

10η Ηπατογαστρεντερολογική Εκδήλωση
Ιωάννινα, 21-23/9/2018

Στρατηγικές Έγκαιρης Βελτιστοποίησης της Θεραπείας στην Ελκώδη Κολίτιδα

Κωνσταντίνος Σουφλέρης
Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α΄ Ε.Σ.Υ.
Γαστρεντερολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη



Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων

Abbvie, Aenorasis, MSD, Pfizer, Roche, Takeda

Early Optimization Of Therapy In IBD!

Ασθενής 1

- Θανάσης 45 ετών, ιδιώτης ιατρός (οφθαλμίατρος) σε επαρχιακή πόλη Β. Ελλάδας
- Μη καπνιστής, χωρίς συν-νοσηρότητες ή κληρονομική επιβάρυνση, αδύνατος 65 kg
- Πρόσφατη διάγνωση Ελκώδους Κολίτιδας (1/2018, αριστερόπλευρη)
- Αρχικά ASAs συστηματικά και τοπικά, τελικά χωρίς επιτυχία
- Ετέθη τελικά σε κλινική ύφεση με στεροειδή συστηματικά
- Χωρίς νοσηλεία αλλά με αυξημένη CRP στη διάγνωση
- Σε συντήρηση με ASAs τοπικά και συστηματικά
- Επηρεασμένη ποιότητα ζωής, αγχώδης διαταραχή, δυσκολία στην εργασία, συχνά ταξίδια
- Ακολούθησε θεραπεία συντήρησης με ASAs τοπικά και συστηματικά
- Μετά από ενημέρωση **δεν επιθυμεί** ανοσοκαταστολή (φόβος, δέσμευση,)
- 6 μήνες μετά, FC 600, Hb: 11,1, CRP κ.φ. , 1-4 μαλακές κενώσεις, ελάχιστο αίμα
- Partial Mayo Score 4-5.
- Υποβάλλεται σε ενδοσκοπικό έλεγχο

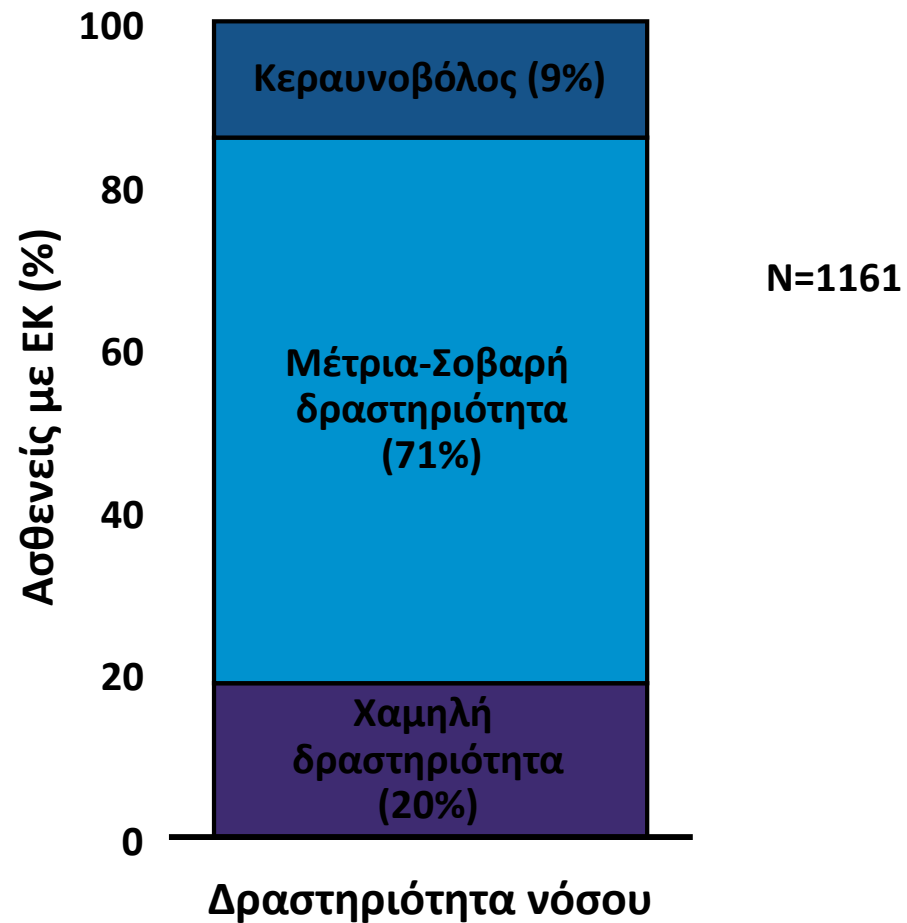
Ασθενής 1-Ενδοσκόπηση: Endoscopic Mayo Score 2



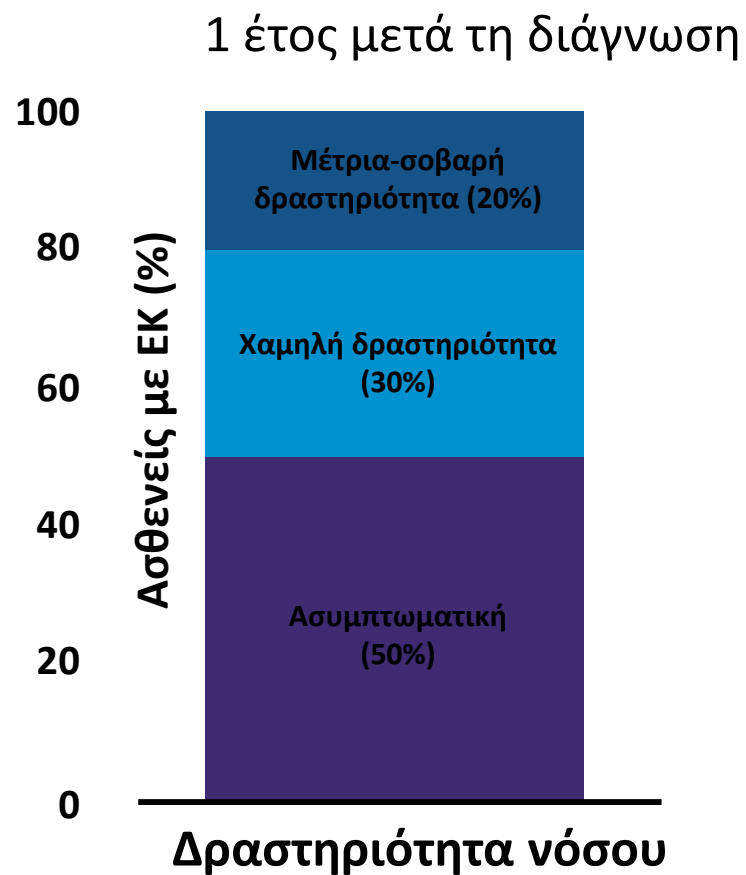
Ασθενής 1-συνέχεια, πριν λίγες ημέρες...

- Χωρίς τροποποίηση θεραπείας, ASAS τοπικά και συστηματικά
- Σταδιακή κλινική επιδείνωση, τελικά >10 βλεννοαιματηρές κενώσεις
- CRPΧ5 Φ.Τ., Τ.Κ.Ε. 50, Αλβουμίνη στα κατώτερα φυσιολογικά όρια
- Επαναχορήγηση στεροειδών
- Ανταπόκριση;
- Ζητά καθοδήγηση για την **επόμενη** Θεραπευτική Επιλογή
- Η **προηγούμενη** θεραπευτική επιλογή;

Δραστηριότητα της Νόσου: Αρχική Παρουσίαση «Η μέτρια νόσος...»



Δραστηριότητα της Νόσου: Πορεία σε βάθος χρόνου, Κολεκτομή «Η μέτρια νόσος...»



Προγνωστική Ταξινόμηση του Ασθενή με Ελκώδη Κολίτιδα

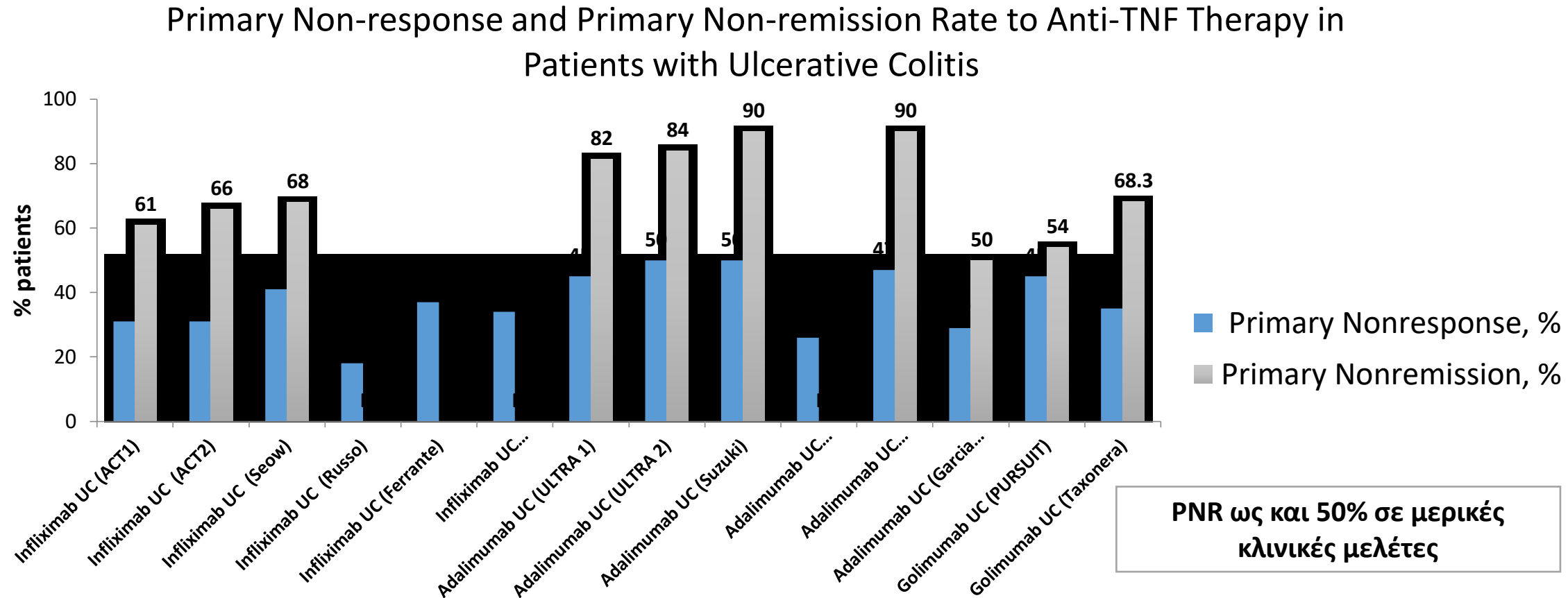
Αυξημένος Κίνδυνος για Κολεκτομή

- Βαθιά Έλκη στην ενδοσκόπηση
- Ηλικία < 40 έτη
- Πανκολίτιδα
- Στεροειδή απαραίτητα για έλεγχο της νόσου
- Νοσηλεία
- C Diff, CMV λοίμωξη

Αυξημένος κίνδυνος για υποτροπή

- Αυξημένη CRP
- Βασική Πλασμοκυττάρωση (βιοψία)
- Αυξημένη καλπροτεκτίνη κοπράνων
- Απουσία βλεννογονικής επούλωσης

Ελκώδης Κολίτιδα και Απουσία Αρχικής Ανταπόκρισης (Primary Non Response)-anti TNF



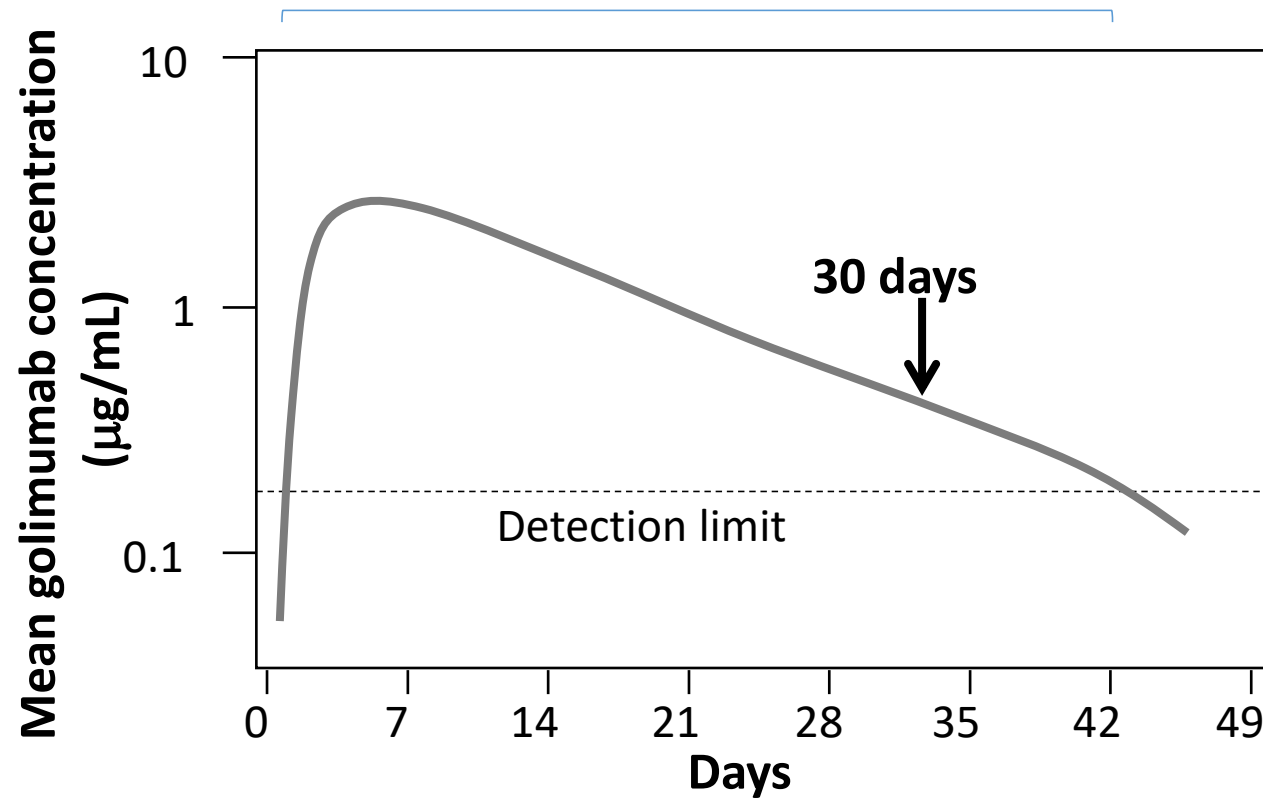
Golimumab Φαρμακοκινητική

Absorption	Tmax	2–6 days
	Cmax (SC injection of 50 mg)	$3.2 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$
	Absolute bioavailability	53%
Distribution	Mean volume distribution (a single IV administration over the dose range of 0.1–10.0 mg/kg)	58–126 ml/kg distributed primarily in the circulatory system with limited extravascular distribution
Elimination	Mean systemic clearance	4.9–6.7 ml/day/kg
	Mean half-life	approximately 2 weeks
	Mean steady-state trough serum concentration	0.4–0.6 mcg/ml (active RA) 0.5 mcg/ml (active PsA) 0.8 mcg/ml (active AS)
	Mean steady-state trough serum concentration (100 mg GLM SC every 4 weeks)	$1.8 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$

AS, ankylosing spondylitis; GLM, golimumab; IV, intravenous; PK, pharmacokinetics; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SC, subcutaneous.

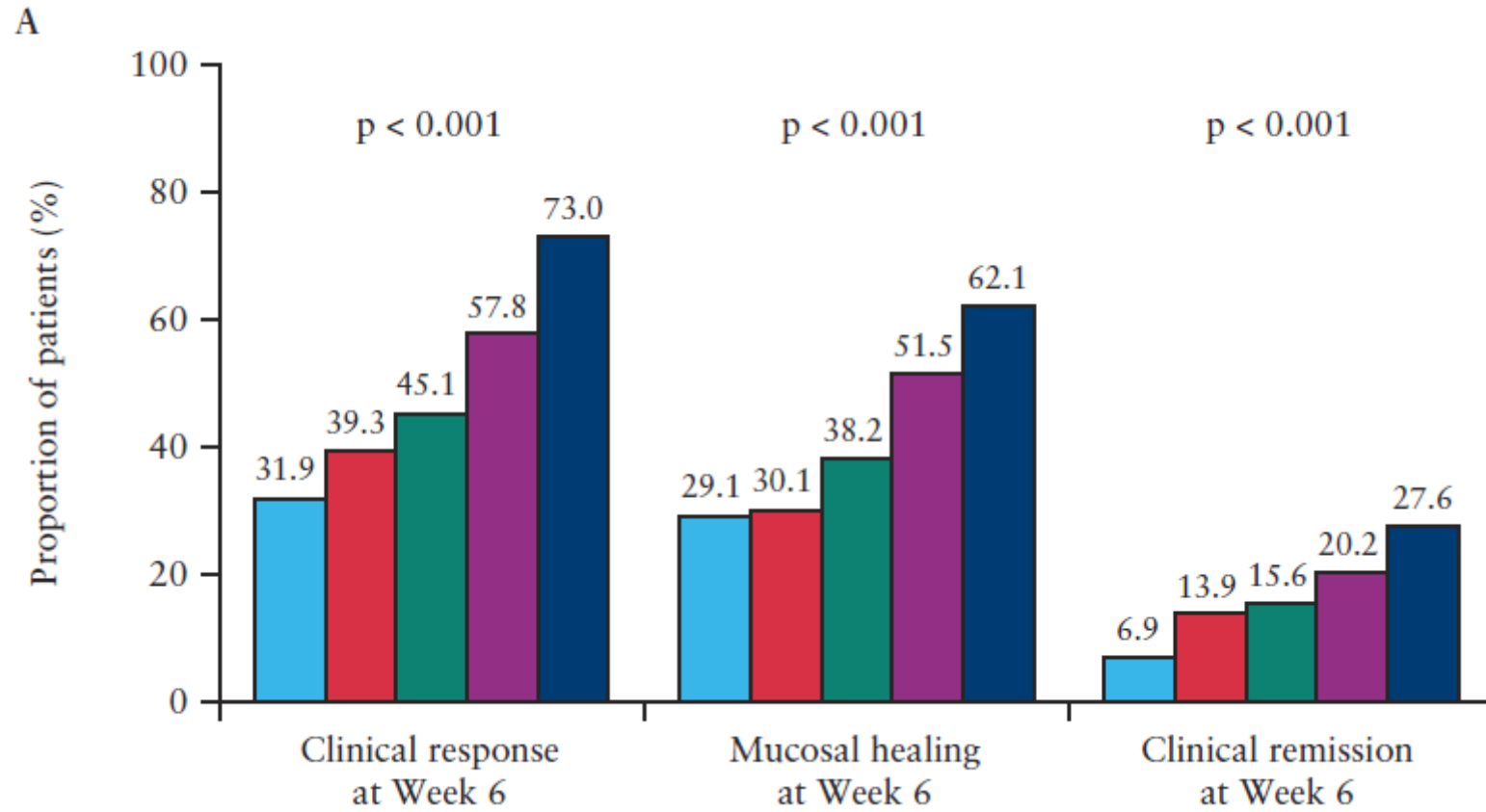
Golimumab serum levels over time (healthy subjects)

After a single SC injection of 50 mg, golimumab is stable in serum for more than 35 days

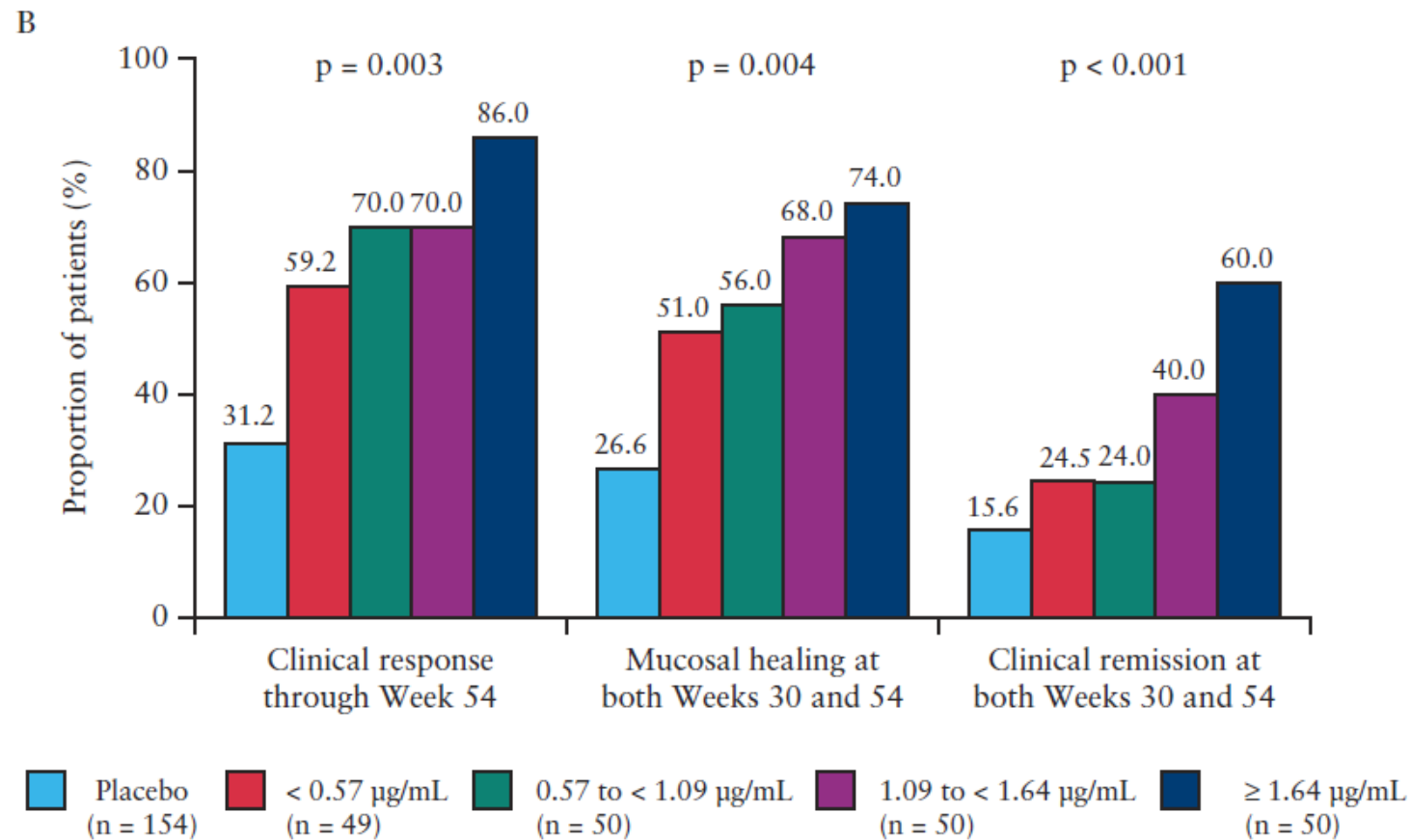


Golimumab: χρόνος ημίσειας ζωής 14 ημέρες; Η φαρμακοκινητική του (affinity ,potency) επιτρέπει την χορήγηση κάθε 2 χρόνους ημίσειας ζωής (28 ημέρες)

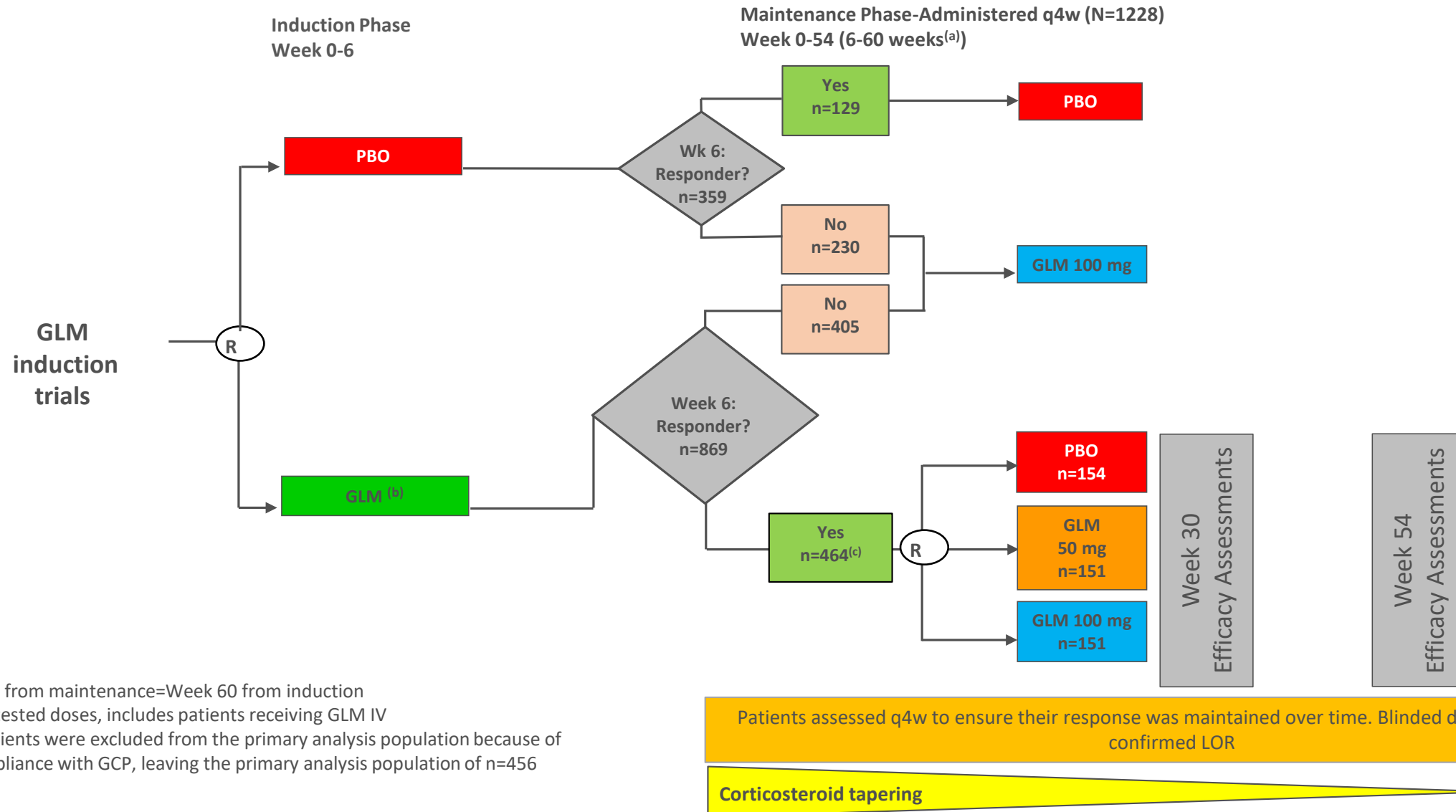
PURSUIT: Επίπεδα Φαρμάκου και Άμεση Αποτελεσματικότητα



PURSUIT: Επίπεδα Φαρμάκου και Μακροπρόθεσμη Αποτελεσματικότητα



Το Golimumab στην Μέτρια-Σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα Πρόγραμμα Μελετών PURSUIT

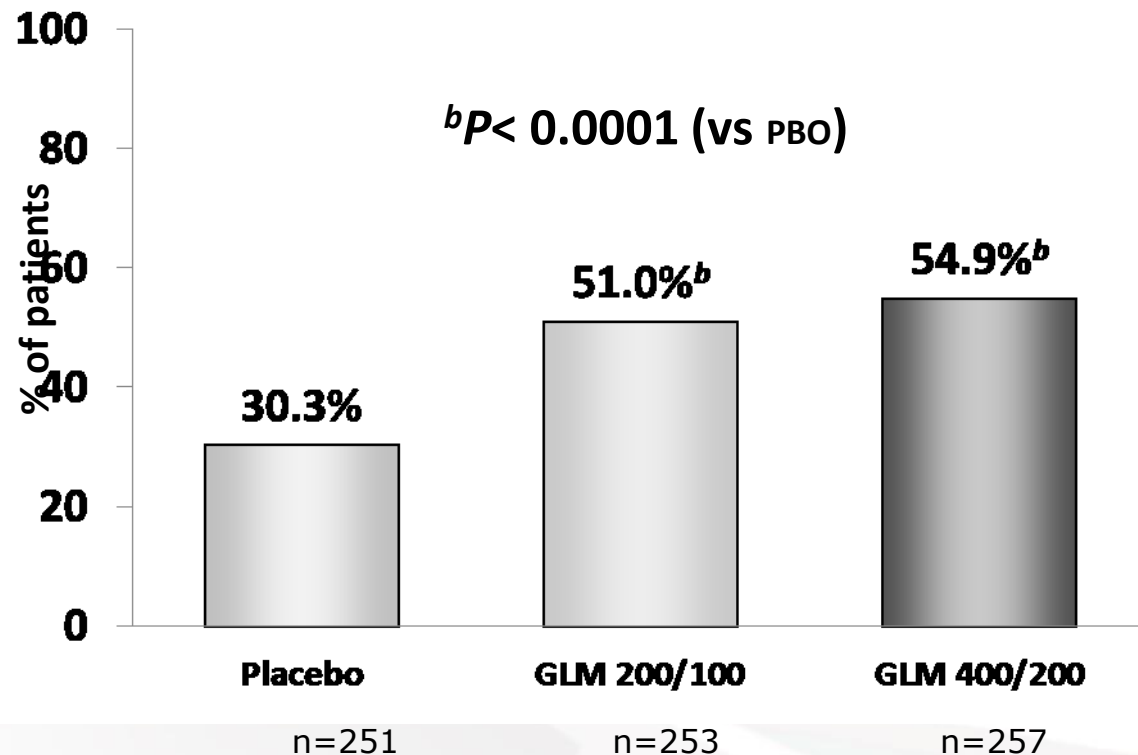


- a. Week 54 from maintenance=Week 60 from induction
- b. Various tested doses, includes patients receiving GLM IV
- c. Eight patients were excluded from the primary analysis population because of noncompliance with GCP, leaving the primary analysis population of n=456

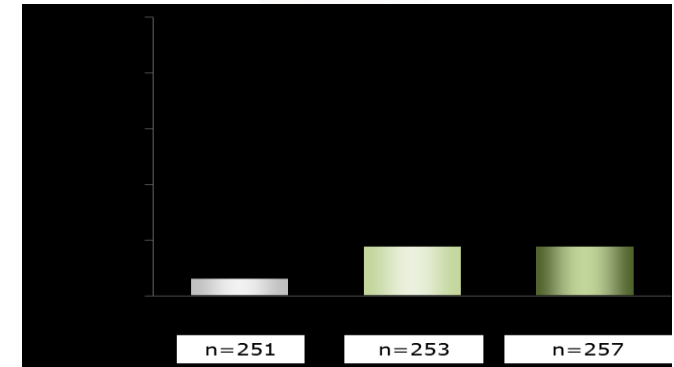
Το Golimumab στην Μέτρια-Σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα

Πρόγραμμα Μελετών PURSUIT: Induction

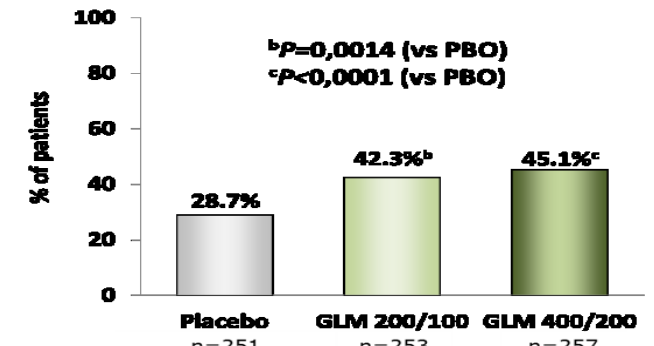
CLINICAL RESPONSE WEEK 6



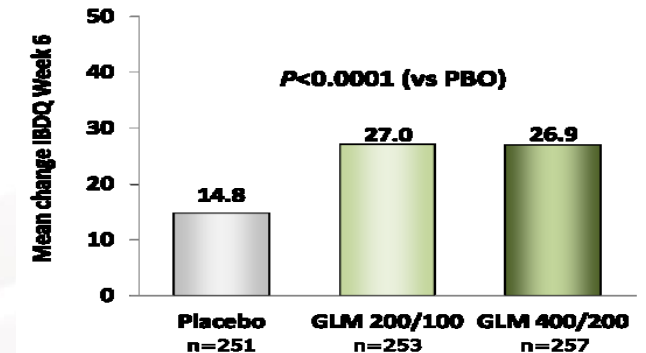
CLINICAL REMISSION



MUCOSAL HEALING

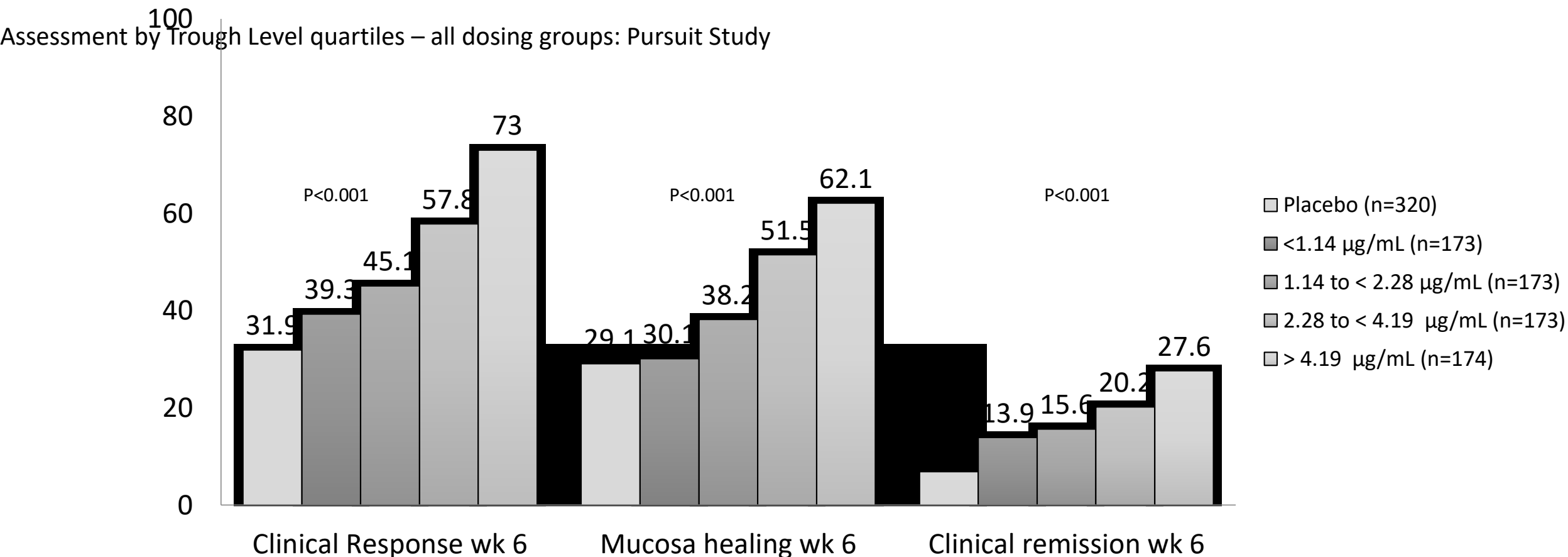


CHANGE IBDQ



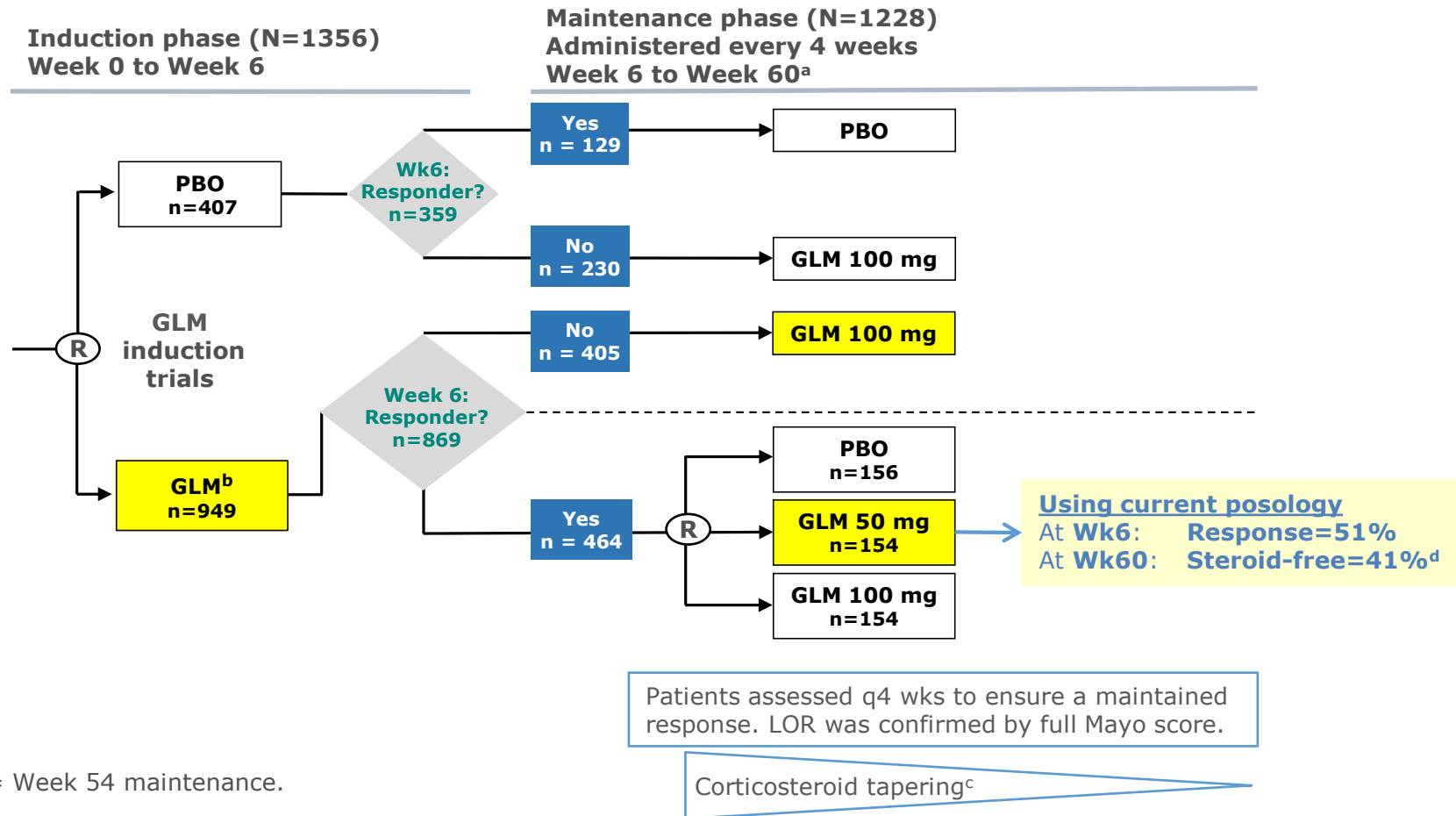
Το golimumab στην Μέτρια-Σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα

PURSUIT-SC: Induction: αποτελέσματα ανάλογα με επίπεδα φαρμάκου στον ορό



P values across SGC quartiles were obtained using a onesided Cochrane–Armitage trend test.

To golimumab στην Μέτρια-Σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα PURSUIT-Maintenance



^aWeek 60 from induction = Week 54 maintenance.

^bVarious tested doses.

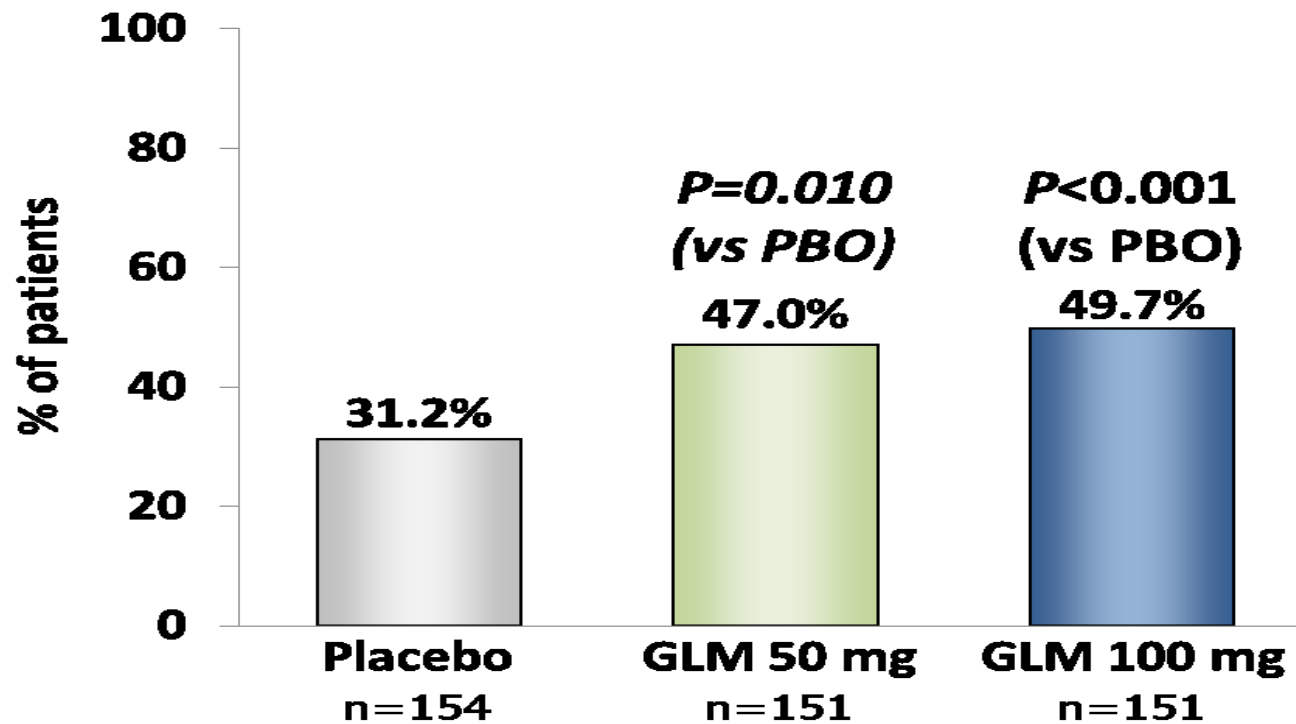
^cRequired by protocol for patients in response

^dNumber of corticosteroid-free patients at Wk60 among the patients on corticosteroids at Wk6

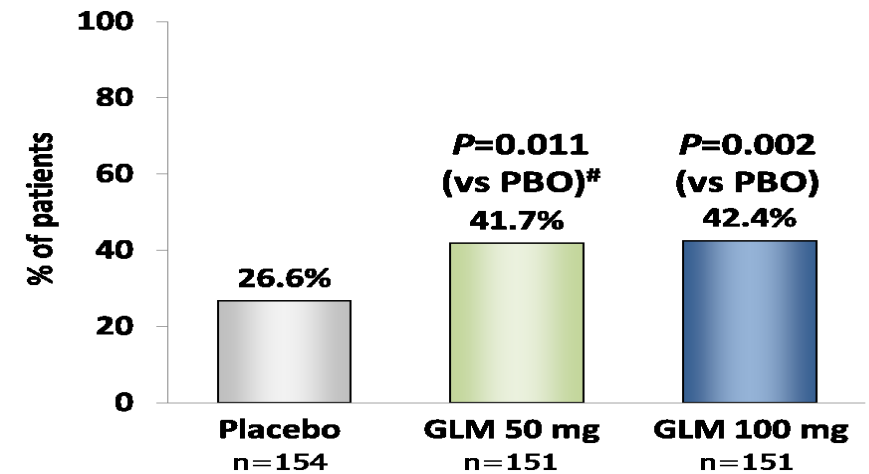
R = randomization, PBO = placebo, GLM = golimumab

Το golimumab στην Μέτρια-Σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα PURSUIT-Maintenance

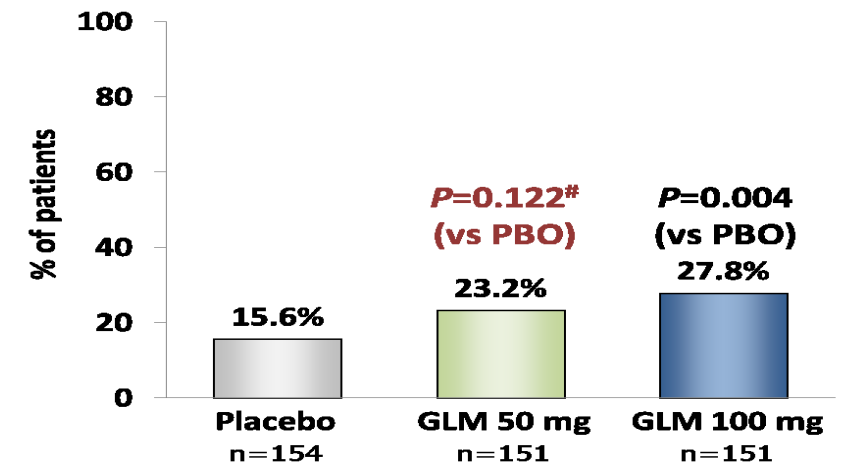
CONTINUOUS CLINICAL RESPONSE



Mucosal healing weeks 30 and 54



Clinical Remission weeks 30 and 54



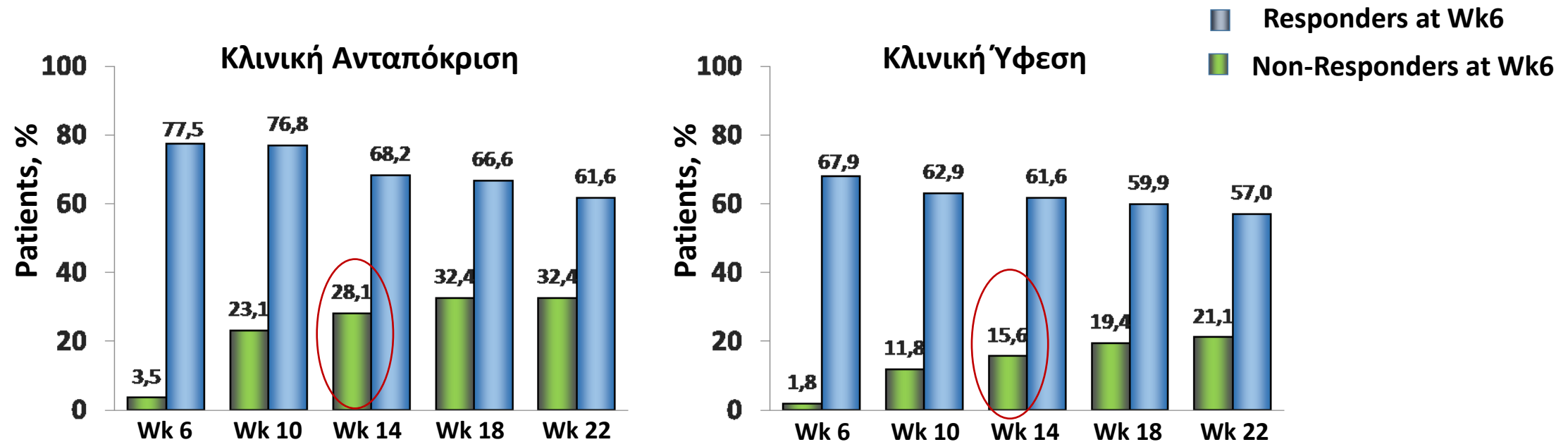
Δοσολογία Συντήρησης του golimumab στην Μέτρια-Σοβαρή Ελκώδη Κολίτιδα.

Αποτελεσματικότητα ανάλογα με τύπο θεραπείας και σωματικό βάρος

Outcome, n (%)	Body Weight <80kg			Body Weight ≥80kg		
	PBO n=105	GLM 50mg n=108	GLM 100mg n=100	PBO n=49	GLM 50mg n=43	GLM 100mg n=51
Clinical response through wk 54	31 (29.5)	53 (49.1) ^b	49 (49.0) ^a	17 (34.7)	18 (41.9) ^d	26 (51.0) ^c
Clinical remission at wk 30 and 54	15 (14.3)	28 (25.9) ^c	29 (29.0) ^a	9 (18.4)	7 (16.3) ^d	13 (25.5) ^d
Mucosal healing at wk 30 and 54	27 (25.7)	47 (43.5) ^b	41 (41.0) ^a	14 (28.6)	16 (37.2) ^d	23 (45.1) ^d

CONCLUSION: In patients with UC with body weight ≥80kg, achievement of optimal efficacy outcomes, including sustained remission, with GLM treatment was more likely with a 100mg maintenance dose than a 50mg dose.

Για πόσο καιρό πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία με golimumab σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική φάση θεραπείας (induction);



Συμπέρασμα: Από τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική φάση θεραπείας (initial GLM induction), 15.5% πετυχαίνει τελικά κλινική ύφεση και 28.1% ανταπόκριση μέχρι την εβδομάδα 14 (Partial Mayo Score). Συνέχιση της θεραπείας όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση μέχρι και την εβδομάδα 12-14 δεν έχει νόημα.

Post-hoc Ανάλυση PURSUIT: Κρίσιμα Σημεία

1. Η κάθαρση του golimumab επηρεάζεται από το σωματικό βάρος

- ✓ Ταχύτερη κάθαρση σε μεγαλύτερο σωματικό βάρος

2. Υπάρχουν ασθενείς με αργή ανταπόκριση:

- ✓ Ανταπόκριση την εβδομάδα 14 > εβδομάδα 6

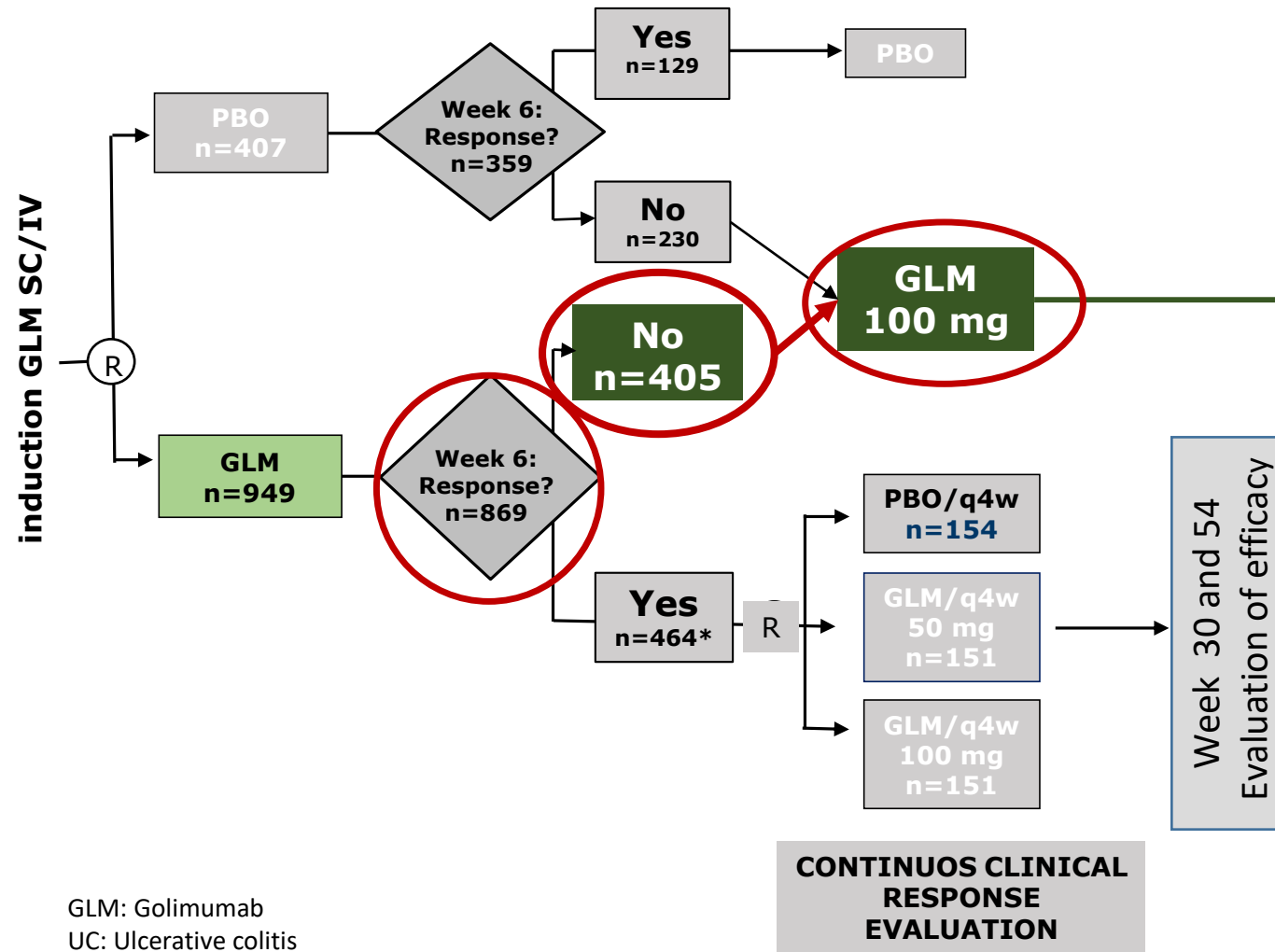
3. Πρώιμη και Αργή Ανταπόκριση:

- ✓ Παρόμοιο όφελος μακροπρόθεσμα

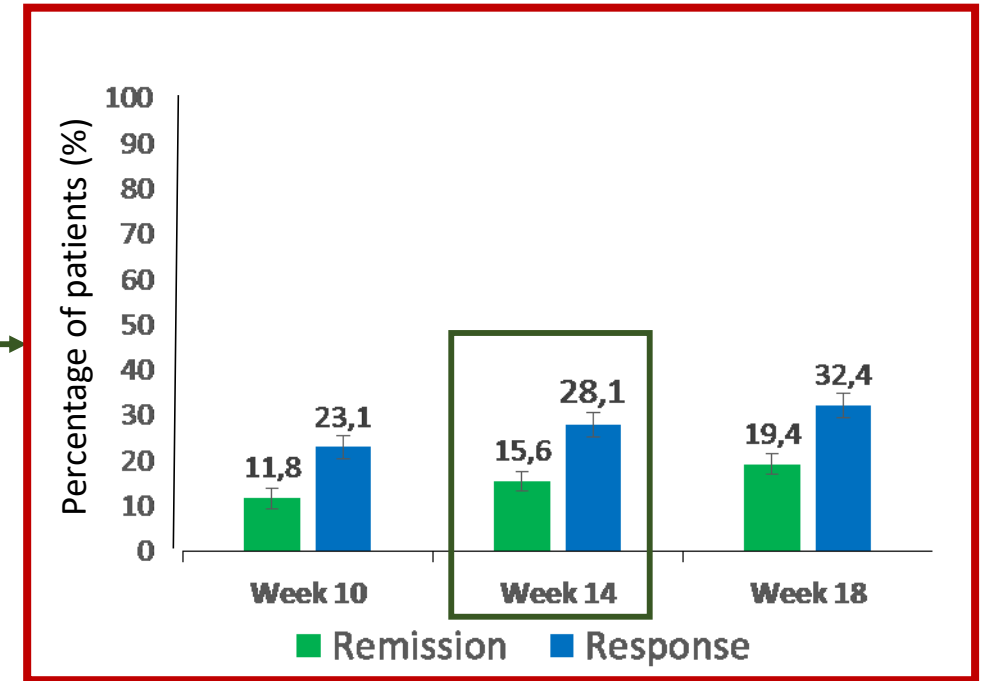
Δεν ανταποκρίνονται όλοι
οι ασθενείς με τον ίδιο
τρόπο!

Η έγκαιρη βελτιστοποίηση
προσαρμόζει την
δοσολογία του φαρμάκου
στις ανάγκες του ασθενή

Early Dose Optimization Principle: Sub-analysis from PURSUIT Trial



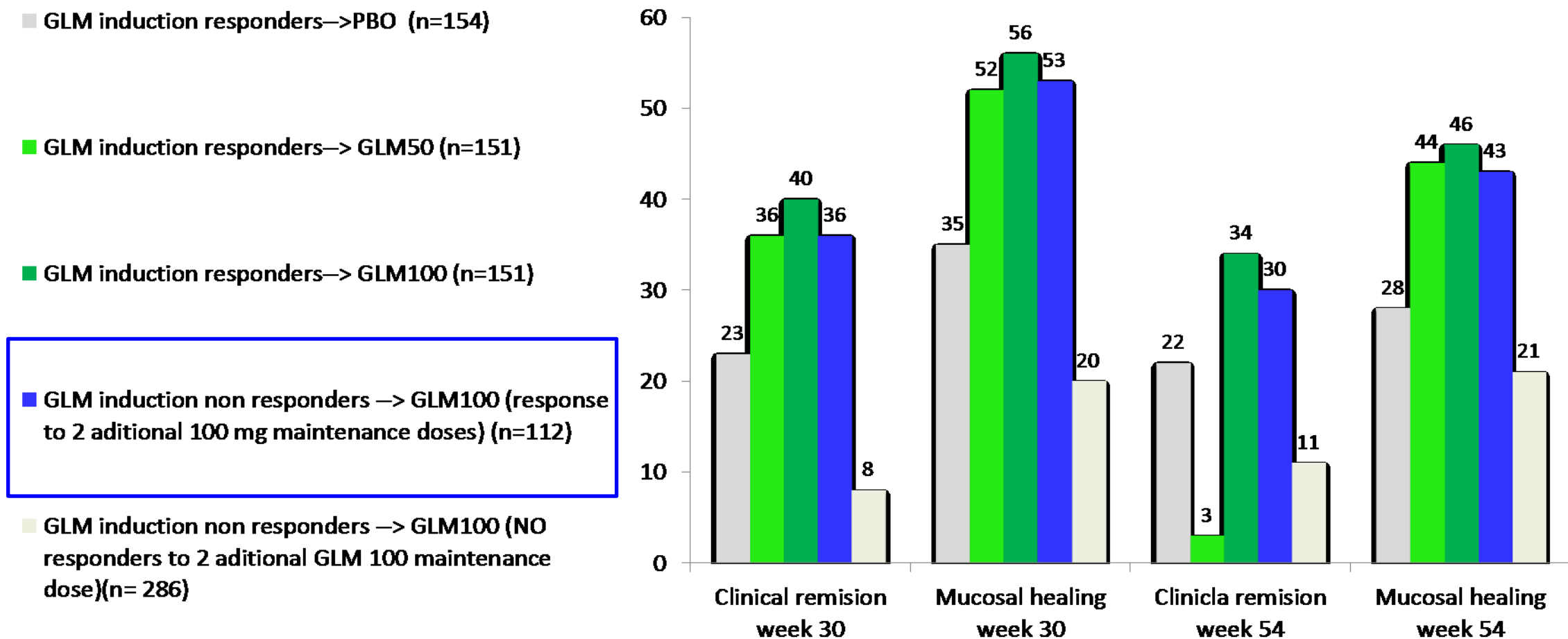
GLM: Golimumab
UC: Ulcerative colitis
PBO: Placebo



Late responders

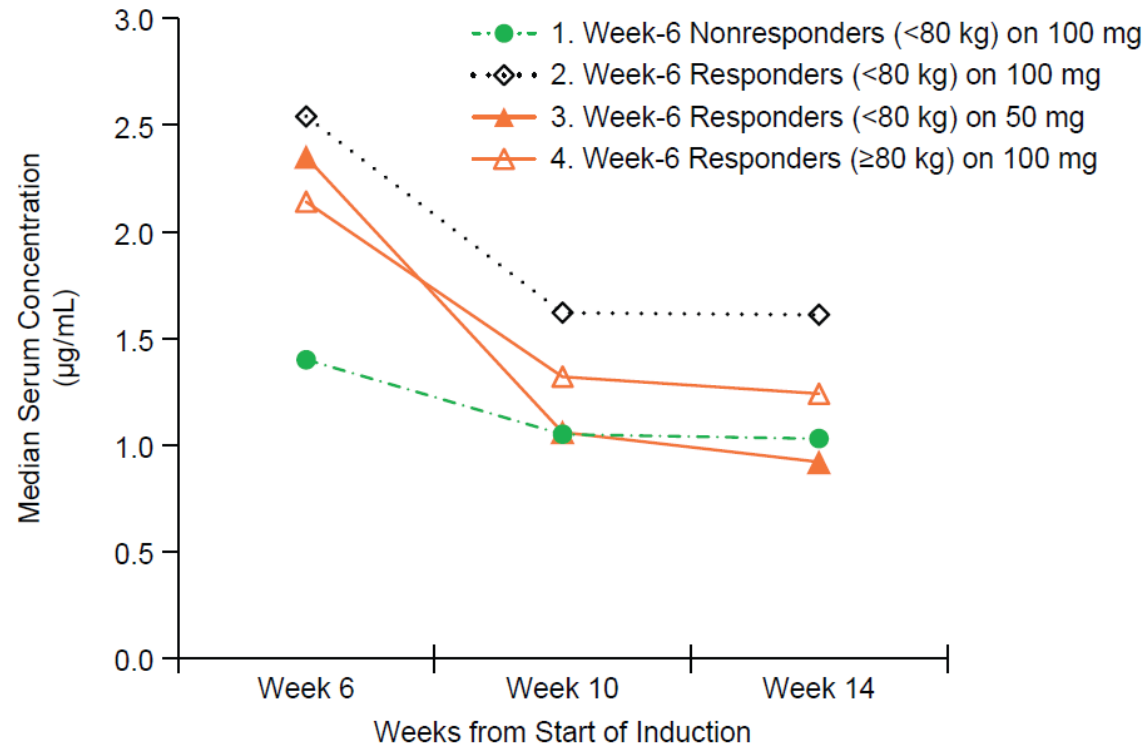
Τι συμβαίνει μακροπρόθεσμα στους Late Responders: Υποανάλυση PURSUIT

Remission and MH at week 30 and 54 in early and late responders to induction with golimumab



Η Πρώιμη Βελτιστοποίηση στην ΙΦΝΕ Θεραπεία : Υποανάλυση της PURSUIT

Serum GLM Concentrations (Median, $\mu\text{g/mL}$) at Week 6 (Post-induction), Week 10, and Week 14 (Steady State), by Responder Status, Body Weight, and Maintenance Dose; in Patients Who Received Active GLM Induction and Maintenance

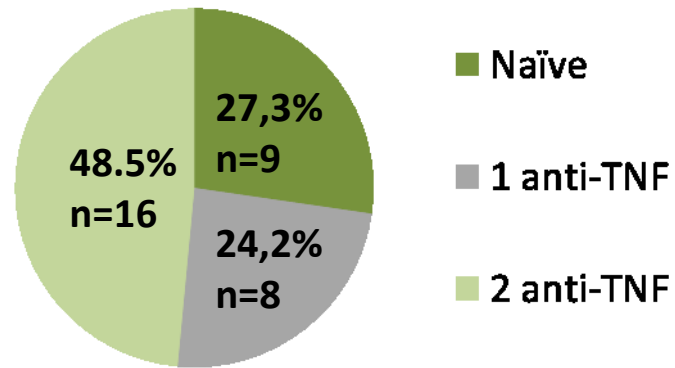


- Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδηλώνουν μεγαλύτερη κάθαρση στους Wk6-Nonresponders, σε σχέση με Wk6-Responders.
- Wk6-Nonresponders με ΣΒ <80 kg μπορεί να χρειαστούν 100 mg ως δόση συντήρησης για να επιτύχουν trough levels παρόμοια με τους Wk6-Responders που λαμβάνουν τις ήδη εγκεκριμένες δόσεις συντήρησης (50 mg για ΣΒ <80 kg/ 100 mg για ΣΒ ≥80 kg).

Πρώιμη Βελτιστοποίηση: Data from RWE in UC

- Πολυκεντρική Προοπτική Μελέτη

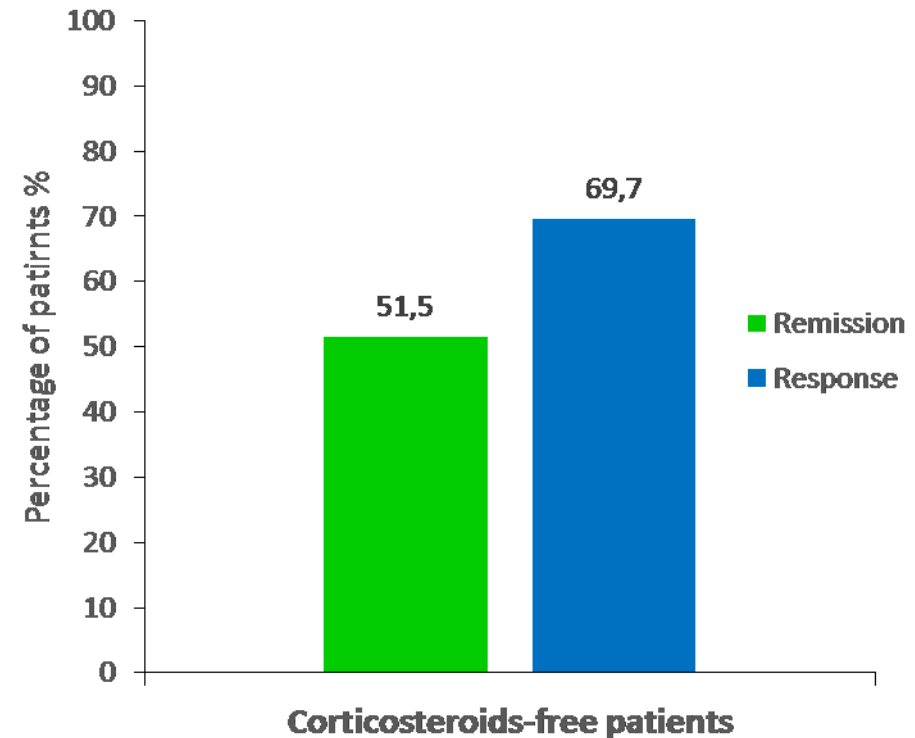
- 33 ασθενείς:



- Follow-up: 14 Εβδομάδες:
 - Ύφεση Χωρίς Στεροειδή
 - Ανταπόκριση Χωρίς Στεροειδή
- 9 ασθενείς (27.3%) χρειάστηκαν βελτιστοποίηση δόσης πριν την Εβδομάδα 14: 7/9 (77.7%) σε ύφεση την Εβδομάδα 14

Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: Observational multicenter study

Marta Maia Bosca-Watts, Xavier Cortes, Marisa Iborra, Jose Maria Huguet, Laura Sempere, Gloria Garcia, Rafa Gil, MariFe Garcia, Marga Muñoz, Pedro Almela, Nuria Maroto, Jose Maria Paredes



Golimumab: Έκθεση σε Φάρμακο και Ανταπόκριση: 'Real-Life' Μελέτη Παρατήρησης σε Ενεργό Ελκώδη Κολίτιδα

Σκοπός: χαμηλά επίπεδα ή/και αντισώματα και σχέση με αποτελεσματικότητα*.

Results:

- 10 (48%) ασθενείς μερική ανταπόκριση, 4 mucosal healing
- Βελτιστοποίηση Δόσης σε 100mg σε 5 από τους 18 ασθενείς:
-> 4 από τους 5 μερική ανταπόκριση W14.

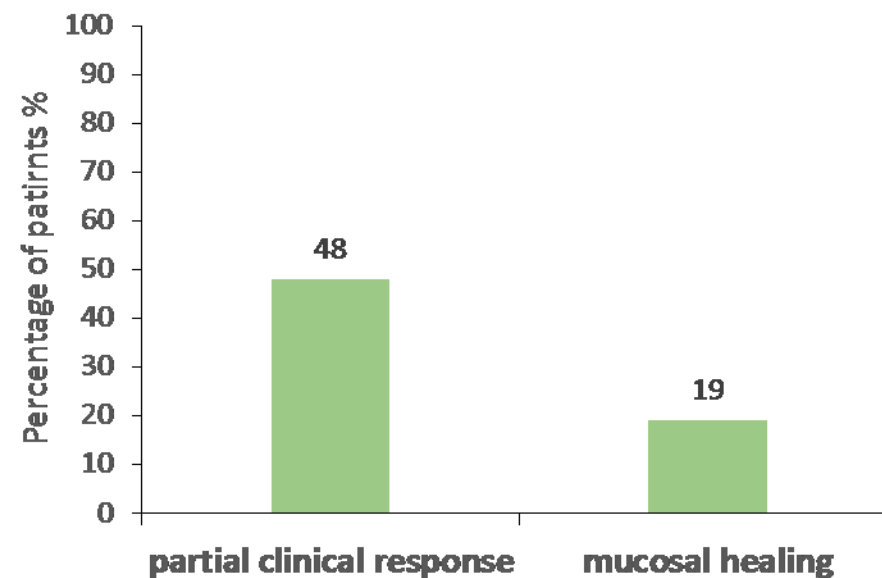
Non-responders :

- 5/11 non responders –χρειάστηκαν κολεκτομή
- Πιο σοβαρή κολίτιδα ($p = 0.048$)
- Baseline albumin σχετικά χαμηλότερες τιμές ($p = 0.082$)
- Baseline CRP σχετικά υψηλότερες (8.0 vs 4.7 mg/L; $p = 0.481$) σε σχέση με partial clinical responders
- Partial Clinical Responders vs Non responders
-10.0 [7.8–10.5] $\mu\text{g/ml}$ versus 7.4 [4.8–8.3] $\mu\text{g/ml}$ at Week 2 [$p = 0.035$]
- 5.1 [4.0–7.9] $\mu\text{g/ml}$ versus 2.1 [1.8–4.2] $\mu\text{g/ml}$ at Week 6 [$p = 0.037$]
- 19% AGA αντισώματα (drug tolerant assay)
 - 7 /11 [64%] anti-TNF naïve ασθενείς ανταποκρίθηκαν στο Golimumab vs 3 /10 anti-TNF failure ασθενείς [30%].

Original Article

Variability in Golimumab Exposure: A 'Real-Life' Observational Study in Active Ulcerative Colitis

Iris Detrez,^a Erwin Dreesen,^a Thomas Van Stappen,^a Annick de Vries,^b Els Brouwers,^a Gert Van Assche,^c Séverine Vermeire,^c Marc Ferrante,^{ct} Ann Gils^{at}



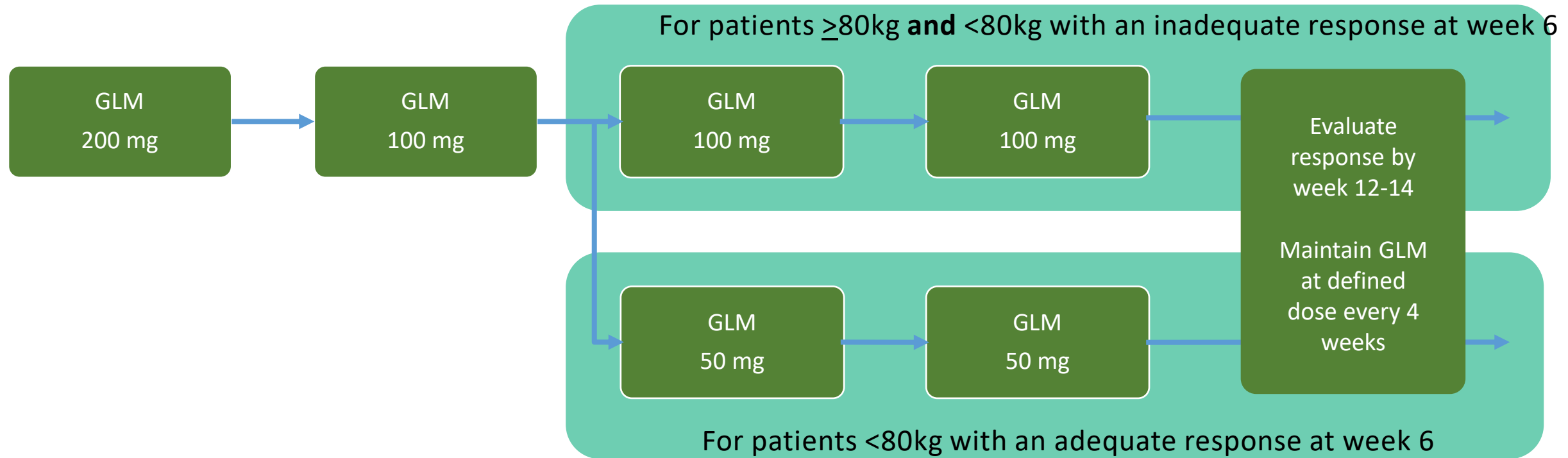
*48% των ασθενών είχαν ήδη εκτεθεί σε anti-TNF (IFX ή/και ADA)

Έγκαιρη Βελτιστοποίηση με Golimumab στην Ελκώδη Κολίτιδα

1. Όψιμη Ανταπόκριση στο 1/3 των ασθενών που θα ξεκινήσουν το golimumab
2. Πρώιμη και Όψιμη Ανταπόκριση στο golimumab παρόμοιο κλινικό και ενδοσκοπικό όφελος μακροπρόθεσμα
3. Χωρίς Ανταπόκριση την Εβδομάδα 6:
 - ✓ Δεν επανατυχατοποιήθηκαν στην PURSUIT-M
 - ✓ Όλοι έλαβαν 100mg q4wk συντήρηση
 - ✓ Χωρίς δεδομένα από placebo/50mg
4. Σημαντική σχέση έκθεσης-αποτελεσματικότητας με το golimumab στις μελέτες PURSUIT-I and PURSUIT-M
5. Υπόθεση: Όψιμη Ανταπόκριση πιθανά οφείλεται σε ανεπαρκή έκθεση την εβδομάδα 0-6
 - ✓ **Late responders are not primary non-responders!**

Label with Early Dose Optimization

“Early Dose Optimization to achieve the full benefit of golimumab treatment for patients with UC.”



- Specifically, the proposed update provides the option for a **100 mg** maintenance dose for patients weighing **<80 kg** who **at Week 6** of treatment are identified as having an **inadequate response**

Golimumab Μέλλον

- Έγκαιρη βελτιστοποίηση (π.χ. GOAL-ARC)
 - ανάλογα με επίπεδα φαρμάκου
 - ανάλογα με τιμές καλπροτεκτίνης
- Θεραπείες συνδυασμού με ανοσοκατασταλτικά
- Συγκριτικές μελέτες με άλλες Βιολογικές Θεραπείες (αποτελεσματικότητα **και** κόστος)
- Ασφάλεια (σε μεγαλύτερες δόσεις)
- Πιο πολύ REAL LIFE
- Πιο πολύ Κλινική εμπειρία!

Ασθενής 2

- Δημήτρης, 32 ετών, απασχόληση στον τουρισμό (νησί) την θερινή περίοδο, έγγαμος με παιδιά
- Μη καπνιστής. Συχνά παραπονείται για χαμηλή οσφυαλγία. Σωματικό βάρος 80 Kg
- Πανκολίτιδα από την αρχική διάγνωση, Κορτικοεξάρτηση (3 ώσεις με στεροειδή σε 3 έτη)
- Σε συντήρηση με high dose-ASAS
- Δοκιμάστηκε AZA που διεκόπη λόγω παγκρεατίτιδας
- Τον 5/2018 προσέρχεται για συμβουλευτική εξέταση:
 - χωρίς σχηματισμένες κενώσεις, συχνές «μικροεξάρσεις» με διάρροιες και αίμα, κόπωση
 - χωρίς παθολογικές τιμές CRP, T.K.E.
 - κατάθλιψη, συχνές απουσίες από την εργασία, μεγάλοι διαιτητικοί/κοινωνικοί περιορισμοί
 - Partial Mayo Score 6
 - υποβάλλεται σε ενδοσκοπικό έλεγχο

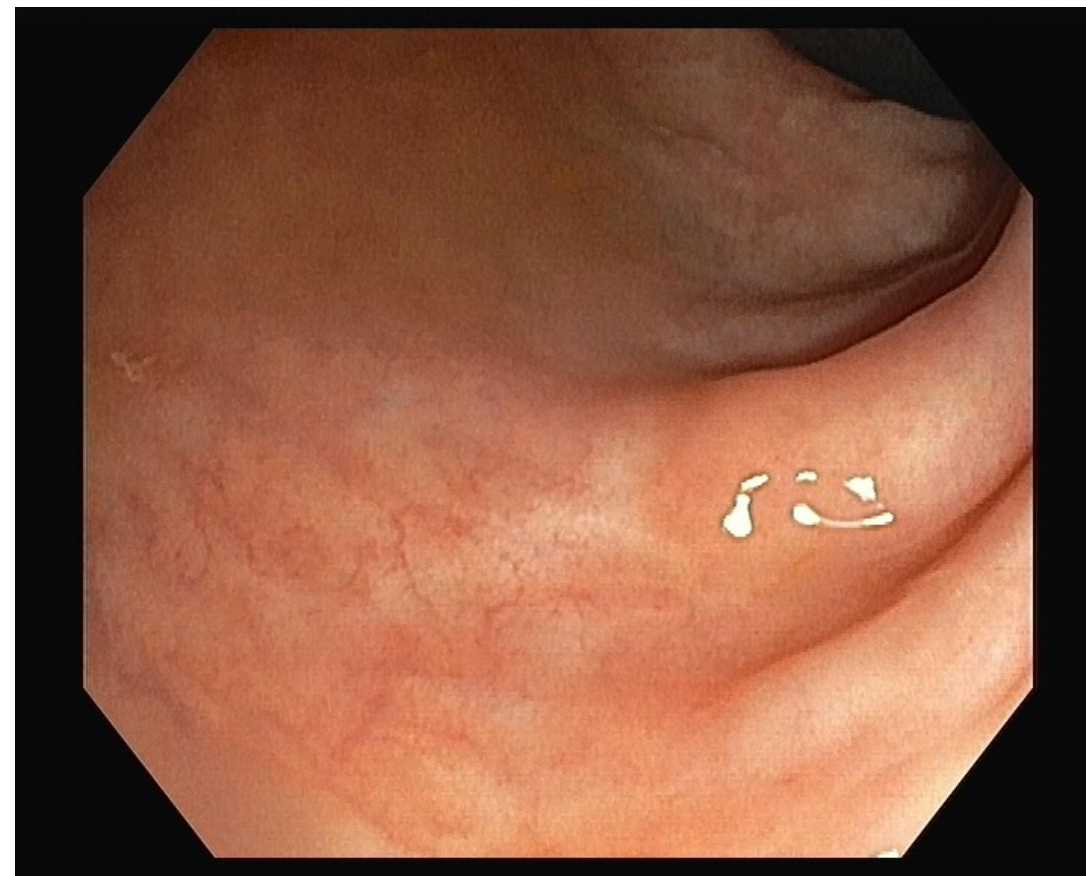
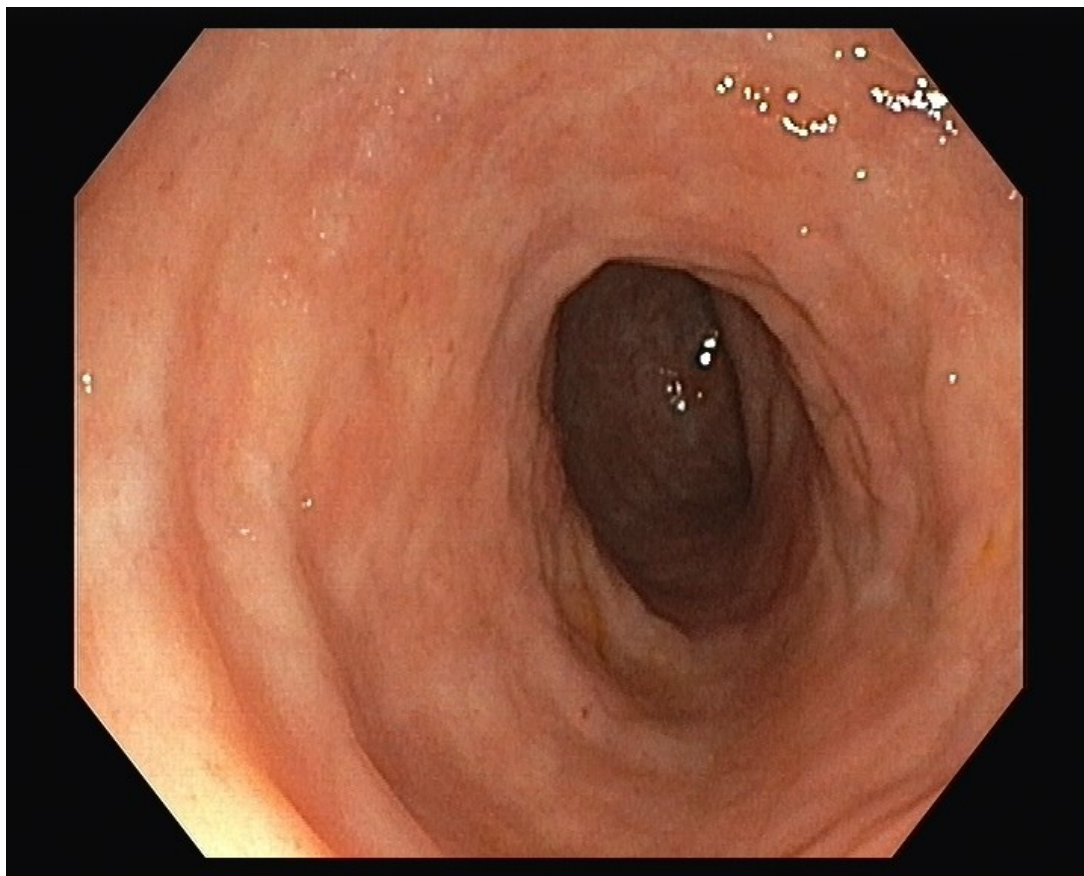
Ασθενής 2-Ενδοσκόπηση Endoscopic Mayo Sub-score 2-3



Ασθενής 2-Συνέχεια

- Απόφαση για προσθήκη **golimumab** (200/100) στην αγωγή του
- 6 μήνες μετά, συνολική επανεκτίμηση
 - Φυσιολογικές κενώσεις, χωρίς αίμα
 - Φυσιολογικοί εργαστηριακοί δείκτες (CRP, calpro,T.K.E.)
 - Υποβάλλεται σε ενδοσκόπηση επανεκτίμησης 6 μήνες

Ασθενής 2-Ενδοσκοπικός επανέλεγχος- Mucosal Healing



«Στρατηγική» Και ΙΦΝΕ

1. *«Είναι μεγάλο λάθος να περιμένεις να σου επιτεθούν»*

Ναπολέον

2. *«Δεν είχα αρκετές δυνάμεις για να αμυνθώ και γι' αυτό επιτέθηκα»*

Στρατηγός Λη

3. *«Όταν χρησιμοποιείς βία, είναι καλύτερο να χρησιμοποιείς 30% παραπάνω παρά 5% λιγότερο»*

Χένρυ Κίσιγκερ

4. *«Οι νικηφόροι πολεμιστές πρώτα νικούν και μετά πάνε σε πόλεμο, οι ηττημένοι πολεμιστές πρώτα πάνε σε πόλεμο και μετά προσπαθούν να νικήσουν»*

Σουν Τζού