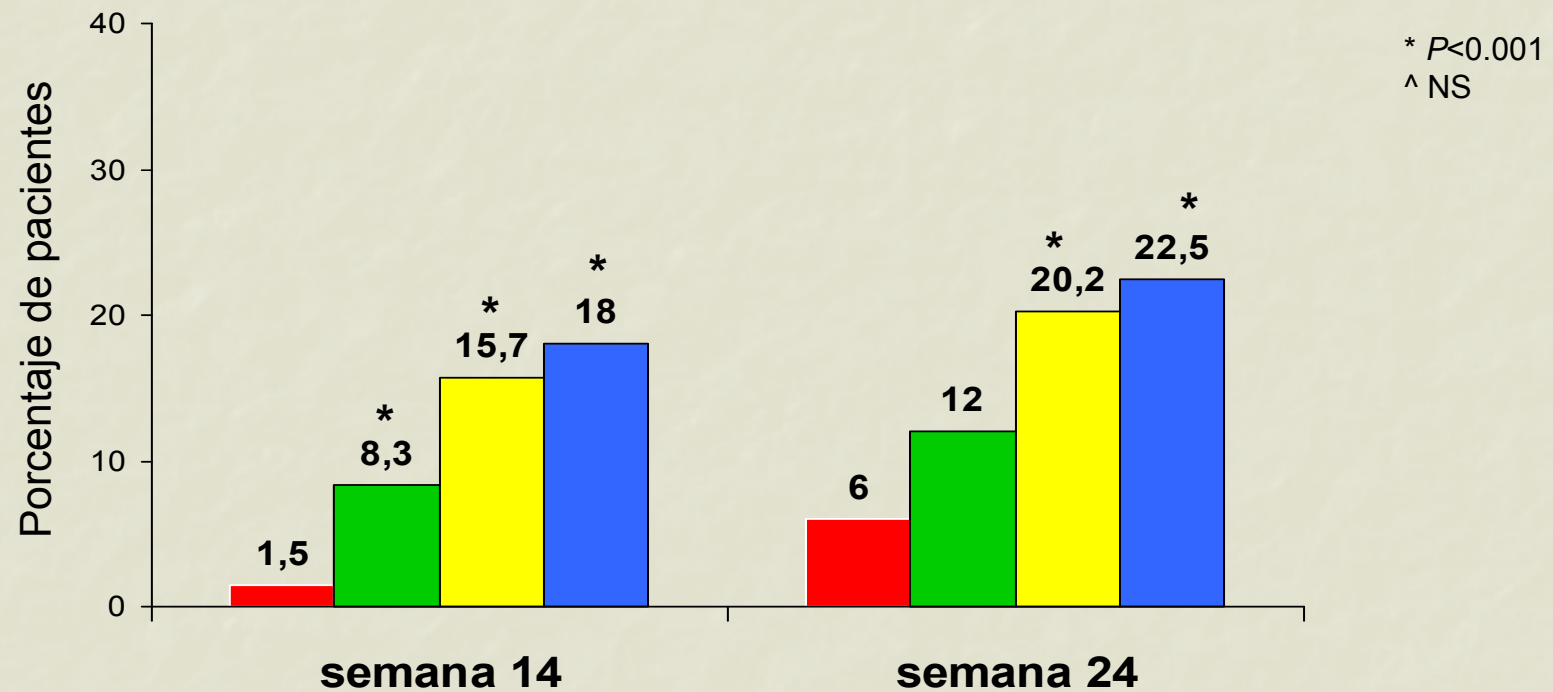
En Porcentaje de pacientes respondedores en semana 24



\*=p<0.05

\*\*=p<0.001

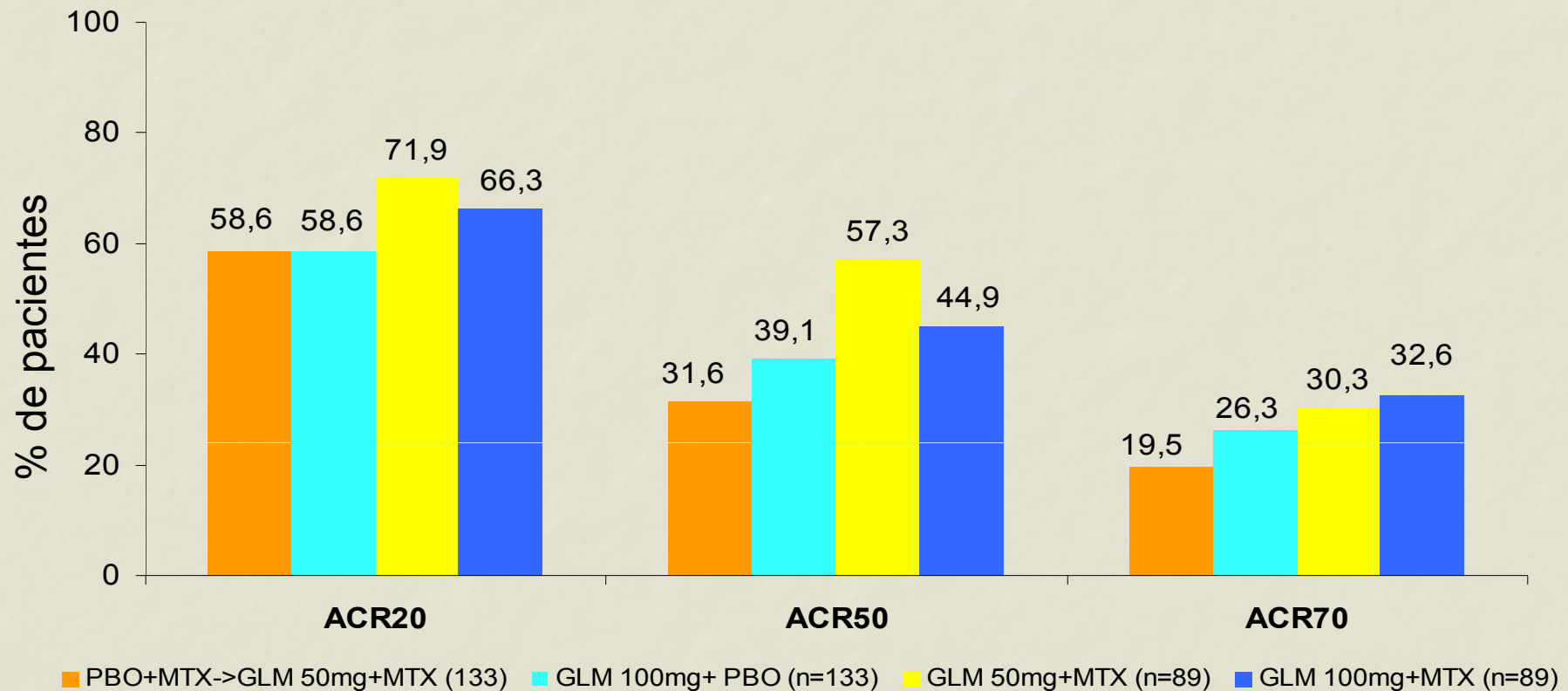
# DAS28 (VSG) Remisión



- Placebo + MTX (N=133)
- Golimumab 100 mg + Placebo (N=133)
- Golimumab 50 mg + MTX (N=89)
- Golimumab 100 mg + MTX (N=89)

# RESPUESTA ACR a 104 semanas

2 años de eficacia mantenida de GLM + MTX en AR tras fallo a MTX



EE en semana 16; semana 24 pts en PBO+MTX crossed over a GLM 50mg+MTX.  
Ensayo Abierto a semana 52, escalada de dosis (50mg a 100mg) posible a juicio medico.

**GO-AFTER**

**Fase III**

# Diseño GO-AFTER

Pacientes con AR activa con fallo\* al tratamiento con otros anti-TNF- $\alpha$ , n=461



Variable principal

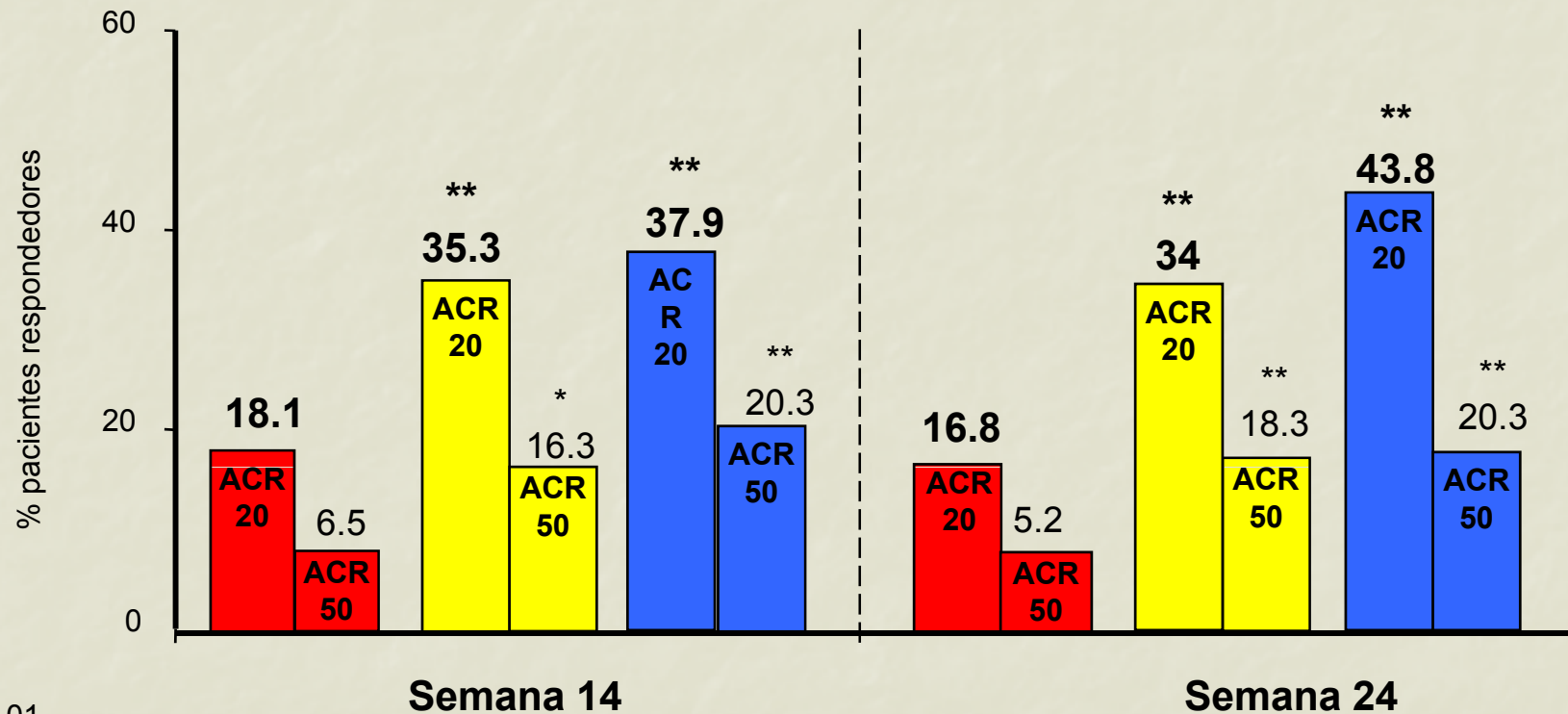
• Respuesta ACR20 a la semana 14

\*fallos por:

- Por falta de eficacia 58.4%
- Intolerancia 16.5%
- Otros 39.6%

# Respuesta ACR 20 y 50

- Golimumab superior a placebo
- Tendencia a mejor respuesta con 100mg



\*=p<0.01

\*\*=p<0.001

■ Placebo +/- FAMEs (66% MTX)

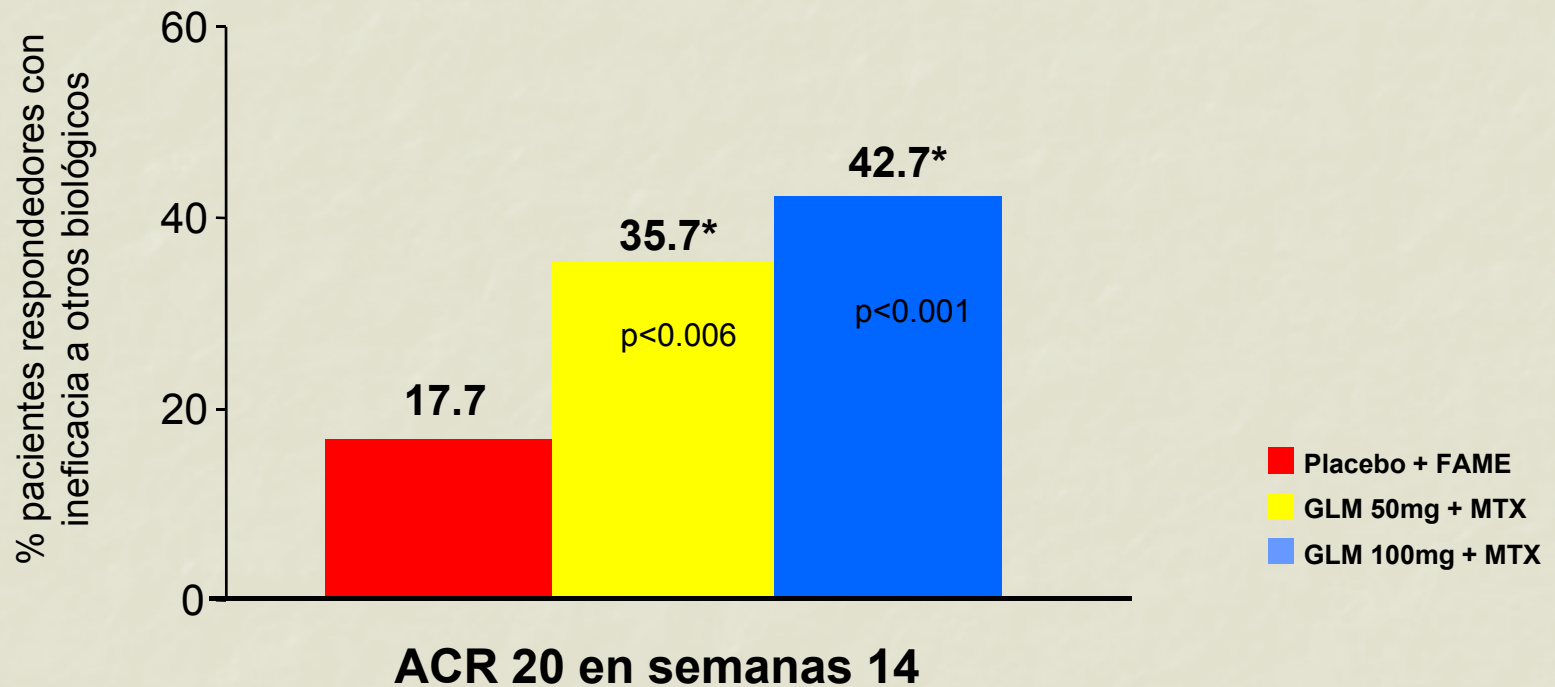
■ GLM 50mg +/- FAMEs (67% MTX)

■ GLM 100mg +/- FAMEs (67% MTX)

Smolen J et al. Lancet 2009

# Retirada por falta de eficacia

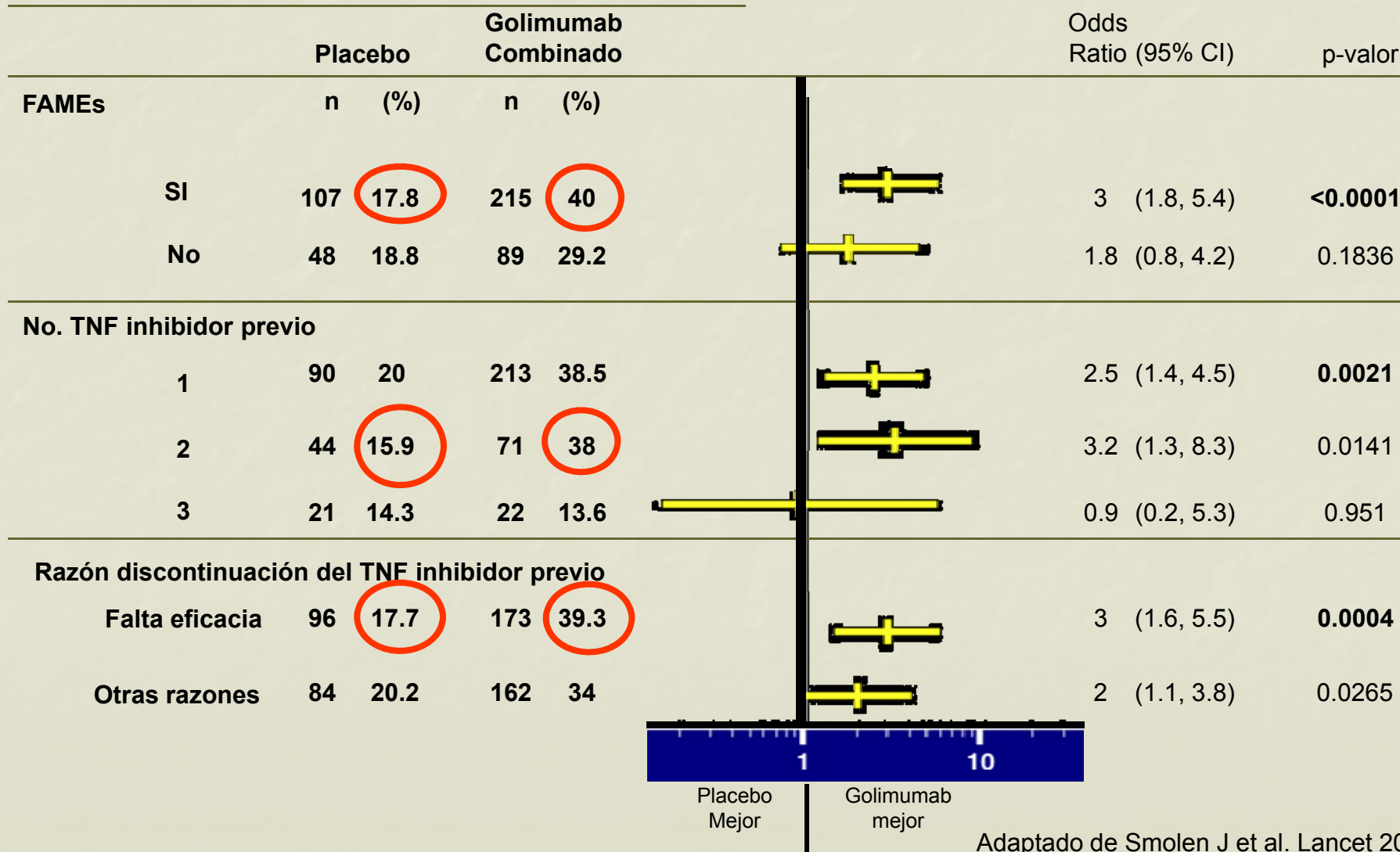
- Mejora significativa en el grupo de pacientes que interrumpieron previamente otros anti-TNFs por falta de eficacia



- Mejora tanto en ACR 20 como ACR 50, DAS28 ,PCR, HAQ

# Respuesta ACR20 por sub-grupos

Proporción respuesta ACR20 en semana 14



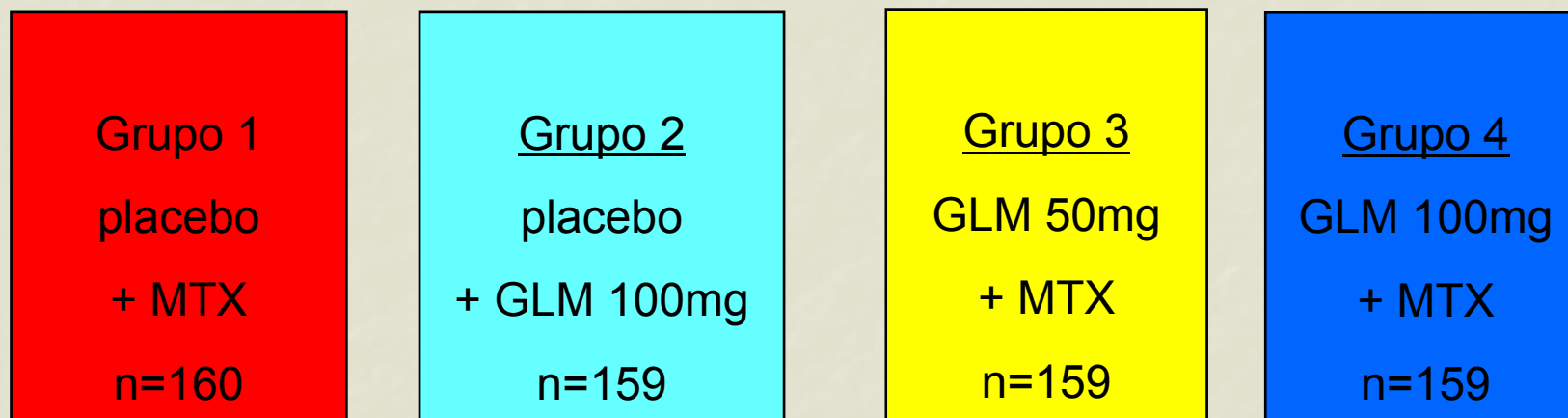
Adaptado de Smolen J et al. Lancet 2009

**GO-BEFORE**

**Fase III**

# Diseño GO-BEFORE

Pacientes con AR activa naïve para MTX, n=637

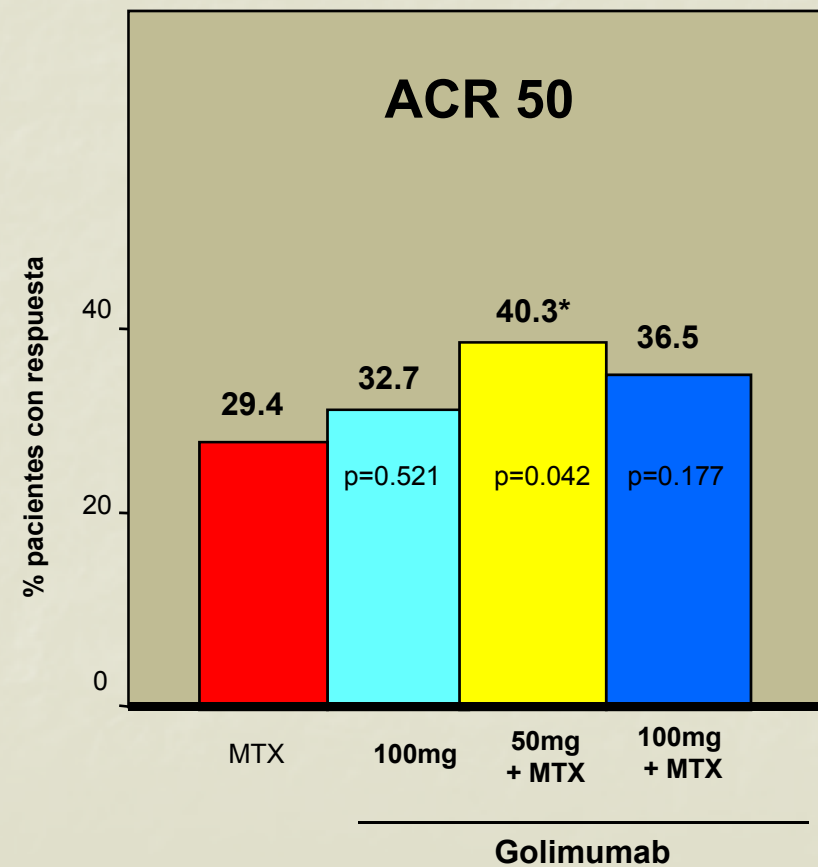
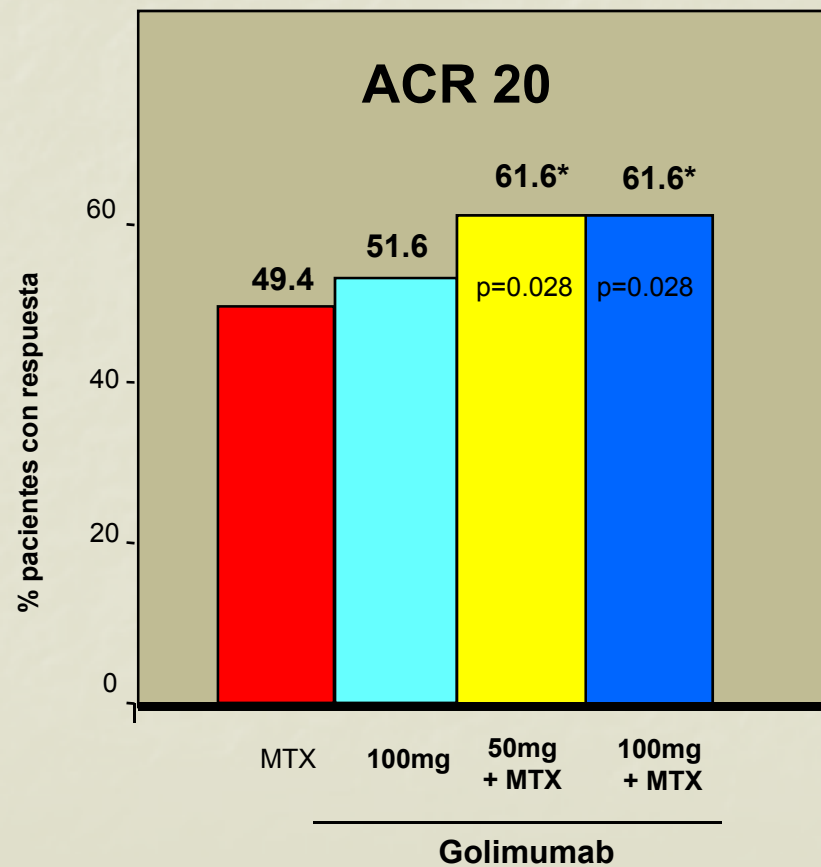


Variable Principal

Respuesta ACR50 para las distintas dosis de GLM a 24 semanas

# Resultados ACR en semana 24

- Golimumab 50mg+ MTX demostró beneficio frente a MTX
- Golimumab monoterapia fue similar a MTX+placebo [objetivo de no inferioridad]



# CONCLUSIONES

## ➤ GO-FORWARD

Golimumab reduce significativamente los signos y síntomas de la AR activa y refractaria a terapia convencional y proporciona una **respuesta sostenida**

Pacientes con AR activa registran **REMISIÓN clínica** después del tratamiento con Golimumab

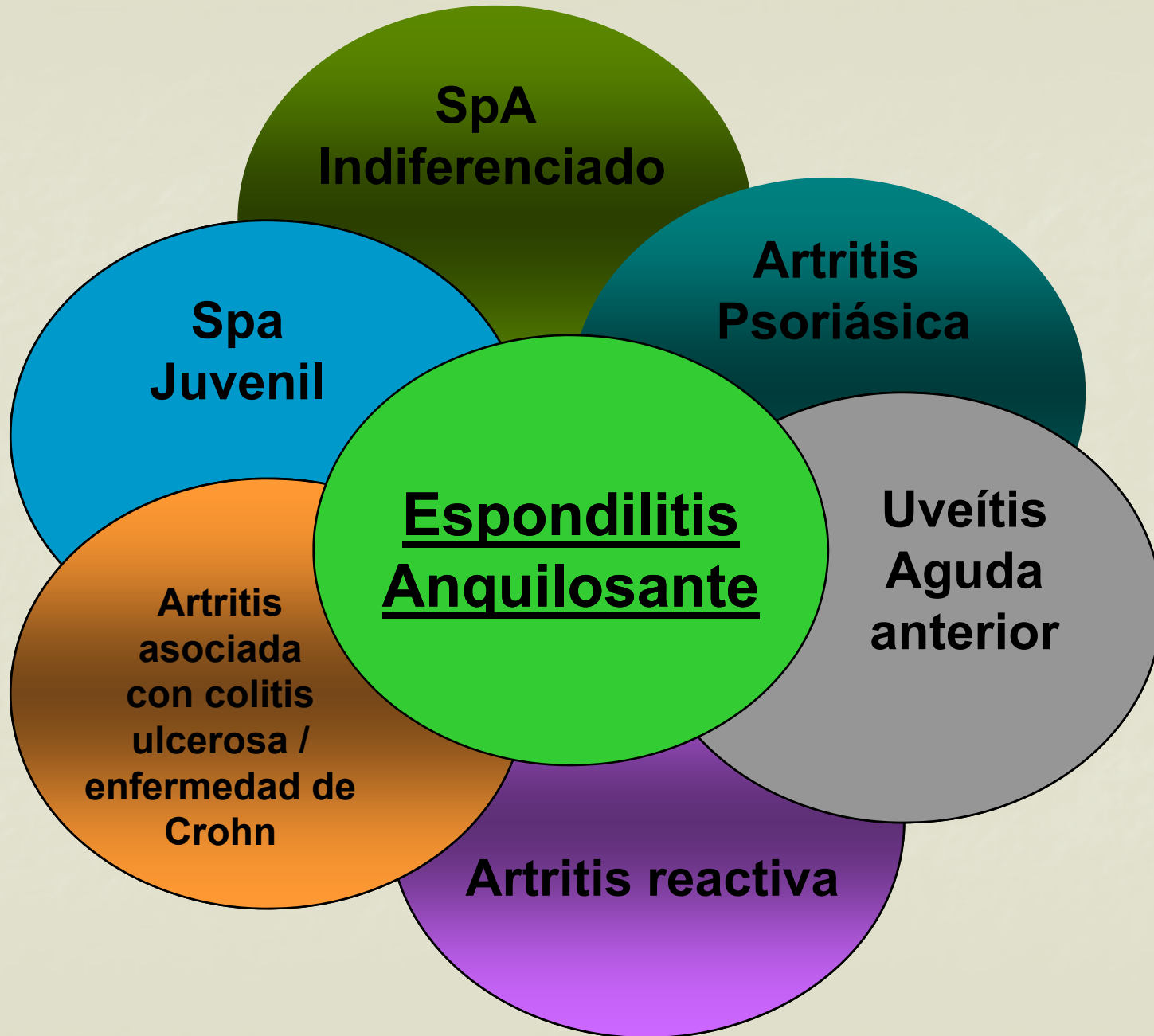
## ➤ GO-AFTER

Golimumab es **eficaz** en reducir los síntomas y signos de AR en pacientes que han recibido **previamente** uno o más inhibidores del **TNF**

## ➤ GO-BEFORE

Golimumab más MTX es **eficaz** en reducir los signos y síntomas de los pacientes con AR **naive** para MTX

**Golimumab en AR: 50 mg, vía Sc cada 4 semanas  
combinado con MTX**



# Criterios de clasificación de la espondiloartritis axial del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study).

## Criterios obligados

- Dolor lumbar de > 3 meses evolución
- edad de inicio de los síntomas < 45 años.

### Rama Imagen

Sacroileitis (Rx, RNM)  
≥ 1 de los siguientes

### Rama Biológica

HLA B27 positivo  
≥ 2 de los siguientes

- Lumbalgia inflamatoria\*
- Artritis periférica
- Entesitis clínica
- Dactilitis
- EII
- HLA-B27
- Buena respuesta AINE
- Uveítis
- Psoriasis
- PCR alta

- \* Lumbalgia inflamatoria ≥ 3 de
- Edad de inicio < 40 años
  - Inicio insidioso
  - Mejoría con el ejercicio
  - No mejoría con el reposo

# Criterios de clasificación de la espondiloartritis periférica del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study)

**Criterio obligado:** edad de inicio de los síntomas < 45 años.

**Criterio necesario:** artritis, entesitis o dactilitis acompañado de:

≥ 1 de los siguientes:

- Infección previa
- Sacroilitis (Rx o RM)
- Uveítis
- Psoriasis
- EII
- HLA-B27

O bien ≥ 2 de los siguientes:

- Artritis
- Entesitis
- Dactilitis
- Dolor lumbar inflamatorio
- Historia familiar de EsA

# ¿Cómo se valora la respuesta a un fármaco en Esp?

Criterios de respuesta  
ASAS (ensayos)  
BASDAI (clínica/ensayos)

# Criterios respuesta ensayos clínicos (ASAS)

A. **BASFI** (discapacidad)

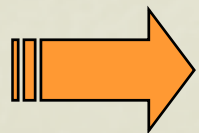
Cuestionario de 10 preguntas EAV 0-100mm (promedio)

B. **Dolor vertebral por EAV** de 0-100mm (pregunta 2 BASDAI)

C. **Valoración global paciente por EAV** 0-100mm

D. **Inflamación**

Promedio de intensidad y duración rigidez vertebral por EAV 0-100mm (promedio BASDAI 5 y 6)



- ASAS 20: Mejora un 20% en 3 de 4 sin deterioro 4
- ASAS 40: Mejora un 40% en 3 de 4 sin deterioro 4
- ASAS 70: Mejora un 70% en 3 de 4 sin deterioro 4

# Valoración práctica clínica (BASDAI)

- 1. ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

NINGUNA \_\_\_\_\_ MUCHÍSIMA

- 2. ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a la espondilitis anquilosante?

NINGUNO \_\_\_\_\_ MUCHÍSIMO

- 3. ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?

NINGUNA \_\_\_\_\_ MUCHÍSIMA

- 4. ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?

NINGUNA \_\_\_\_\_ MUCHÍSIMA

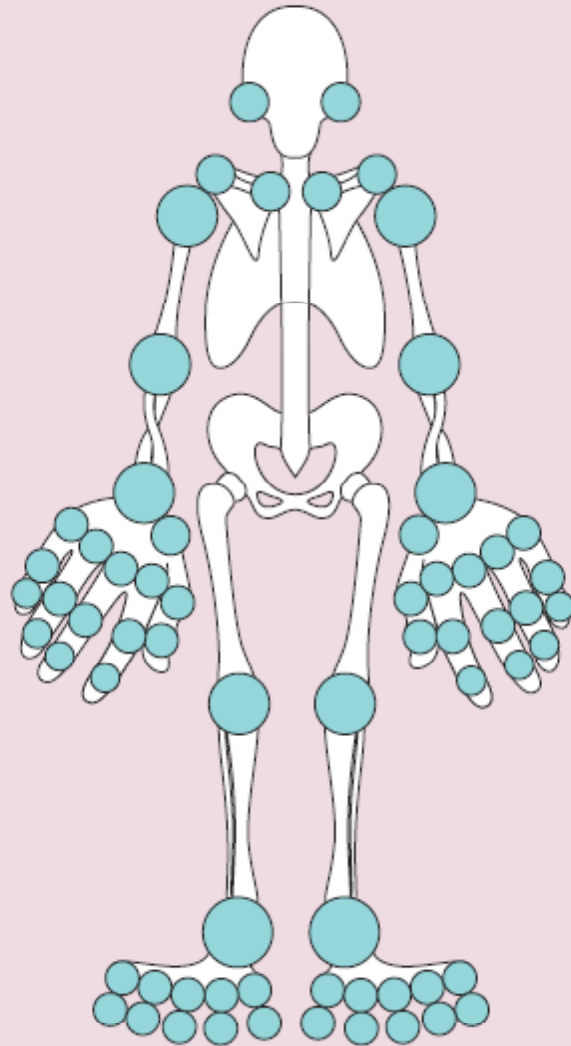
- 5. ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?

NINGUNA \_\_\_\_\_ MUCHÍSIMA

- 6. ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

HORAS \_\_\_\_\_ HORAS

**DIAGRAM FOR RECORDING JOINT DISEASE ACTIVITY**



# Consenso SER terapia con anti TNF (Esp) (consenso SER 2010 pre-publicación)

## ACTIVIDAD

**BASDAI  $\geq 4$  cm y EAV médico  $\geq 4$**   
**+ uno de los siguientes:**

- Global del paciente  $\geq 4$  cm
- Dolor raquídeo nocturno  $\geq 4$  cm
- VSG y/o PCR  $\uparrow\uparrow\uparrow$

**Artritis y/o entesitis  $\geq 1$  y EAV médico  $\geq 4$**   
**+ uno de los siguientes:**

- Global del paciente  $\geq 4$  cm
- VSG y/o PCR  $\uparrow\uparrow\uparrow$

## REFRACTARIEDAD

Fracaso  $\geq 2$  AINE (2meses)

AINE + SZ (2-3g/día, 3-4 meses)

\*Período  $\geq 12$  semanas. Afectación radiología o funcional no excluye tratamiento. Formas oligo/entesitis/dactilitis, debe probarse esteroides locales

# Ensayos en espondiloartropatias

## Ankylosing Spondylitis

GO-RAISE

## Psoriatic Arthritis

GO-REVEAL

**GO-RAISE**

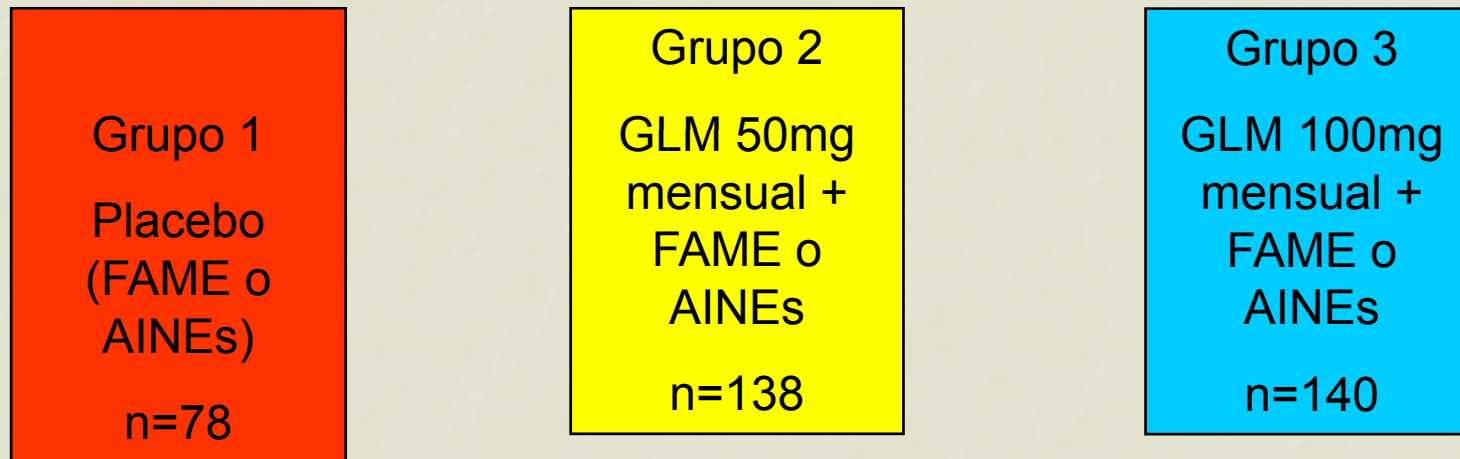
**Fase III**

# Criterios Inclusión

- EA según NY criterios  $\geq 3$  meses.
- EA activa (BASDAI  $\geq 4$  dolor vertebral  $\geq 4$ )
- Refractaria terapia convencional (AINE y/o FAME)
- Exclusión: Anquilosis total, otros reumatismos

# Diseño GO-RAISE

Pacientes con **Espondilitis activa** con fallo al tratamiento convencional\*, n=356



Variable principal

Respuesta ASAS 20 a la semana 14

Evaluación: 14 y 24 semanas (estudio controlado)

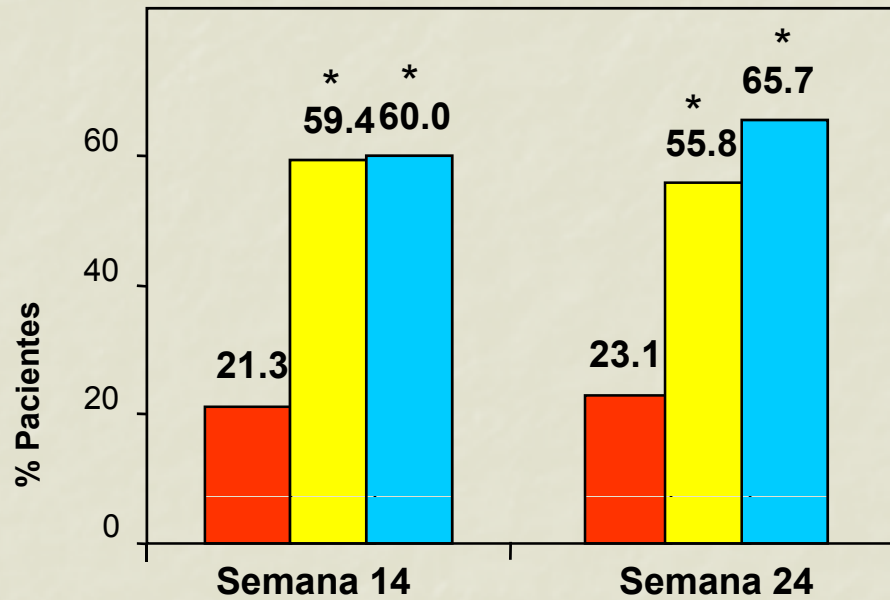
Estratificación por: Area geográfica y PCR (<1.5mg/dl)

Semana 16 “early escape”: < 20% mejoría en dolor vertebral y rigidez matutina

\* FAMES: SSZ 30%  
MTX 15%

# GOLIMUMAB REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA EA

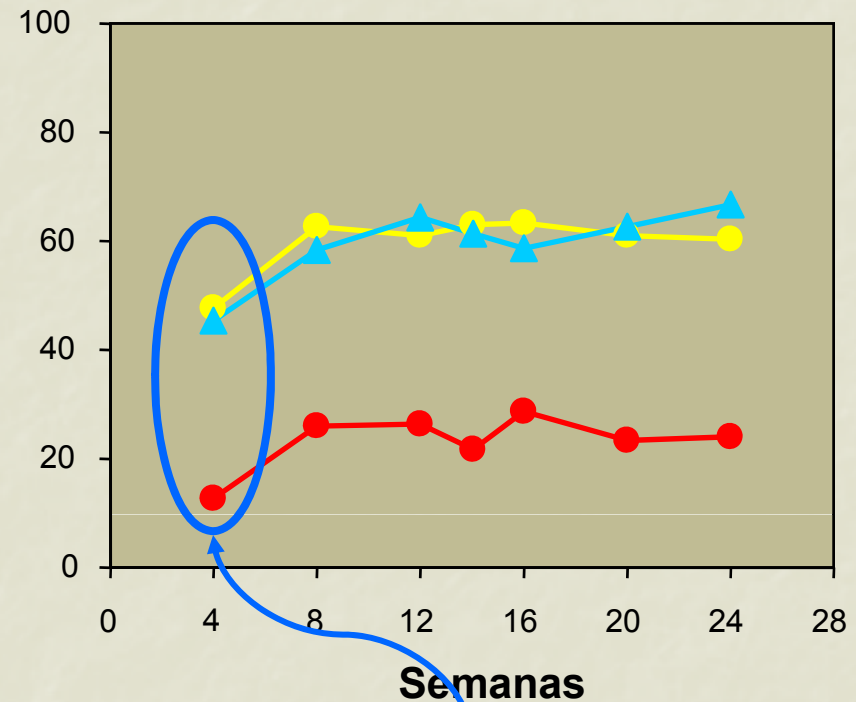
## Respuesta ASAS 20



\*p<0.001 vs. placebo

- Placebo + FAME o AINEs
- Golimumab 50 mg + FAME o AINEs
- Golimumab 100 mg + FAME o AINEs

## ASAS 20 a lo largo del tratamiento

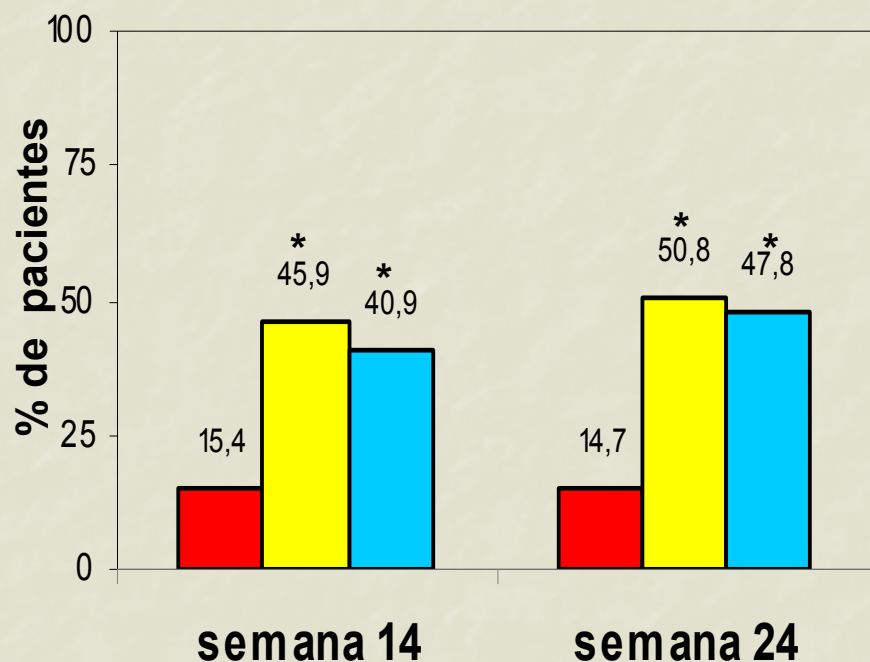


Diferencia con Placebo se observa desde la 1ª inyección

Respuesta asociada: PCR (70 vs. 52%) y Peso

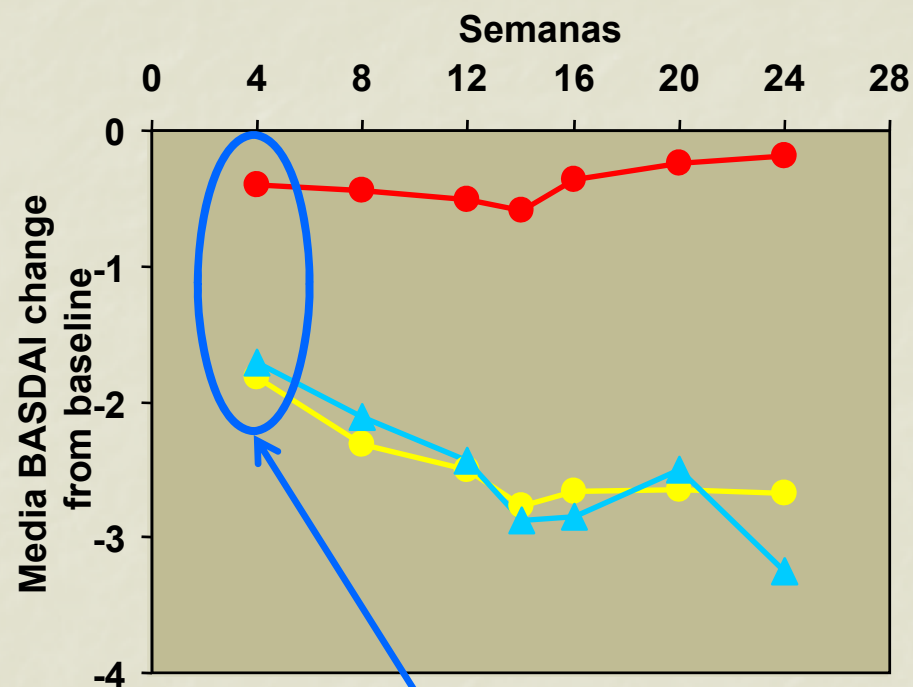
# Respuesta BASDAI 50

## BASDAI 50 semana 14 y 24



\*p<0.001 vs. placebo

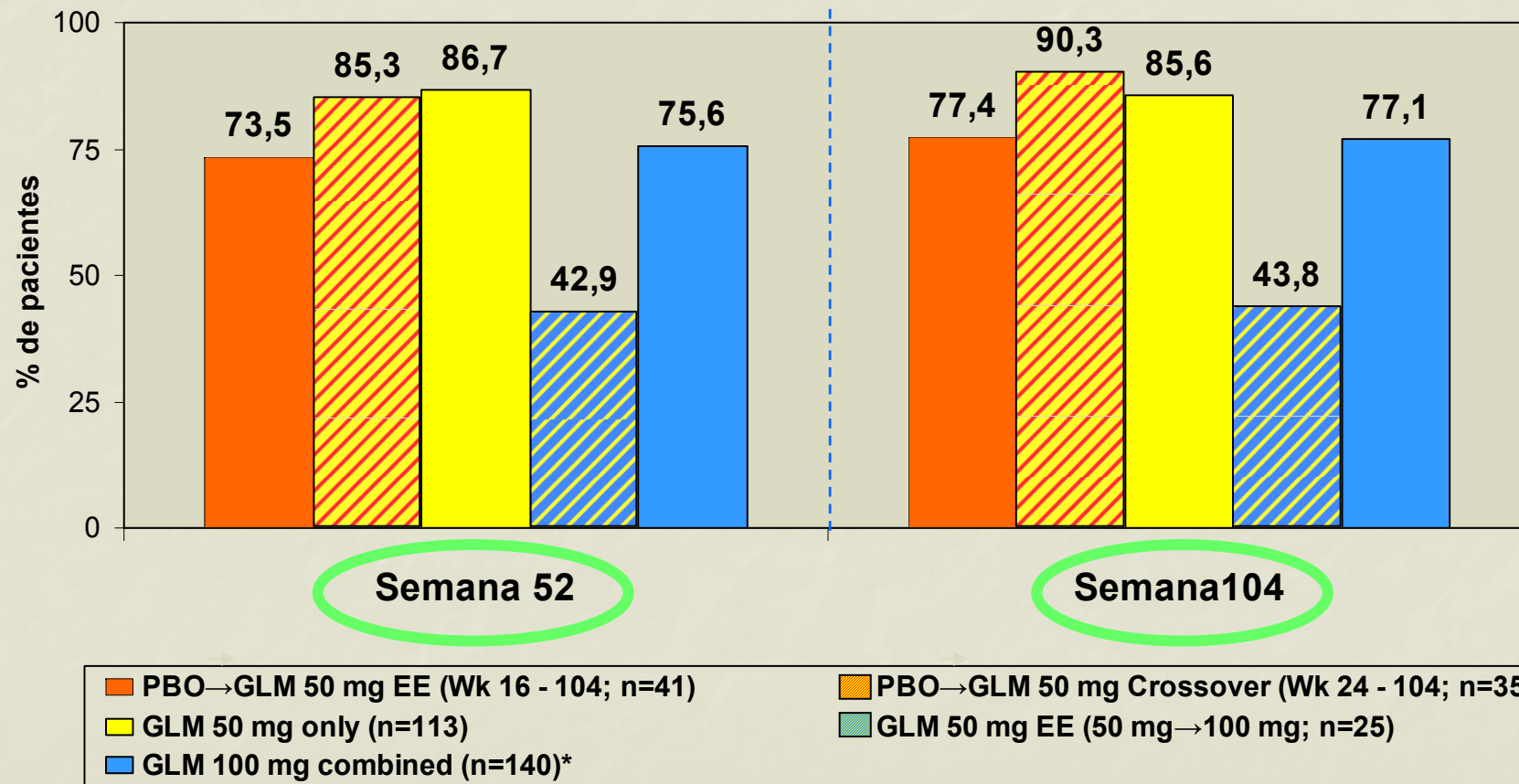
■ Placebo n 78   ■ Golimumab 50 mg n 138   ■ Golimumab 100 mg n 140



**Diferencia con Placebo desde la 1° inyección**

# Eficacia de GLM a 1 y 2 años

## Respuesta ASAS 20 en semana 52 y 104



\*Includes 107 patients who did not meet EE criteria at Week 16 and 33 patients who did

# APso: Formas clínicas

**Poliarticular**

**Oligoarticular**

**Interfalángicas  
dístales**

**Artritis mutilante**

**Espondilitis**

**Axial  
Periférica**

# Valoración clínica APsA

## Valoración articular

**Clínica axial: Igual que en EA**

**Clínica periférica:**

**Poliartritis (igual que AR DAS28/ACR)**

**oligo (igual que EA)**

## Valoración cutánea

**PASI y NAPSI.**

# Consenso SER terapia con anti TNF (ApSa) (Consenso SER 2010 pre-publicación)

## ACTIVIDAD

### Formas Poliarticulares

DAS28  $\geq$  3.2<sup>1</sup>

### Formas Oligoarticulares

Artritis y/o entesitis  $\geq$  1 + EAV  
médico  $\geq$  4

+ uno de los siguientes:

- Global del paciente  $\geq$  4 cm
- VSG y/o PCR  $\uparrow\uparrow\uparrow$

## REFRACTARIEDAD

AINE + FAME (MTX, Leflunomida, SZ, CsA)

\*Período  $\geq$  12 semanas. Afectación radiológica o funcional no excluye tratamiento.  
Formas oligo/entesitis/dactilitis, debe probarse esteroides locales

**GO-REVEAL**

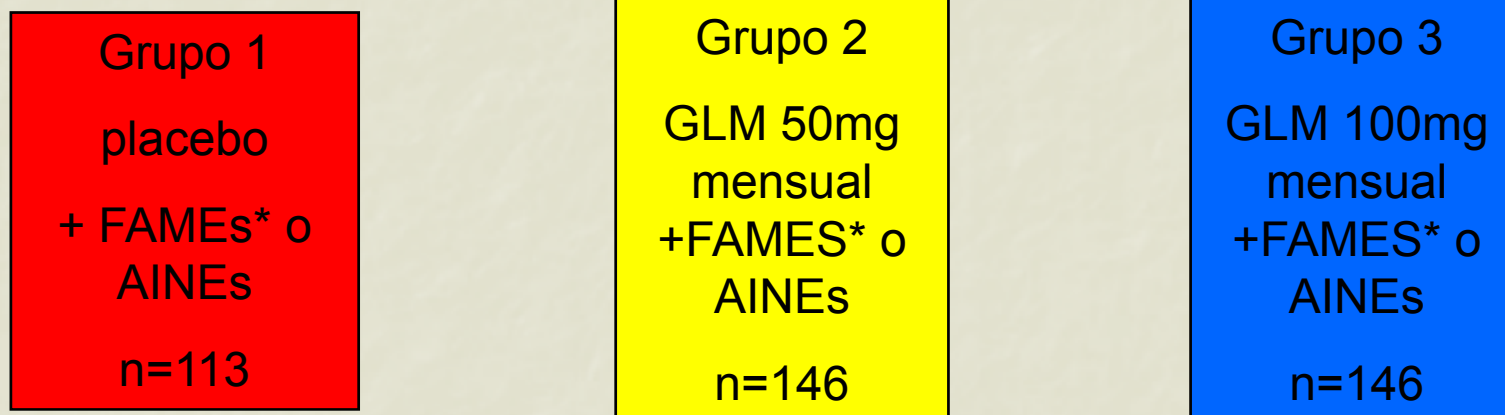
**Fase III**

# Criterios Inclusion

- PsA refractaria FAMES y/o AINE
- Anti-TNF naïve
- Active PsA ( $\geq 3$  articulaciones dolorosas y tumefactas) además de:
  - FR negativo
  - Presencia de placa de psoriasis de mínimo 2cm

# Diseño GO-REVEAL

Pacientes con **A. Psoriásica activa** con fallo al tratamiento convencional\*, n=405



Variable principal

Respuesta ACR20 a la semana 14

Evaluación: 14 y 24 semanas (estudio controlado) y 52 semanas (abierto)

Estratificación por toma MTX

Semana 16 “early escape”: <10% mejoría en NAD y NAT

\* FAMES usados

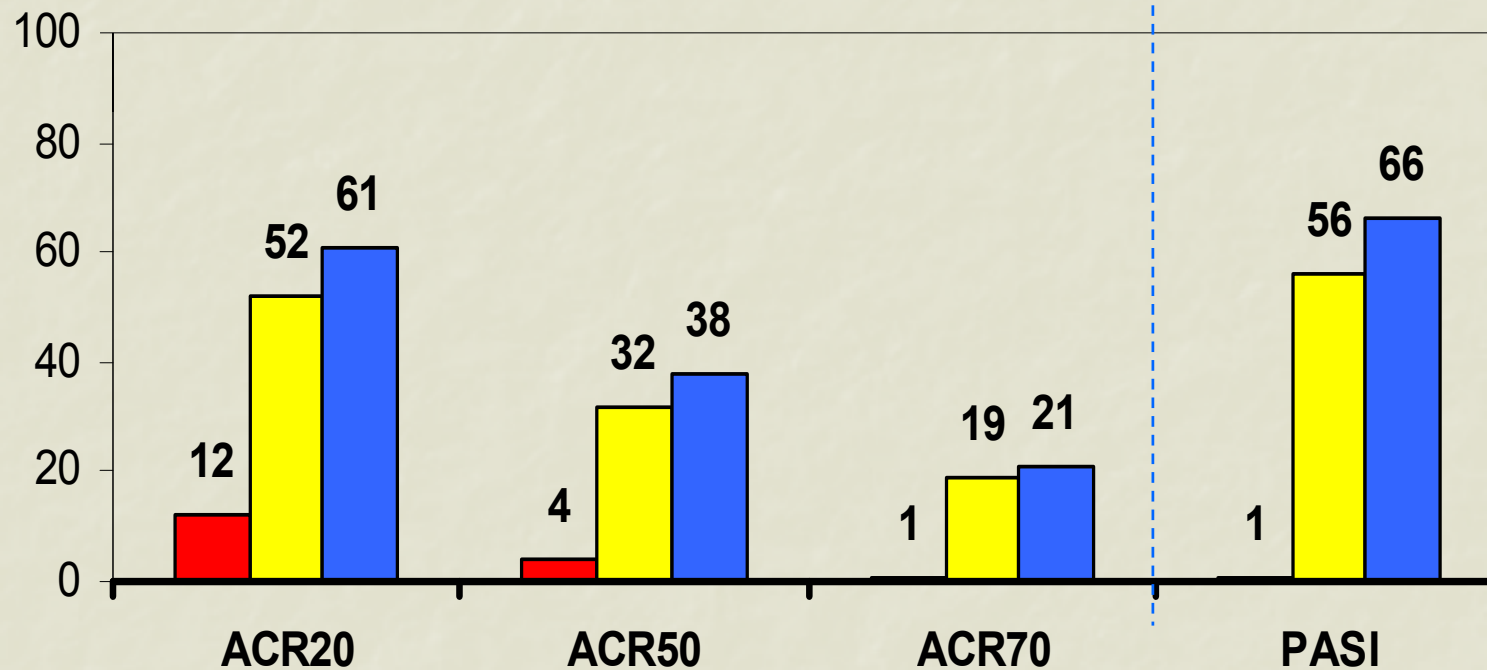
➤ MTX 48%

➤ Corticoides 13-18%

AINEs 75%

# Golimumab mejora la artritis y la piel en pacientes con Artritis Psoriásica

Respuesta semana 24



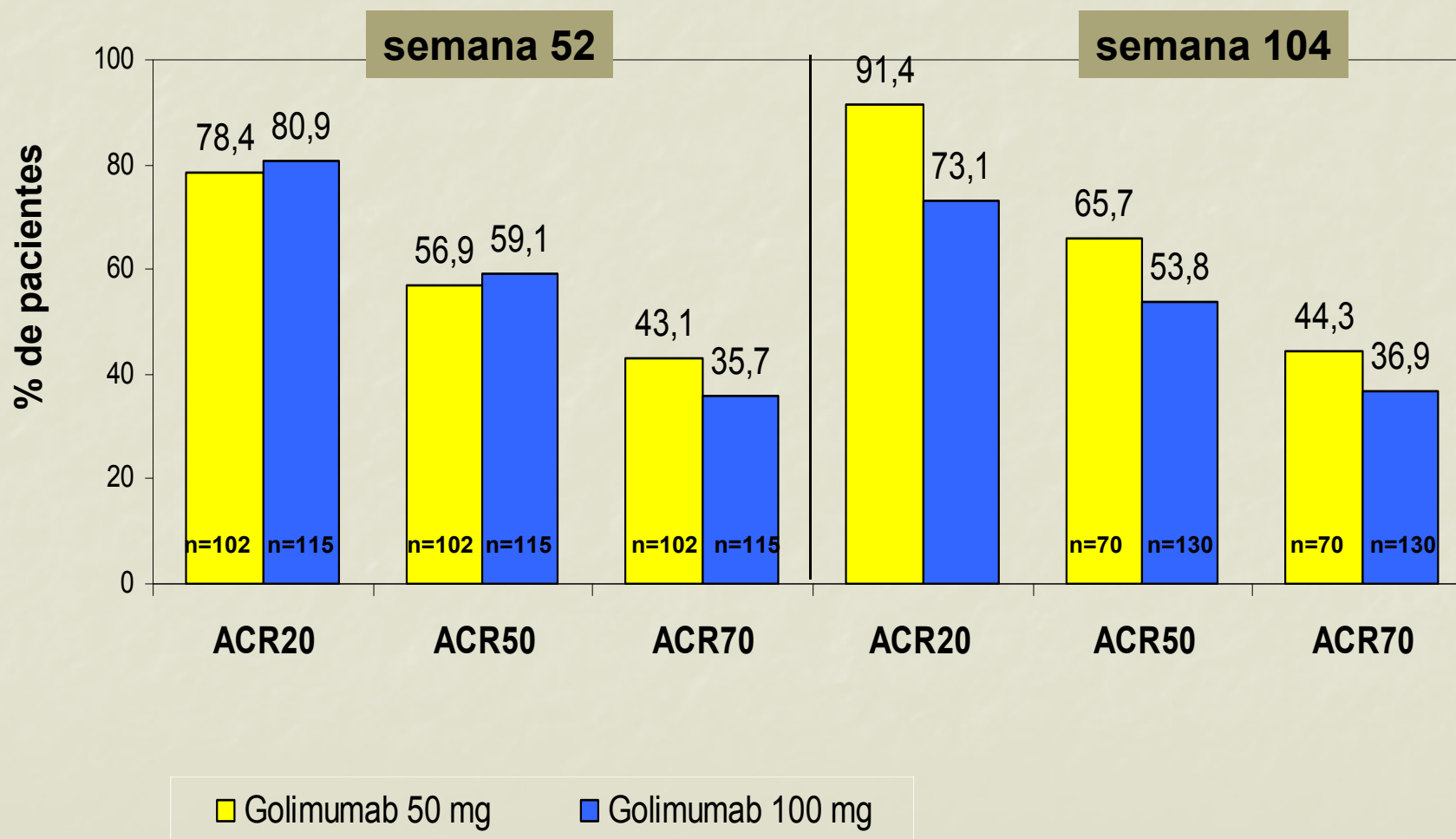
Todos los supuestos *versus* PBO:  $p < 0.001$

■ Placebo    ■ Golimumab 50 mg    ■ Golimumab 100 mg

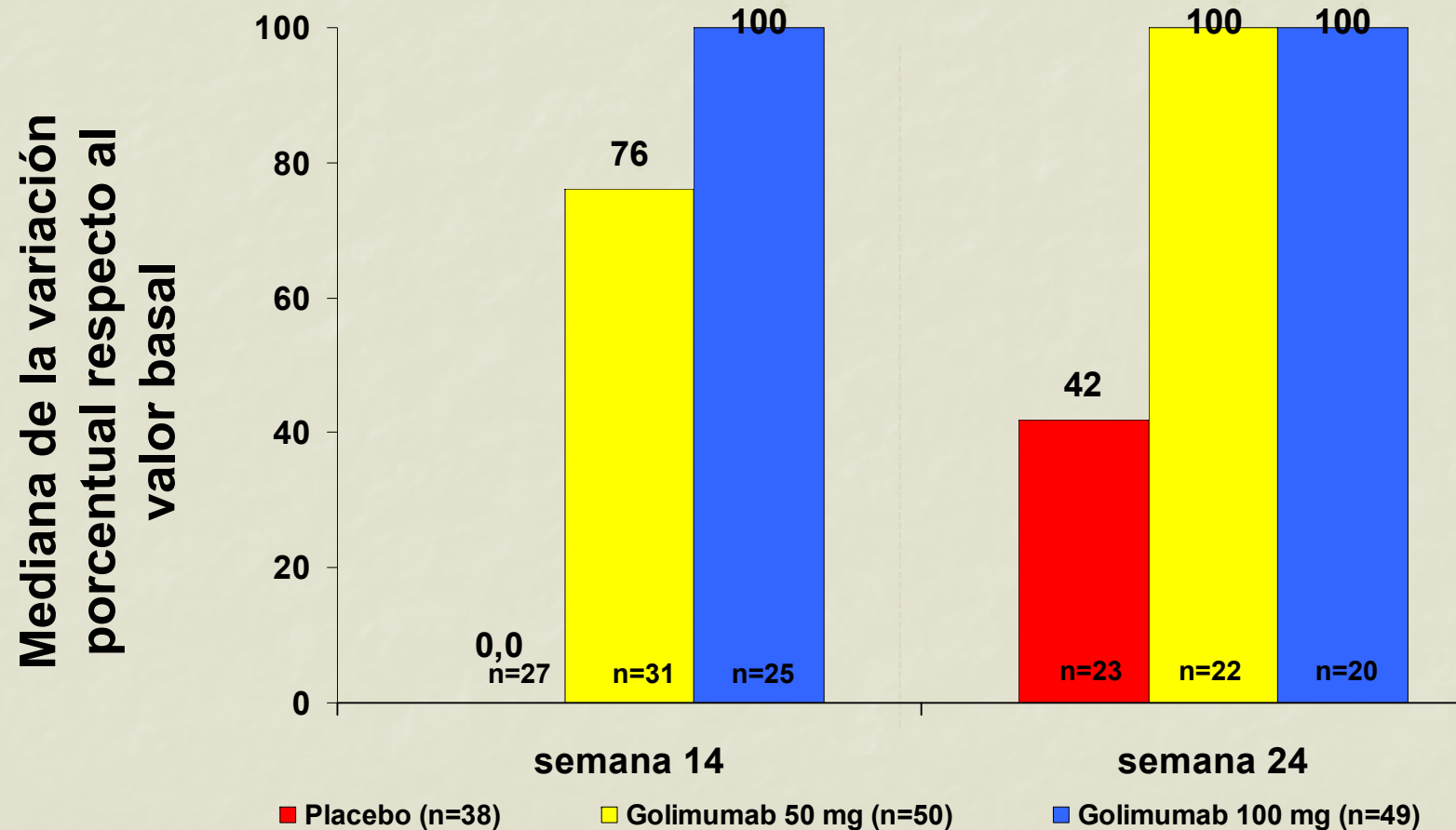
Resultados por ITT

Adaptado de Kavanaugh A et al, Arthritis Rheum. 2009 Apr;60(4):976-86.

# Mejora de la respuesta ACR en semanas 52 y 104



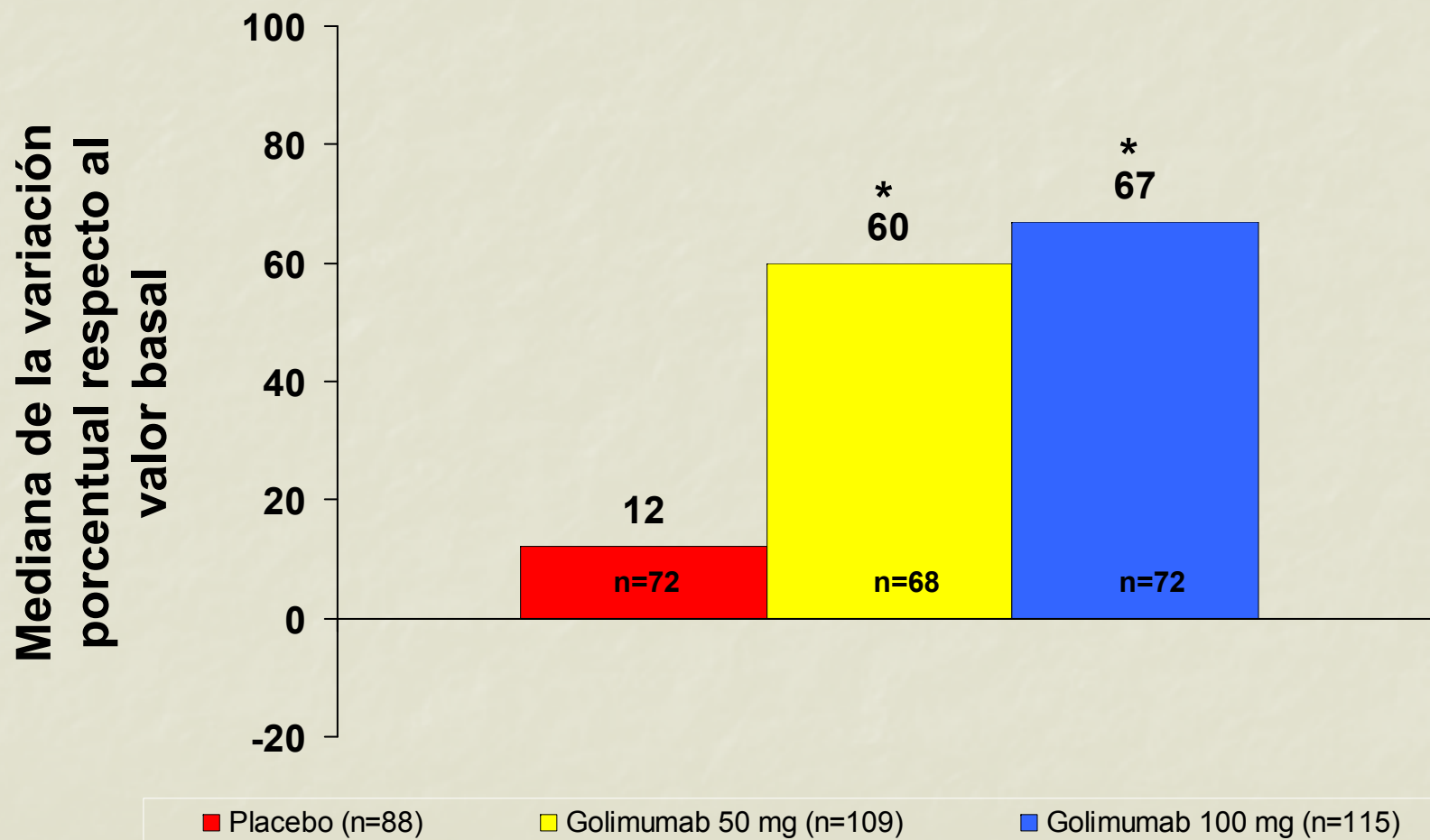
# Mediana de la mejora de la puntuación de la dactilitis



Pacientes con dactilitis en el período basal.

Adaptado de Kavanaugh A, et al. *Arthritis Rheum.* 2009;60:976-986.

# Mediana de la mejora del índice de Entesitis



Pacientes con entesitis en el período basal.  
(MASES modificado)

Adaptado de Kavanaugh A, et al. *Arthritis Rheum.* 2009;60:976-986.

# Resumen Espondiloartropatias

## GO-RAISE

- GLM es eficaz en el tratamiento de pacientes con EA refractarios
- GLM mantiene la eficacia a largo plazo
- GLM cubre manifestaciones clínicas de la Esp

## GO-REVEAL

- Eficacia de golimumab en control de síntomas articulares y cutáneos en APso refractaria
- Primer estudio aleatorizado, doble ciego y controlado en la APs que demuestra eficacia en dactilitis, entesitis y afectación ungueal

**Golimumab en espondiloartritis: 50mg vía Sc cada 4 semanas sin MTX**

# Conclusiones Globales/aportaciones a alternativas actuales

- GLM eficacia comparable a los anti-TNF actuales para el tratamiento de AR, EA y Aps
- GLM demuestra eficacia en refractarios a 1 y 2 anti-TNF previos (GO-AFTER).
- GLM cubre todas las manifestaciones clínicas de las Espondiloartritis
- Administración mensual cómoda
  - (Vía Subcutánea con autoinyector) ¿utilidad en incumplidores?
- GLM una alternativa más en espondiloartritis.
  - No otras terapias a parte de los anti-TNF
- GLM muestra buena tolerabilidad y pocas reacciones adversas en el sitio de la inyección (<5%)

# Características Básales

	Placebo (78)	Golimumab		
		50 mg (138)	100 mg (140)	Combinado (278)
Duración enfermedad/Diagnóstico (años)	16/7	11/5	10/5	11/5
BASDAI	6.6	6.6	7	6.8
BASFI	4.9	5	5.4	5.2
BASMI	4	3	3	3
artritis (%)	35	35	31	33
uveitis (%)	30	20	21	20
PCR (mg/dL)*	1.15	1.1	0.9	1

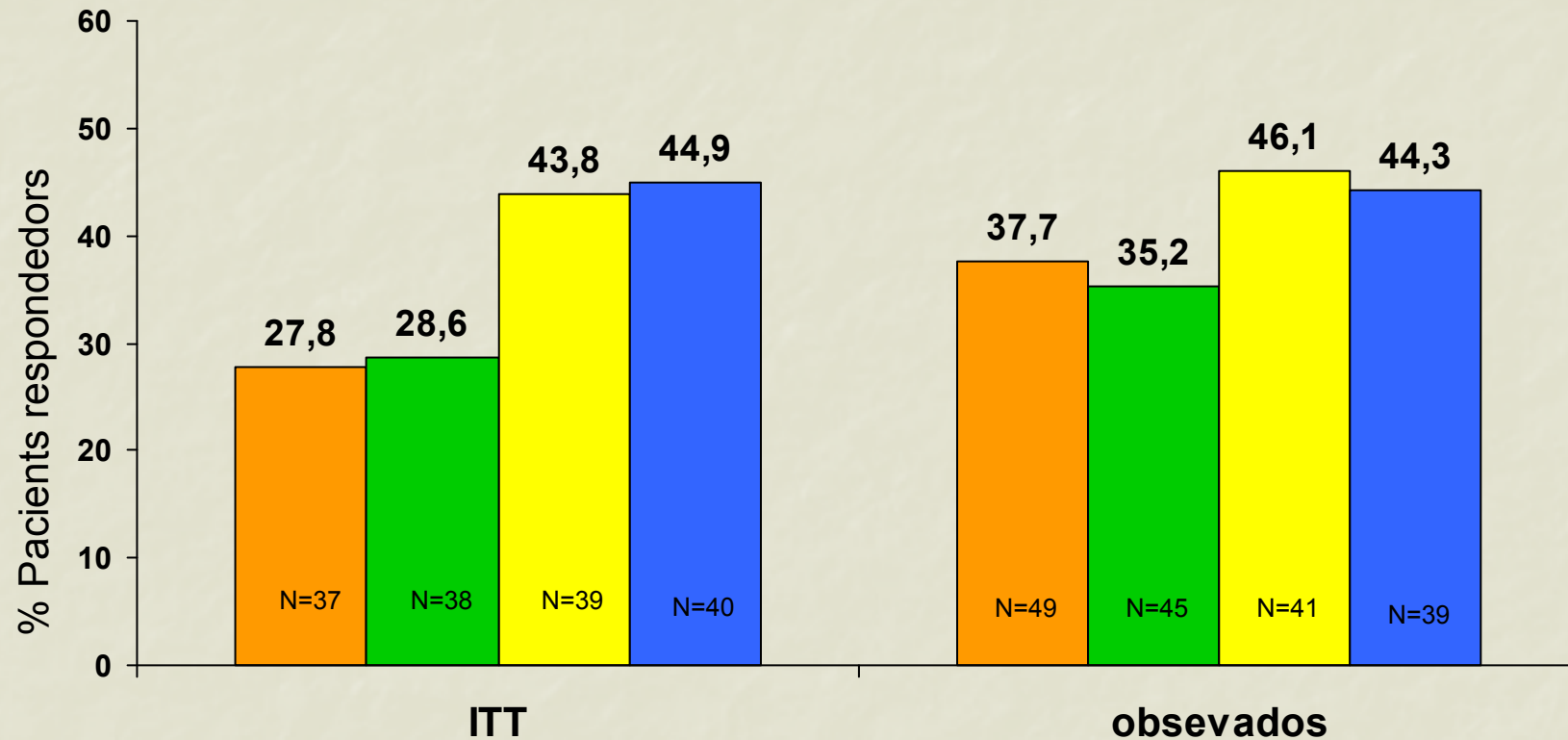
\*PCR <1.5 40% aprox

# Características Básales

	Placebo	Golimumab	
	(113)	50 mg (146)	100 mg (146)
Duración enfermedad (años)	7.6	7.2	7.7
NAD/NAT (66/68)	13.4/21.9	14.1/24	12/22.5
Poliartritis (%)	51	43	38
Dactilitis (%)	34	34	34
Entesitis (%)	78	75	79
PCR (mg/dL)	1.3	1.3	1.4

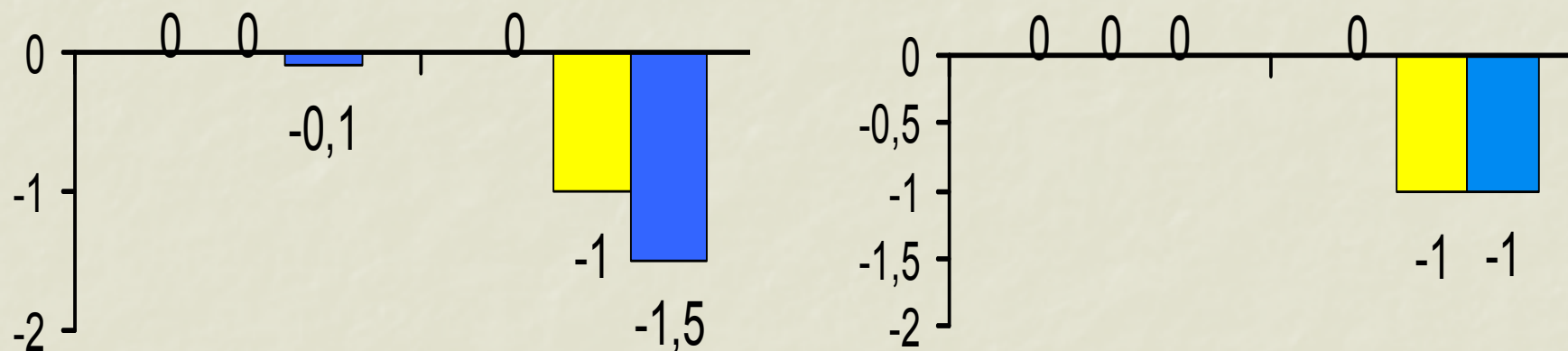
Dactilitis: % de intensidad (escore 0-3 total 60). Entesitis: MASESm (0-15) + fascia plantar (0-15)

# ACR 50 a semana 52



- Placebo + MTX (wk 0-2) → GLM 50+MTX (wk 24-52) (N=133)
- Golimumab 100 mg + Placebo (N=133)
- Golimumab 50 mg + MTX (N=89)
- Golimumab 100 mg + MTX (N=89)

# Cambio en el índice de Entesitis desde el Inicio



■ Placebo ■ Golimumab 50 mg ■ Golimumab 100 mg

\*  $P < 0.001$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.05$

# Principales características del concepto de SpA

