

# TERAPIAS BIOLÓGICAS EN Reumatología

Dr. Pedro Miranda C.

Universidad de Chile

Hospital San Juan de Dios

- Que son las terapias biológicas
- Cual es la racionalidad de su uso
- Desarrollo en enfermedades auto inmunes (AR)
- Aspectos genéricos sobre eficacia y seguridad
- Que esperar del futuro

¿Qué son las terapias  
biológicas?

# Agente biológico

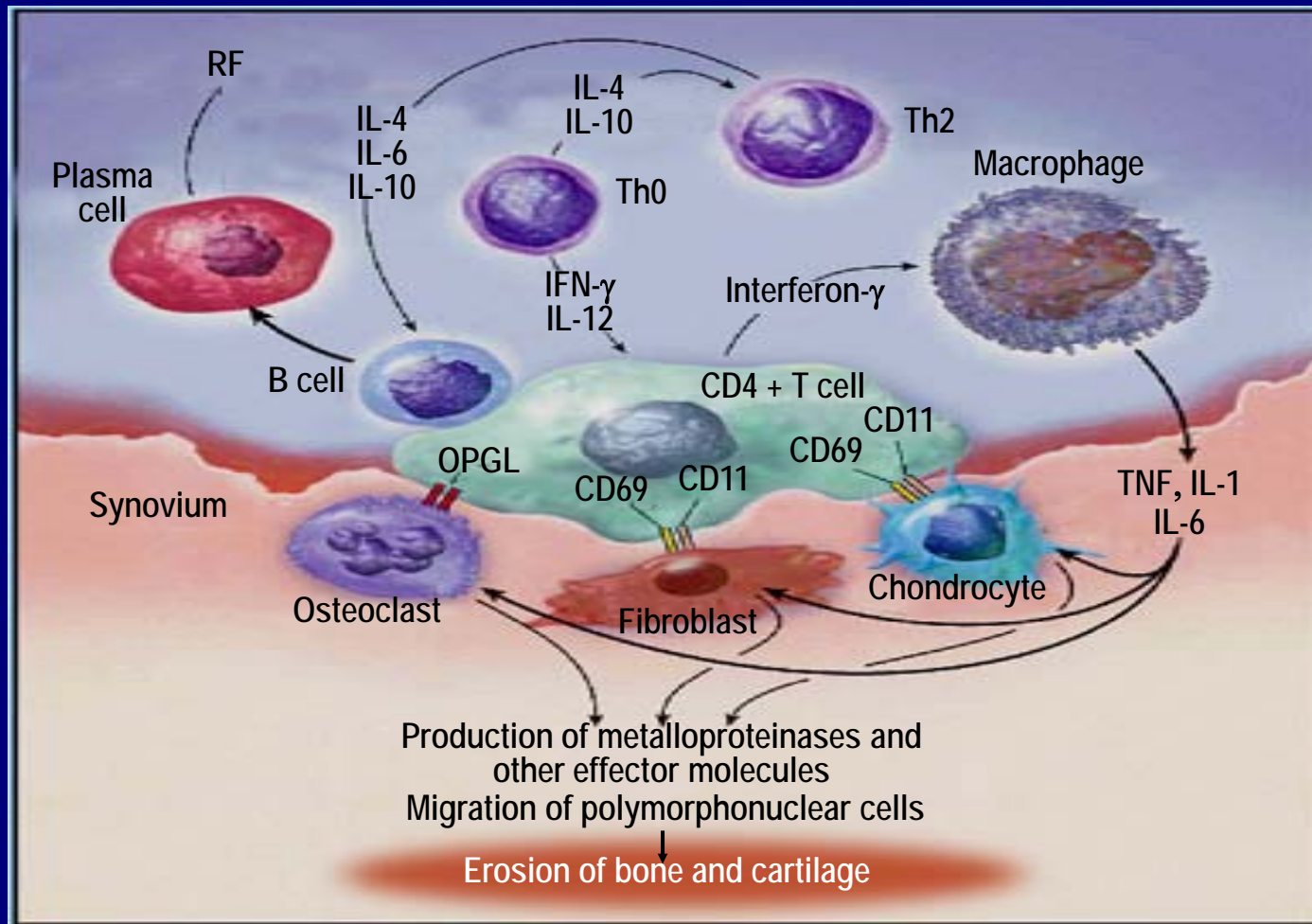
- FDA: “virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componente o derivado de la sangre, alérgeno, o producto análogo, ..... aplicable a la prevención, tratamiento, o curación de una enfermedad o condición en humanos.”
- Fármacos químicos:
  - estructura y características bien definidas
- Agentes biológicos:
  - derivan de material vivo (humano, animal o microorganismos),
  - estructura compleja y
  - usualmente no están completamente caracterizados.

# ¿Que es un biológico?

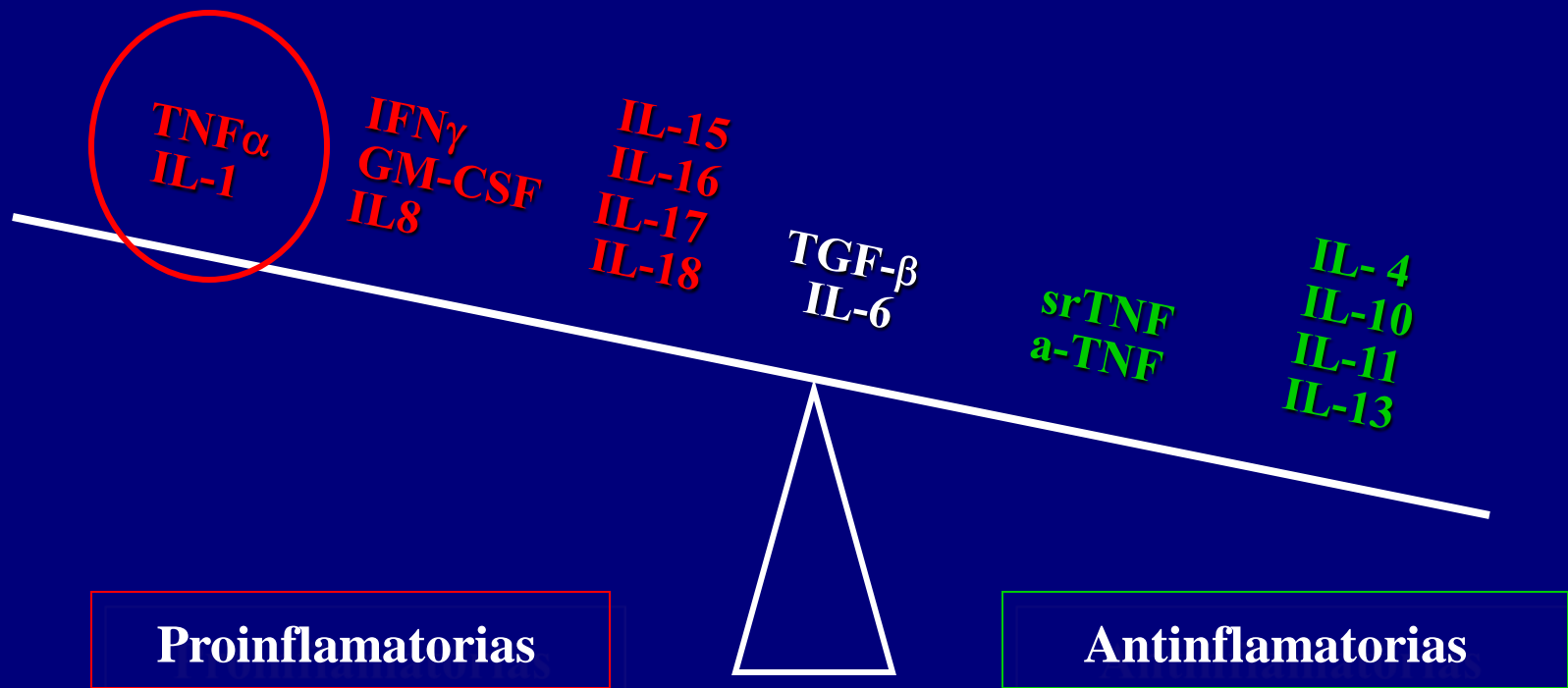
- **Proteínas** producidas por células vivas de origen animal o humano (o ambas)
- Incluyen:
  - **anticuerpos monoclonales**
  - **receptores solubles**
  - **antagonistas de receptores**
  - moléculas nuevas (ingeniería genética)
- Actúan en diferentes niveles de los mecanismos de acción del sistema inmune
- Efectos colaterales: diversos, de banales a mortales dependiendo de la acción específica que realizan.

# Racionalidad del uso de biológicos

# Inmunidad celular y mediadores solubles en RA



# Citoquinas y Respuesta Inmune





# Rol de las Citoquinas en enfermedades autoinmunes

- Proteínas de “comunicación”
- Esenciales a muchas respuestas biológicas normales, incluyendo función inmune
- Juegan múltiples roles en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes
- TNF- $\alpha$  e interleucinas son citoquinas claves en la patogenia y progresión

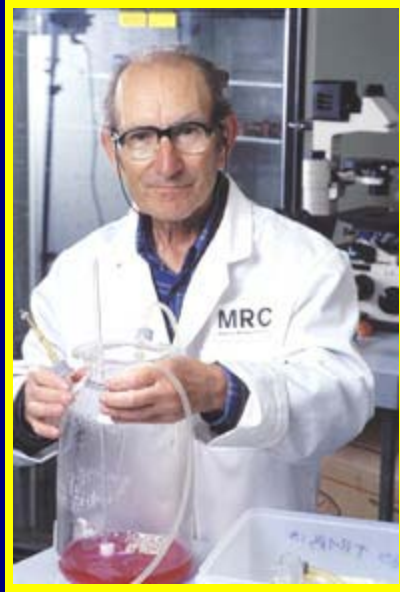
Feldmann M et al. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:397-440.

Gravallese EM, Goldring SR. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2143-2151.

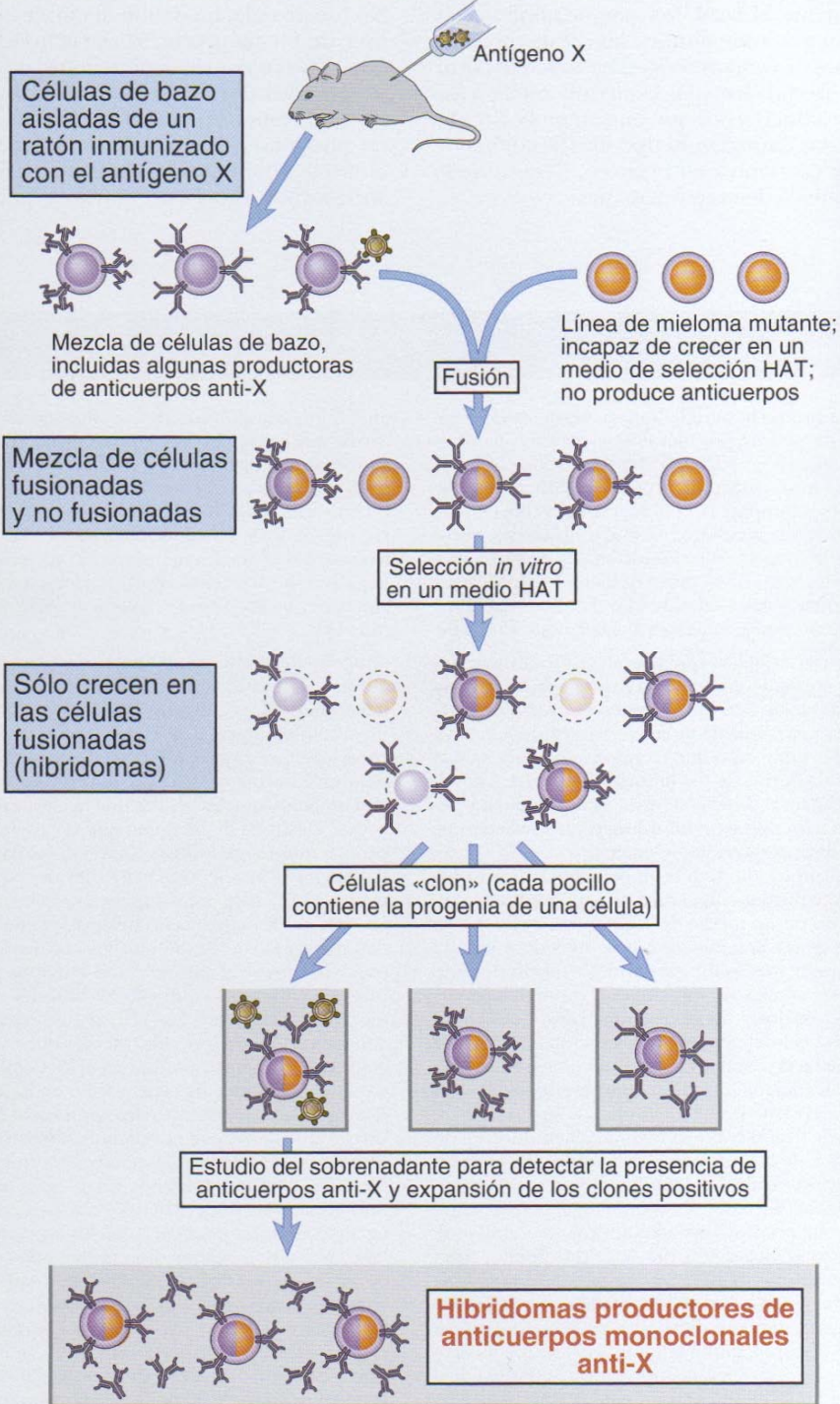
# Áreas de aplicación de terapias biológicas

- Trasplantes  
(órganos, médula ósea)
- Enfermedades infecciosas  
(virales, bacterianas y parasitarias)
- Cáncer
- Enfermedades autoinmunes

# Georges Köhler



Los investigadores **Georges Köhler**, **Cesar Milstein** y **Niels K. Jerne**, describieron la técnica para cultivo de hibridomas (linfocitos B con células plasmáticas de mieloma múltiple). Fusionando dos células, una programada para producir un anticuerpo específico pero que no se multiplica indefinidamente (linfocito) y otra inmortal con gran capacidad de crecimiento (célula de mieloma), se combina la información genética necesaria para la síntesis del anticuerpo deseado y una capacidad de síntesis proteica, permitiendo su multiplicación indefinida tanto in vitro como in vivo. Por esta aportación a la Ciencia Jerne, Köhler y Milstein recibieron el **premio Nobel** de Medicina en 1984.



# Anticuerpos monoclonales usados en la clínica

Anticuerpo monoclonal	Antígeno	Mecanismo de acción	Indicaciones
<b>Muromomab</b>	<b>CD3</b>	Inmunosupresor; anergia y <u>apoptosis</u> de linfocitos T tras su activación	Tratamiento del rechazo agudo en <u>trasplante</u>
<b>Abciximab</b>	GpIIb/IIIa	Inhibe la agregación <u>plaquetaria</u>	Antitrombótico en intervenciones coronarias y angioplásticas
<b>Edrecolomab</b>	EpCAM, ADCC, CDC	Inhibe receptores de <u>factores de crecimiento</u>	<u>Cáncer colorrectal</u>
<b>Rituximab</b>	CD20, ADCC, CDC	Produce apoptosis	<u>Linfoma no Hodgkin</u>
<b>Daclizumab</b>	CD25	Inhibe la activación de linfocitos T mediada por CD25	Prevención del rechazo agudo en <u>trasplante de riñón</u>
<b>Basiliximab</b>	CD25	Inhibe la activación de linfocitos T mediada por CD25	Prevención del rechazo agudo en trasplante de <u>riñón</u> .
<b>Trastuzumab</b>	ErbB2/neu	Inhibe la proliferación de células tumorales mediada por ErbB2 y ADCC	<u>Cáncer de mama metastásico</u>
<b>Palivizumab</b>	VSR proteína F	<u>Inmunoterapia</u> pasiva	Profilaxis enfermedad <u>virus sincicial respiratorio</u> en niños
<b>Infliximab</b>	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio de TNF-alfa	<u>Enfermedad de Crohn</u> , <u>Artritis reumatoide</u> , <u>Espondilitis anquilopoyética</u>
<b>Getuzumab</b>	CD33	Efecto citotóxico por daño al ADN y apoptosis	<u>Leucemia mieloide aguda</u>
<b>Alemtuzumab</b>	CD52	ADCC, CDC	Leucemia linfocítica crónica B
<b>Ibritumomab</b>	CD20	<u>Radioterapia</u> , ADCC, CDC, apoptosis	Linfoma no Hodgkin
<b>Adalimumab</b>	<u>TNF-alfa</u>	Inhibe el efecto proinflamatorio de TNF-alfa	<u>Enfermedad de Crohn</u> , <u>Artritis reumatoide</u> , <u>Espondilitis anquilopoyética</u>
<b>Tositumomab</b>	CD20	Radioterapia, ADCC, CDC, apoptosis	Linfoma no Hodgkin
<b>Omalizumab</b>	IgE	Disminuye los niveles de IgE en circulación, bloquea la unión a sus receptores	<u>Asma</u> de origen alérgico
<b>Efalizumab</b>	CD11a	Inhibe la adhesión de linfocitos T al <u>endotelio</u> y su activación	<u>Psoriasis</u>
<b>Cetuximab</b>	<u>EGFR</u>	Bloquea la unión de EGF a su <u>receptor</u> en las células tumorales y su proliferación ADCC, CDC	Cáncer colorrectal

# Glosario

- Proteínas **quimericas** = proteínas **de fusión** (**Ac Mc quimerico**)
  - unión de 2 o más genes que originalmente codificaban otras proteínas
  - combinación animal (ratón)/humano
- **Ac Mc humanizado**: Ac humano con pequeña parte animal que es la que se une al Ag

# Denominación de los biológicos

- "-cept" se refiere a la fusión de un receptor a la parte Fc de una IgG1 humana
- "-mab" indica un Anticuerpo monoclonal (mAb)
- "-ximab" indica un mAb quimérico
- "-zumab" indica un mAb humanizado
- "-mumab" indica mAb humano

# Estrategias terapéuticas biológicas

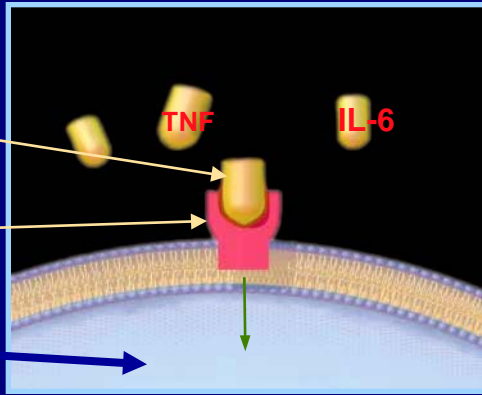
- Interferir con función de citoquinas
  - TNF alfa
  - interleucinas
- Depleción de linfocitos B
- Inhibir la “segunda señal” requerida para la activación de linfocitos T
- Interferir con moléculas de adhesión



# Inhibición de Citoquinas

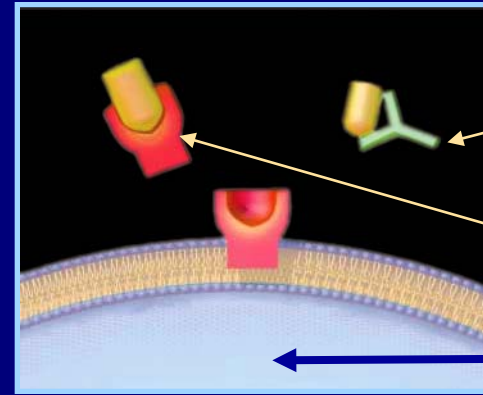
## Interacción Normal

Citoquina inflamatoria  
Receptor Citoquina  
Señal inflamatoria



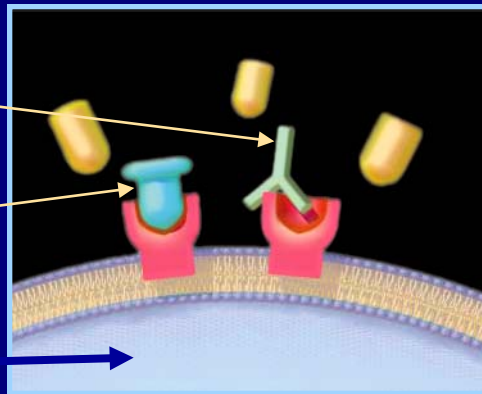
## Neutralización de citoquinas

Anticuerpo Monoclonal  
Receptor soluble  
No hay señal



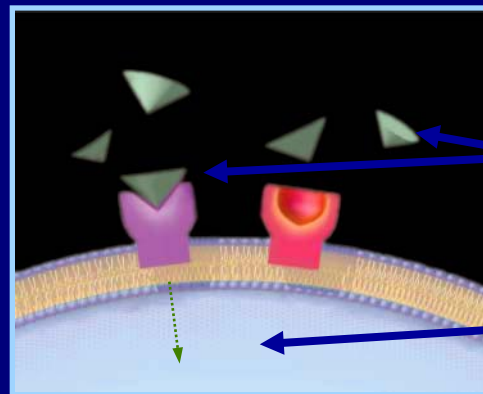
## Bloqueo de Receptor

Anticuerpo monoclonal  
Antagonista del receptor  
No hay señal

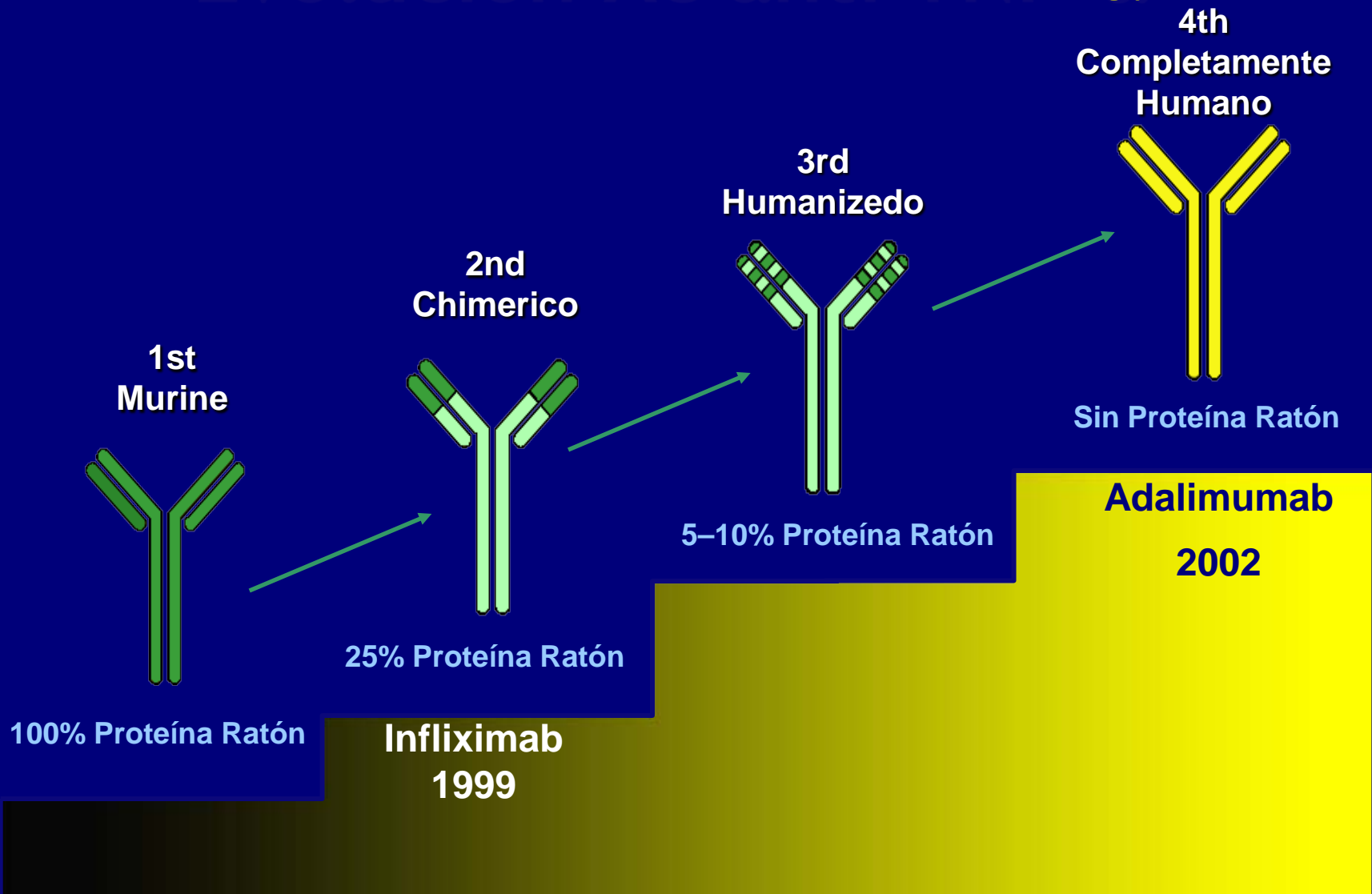


## Activación de vías anti-inflamatorias

Citoquina anti-inflamatoria  
Supresión de la citoquina inflamatoria



# Evolución Ac anti TNF- $\alpha$



# Inhibidores de TNF

- Tres agentes disponibles:

- **Entanercept (Enbrel)**

- Receptor soluble de TNF
- 50 mg/ sbc semanal

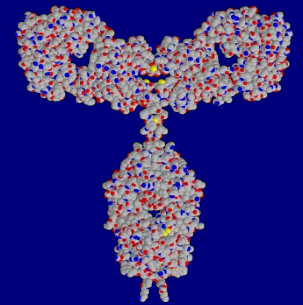
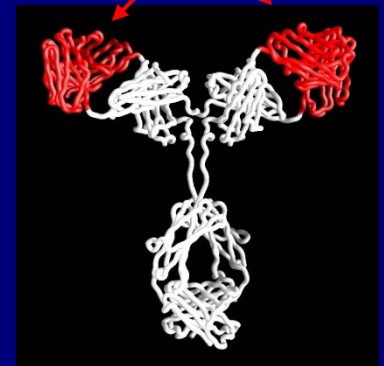
- **Infliximab (Remicade)**

- Ac quimérico raton/humano anti TNF
- 3-10 mg/kg EV sem 0, 2, 6, luego C/6-8 sem

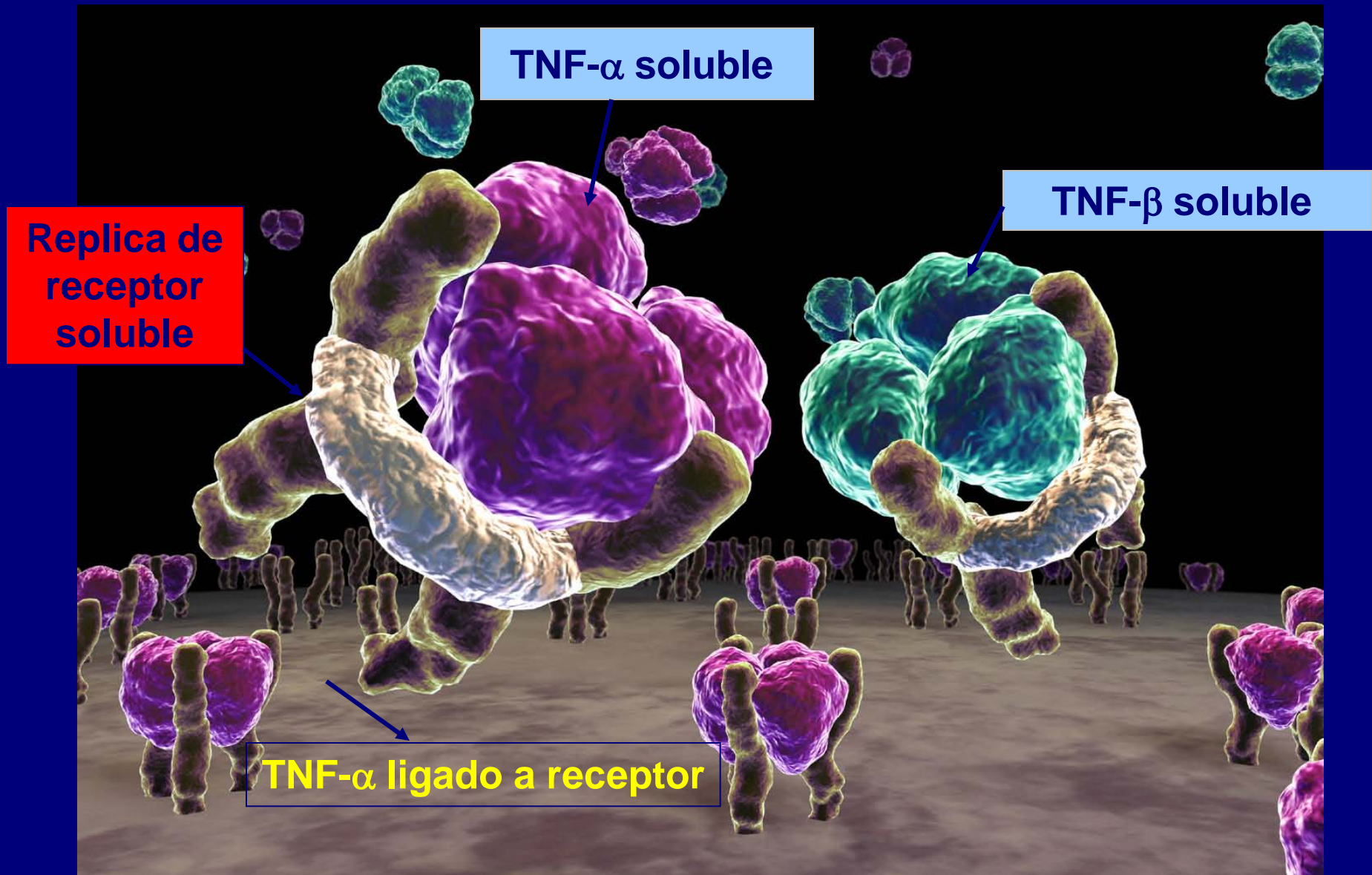
- **Adalimumab (Humira)**

- Ac completamente humano anti TNF
- sbc 40 mg cada 2 semanas o semanal

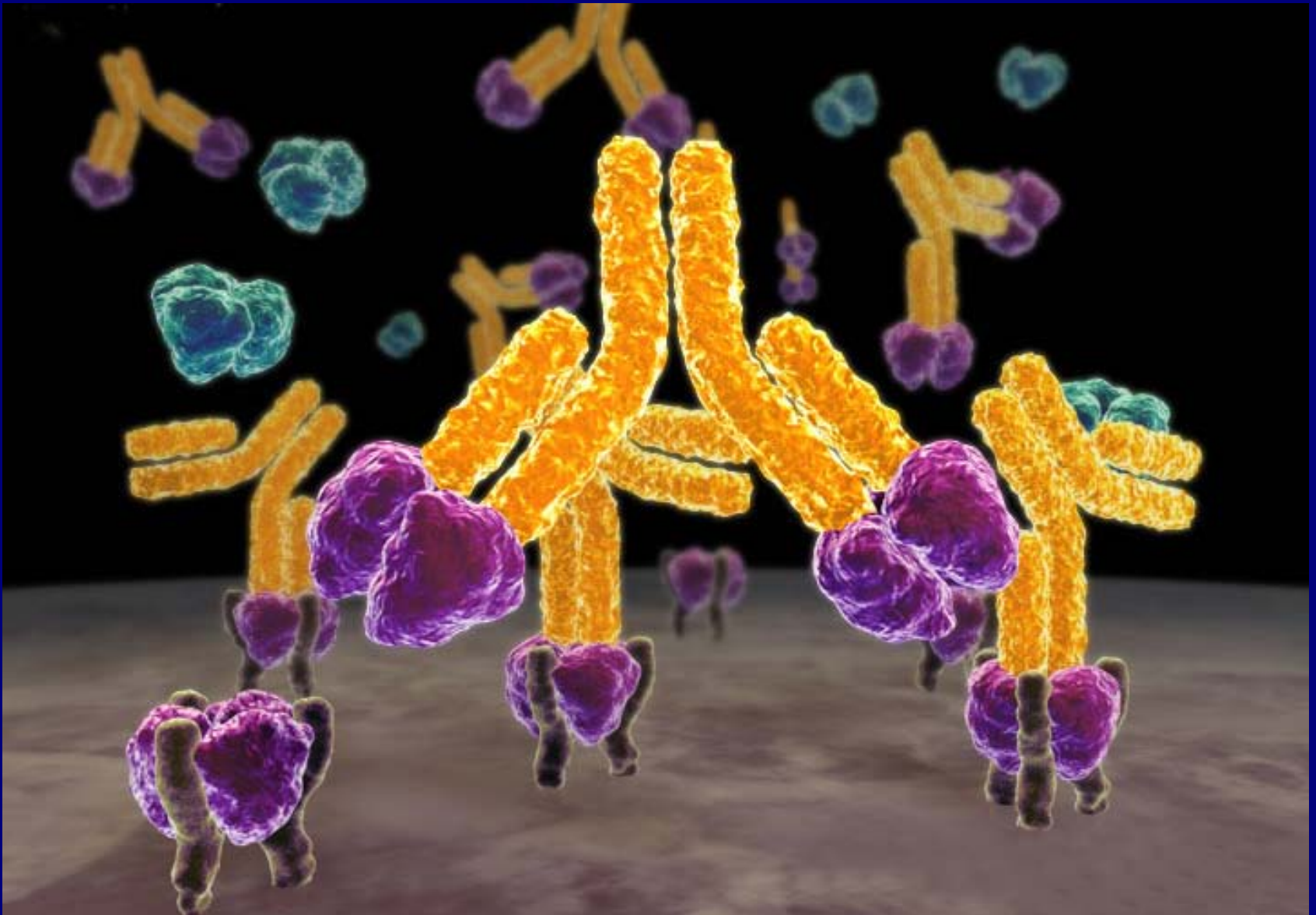
Ratón  
(sitio de unión para TNF $\alpha$ )



# Replica de Receptor soluble liga y neutraliza el TNF- $\alpha$ soluble y TNF- $\beta$ , pero no el TNF- $\alpha$ ligado a la membrana



Anticuerpos monoclonales ligan y neutralizan tanto el TNF- $\alpha$  soluble como el ligado a membrana

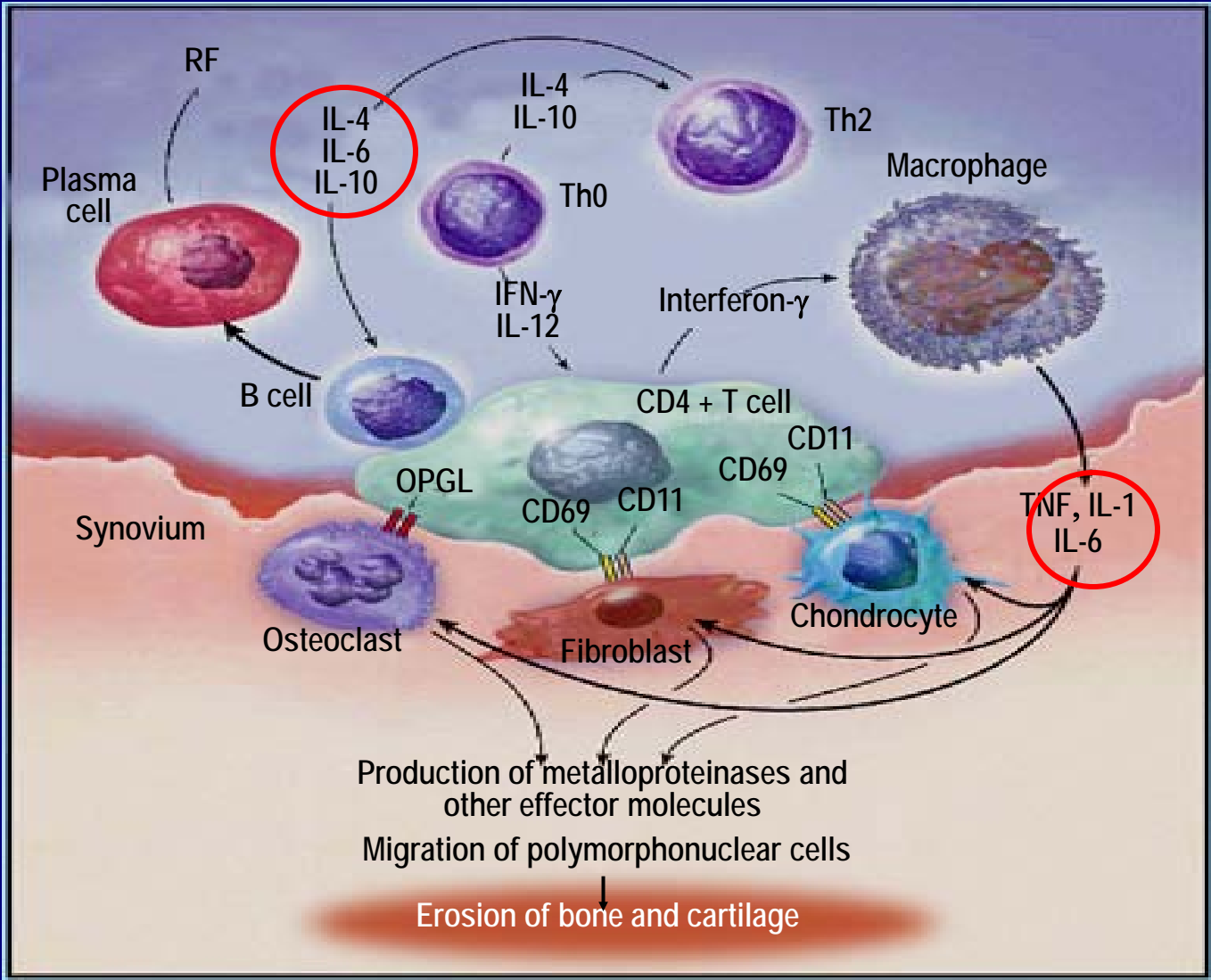


# Eficacia anti TNFs

- Los 3 anti-TNF tienen eficacia similar
- Un fármaco puede ser mas eficaz en un pcte. en particular
- Funcionan mejor con MTX
- $ACR\ 20 \simeq 70\%$ ,  $ACR\ 50 \simeq 40\%$ , y  $ACR\ 70 \simeq 20\%$
- Pueden perder eficacia en algunos pacientes con el tiempo

# Efectos adversos de los anti-TNF

- Reacciones alérgicas con las infusiones
- Infecciones
- Reactivación de TBC- **evaluación previa! (HIN)**
- Tumores? melanoma & cáncer de piel /otros?
- Inducción de Autoimmunidad
  - Ac contra medicamento (inflix/adalim)
  - Tipo LES
  - Vasculitis (leucocitoclastica)
- Exacerbación de ICC



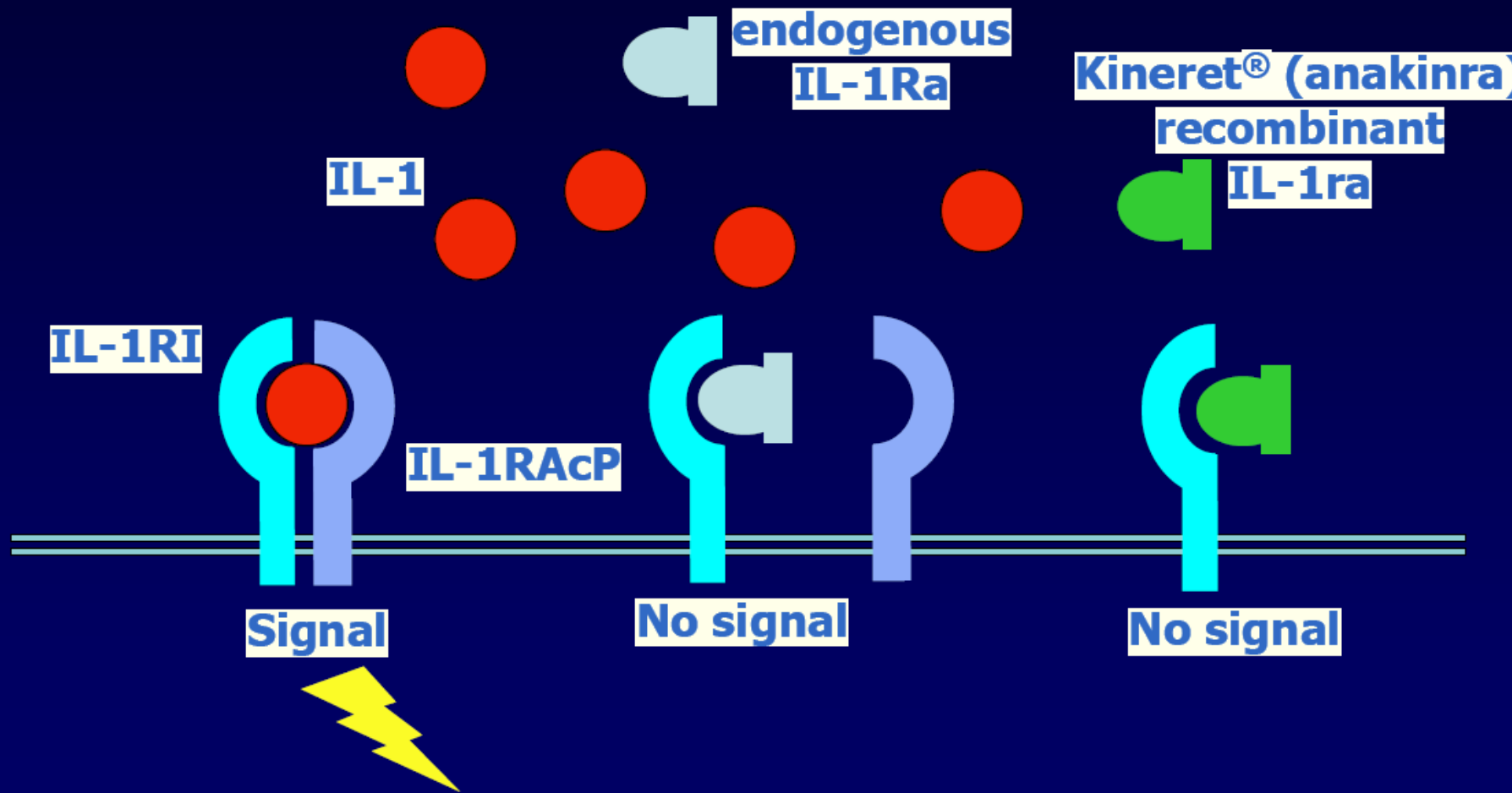


# Terapias anti IL1

- IL-1Ra:  
Antagonista receptor de IL-1  
Anakinra
- IL-1 trap: proteína de fusión con elementos de IL-1RI y IL-1RAcP unidos a fracción Fc de IgG (Regeneron)
- Ac anti IL-1beta (Novartis)  
Ac anti IL-1RI (Amgen)



# Anakinra: Antagonista del receptor de IL-1



IL-1RI = IL-1 receptor type I; IL-1Ra = IL-1 receptor antagonist  
IL-1RAcP = IL-1 receptor accessory protein



# IMMUNOLOGICAL

## IL-6: A MAJOR DRIVER OF AUTOIMMUNE RESPONSE<sup>1</sup>

Many different cytokines have the ability to trigger autoimmune response.<sup>2</sup> IL-6, an important cytokine with a wide range of biological activities,<sup>1</sup> is responsible for chronic inflammation associated with rheumatoid arthritis in the joints and throughout the body.<sup>3</sup>

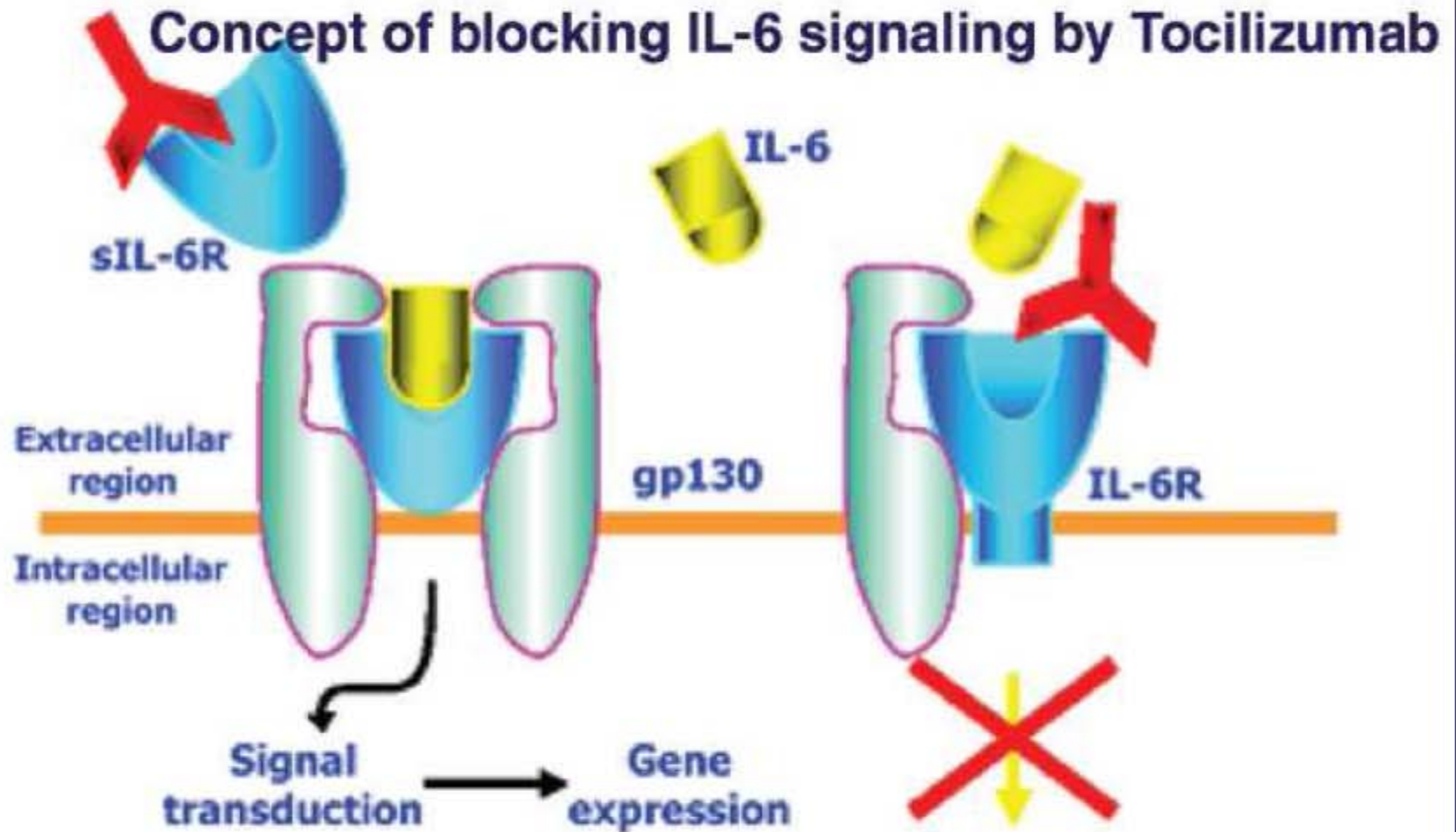
For more information please visit [www.RocheExchange.com](http://www.RocheExchange.com)

References: 1. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*. 2002;4(suppl 3):S233-S242.  
2. Mochan E, DiPosa L. Emerging agents for RA: can they have an impact? Available at: [www.arthritisrheumatism.com/article/8078](http://www.arthritisrheumatism.com/article/8078). Accessed Oct 4, 2007. 3. Jones SA, Richards PJ, Scheller J, Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res*. 2005;25:241-263.

Copyright © 2008 by Roche Laboratories Inc. All rights reserved.



# receptor de IL-6 (Actemra)

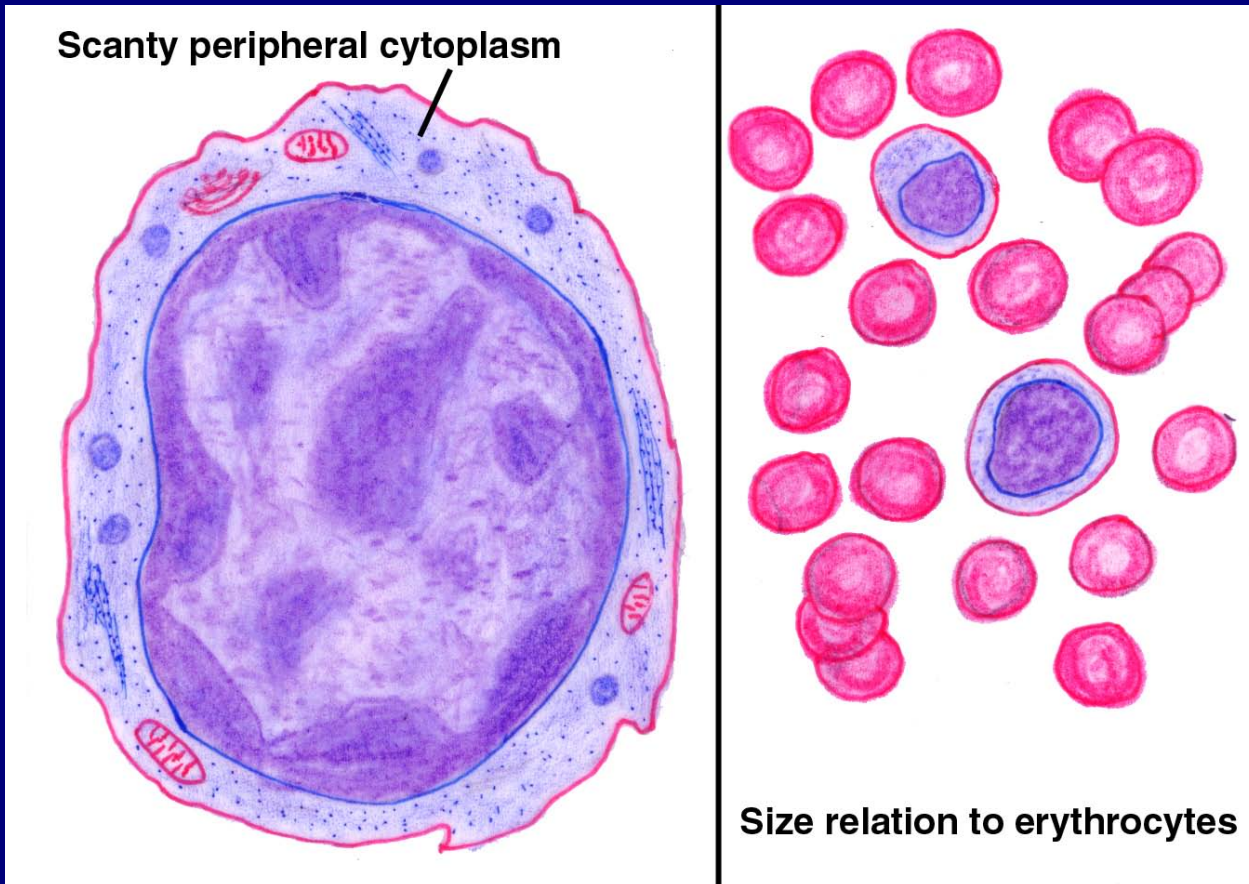


Blockade of IL-6 signals by anti-IL-6 receptor antibody (MRA, Tocilizumab).

# Otras opciones anti IL-6 en estudio

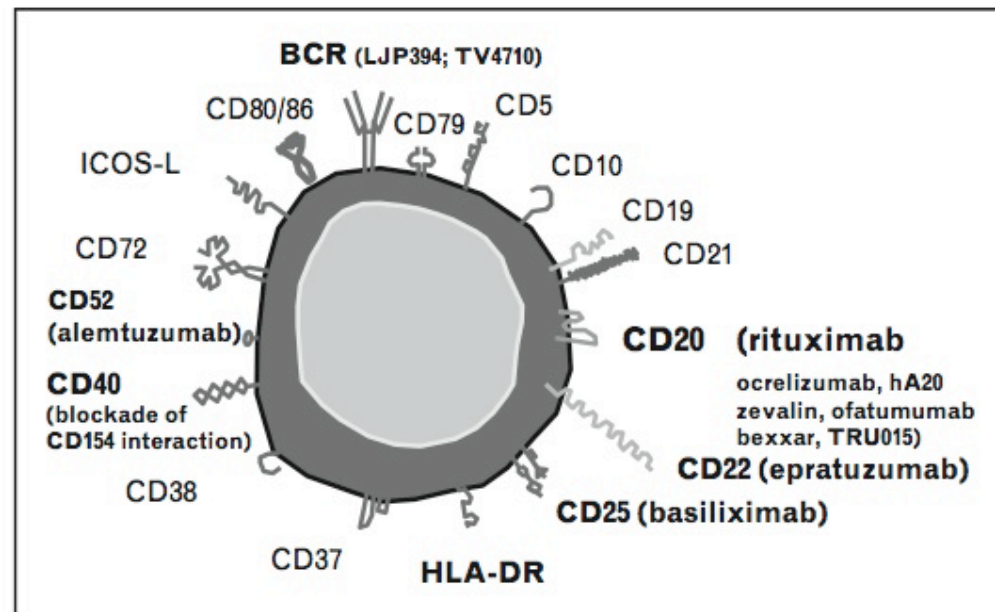
- Ac monoclonal anti IL-6
- Vacuna con IL-6 modificada
- Proteína de fusión anti co-receptor gp130
- Oligopeptido de 7 aminoácidos que inhibe interacción IL-6 con su receptor

# Linfocito B



# Posibles blancos Linfocitos B

**Figure 1 Direct B-cell targeting**



CD20 and other potential targets of anti-B cell therapy expressed on the cellular membrane and the respective investigational molecules.

# Terapia biológica dirigida a las células B

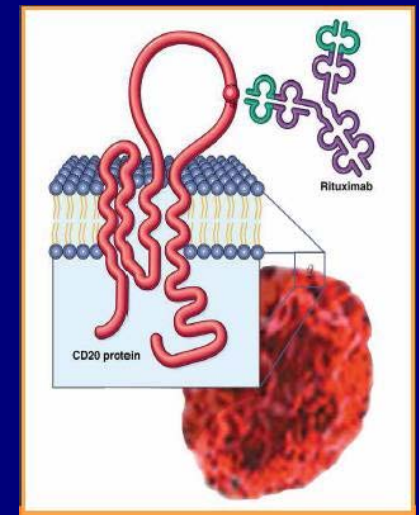
- Desarrollo inicial en el tratamiento de Linfomas no Hodgkin (Ac MC anti CD20, CD22 y CD19)
- Anti CD 52 alemtuzumab (esclerosis múltiple)
- Anti CD 20
  - rituximab (quimérico)
  - ocrelizumab (humanizado)
  - oftumumab (humano)
  - hA20 (humanizado)



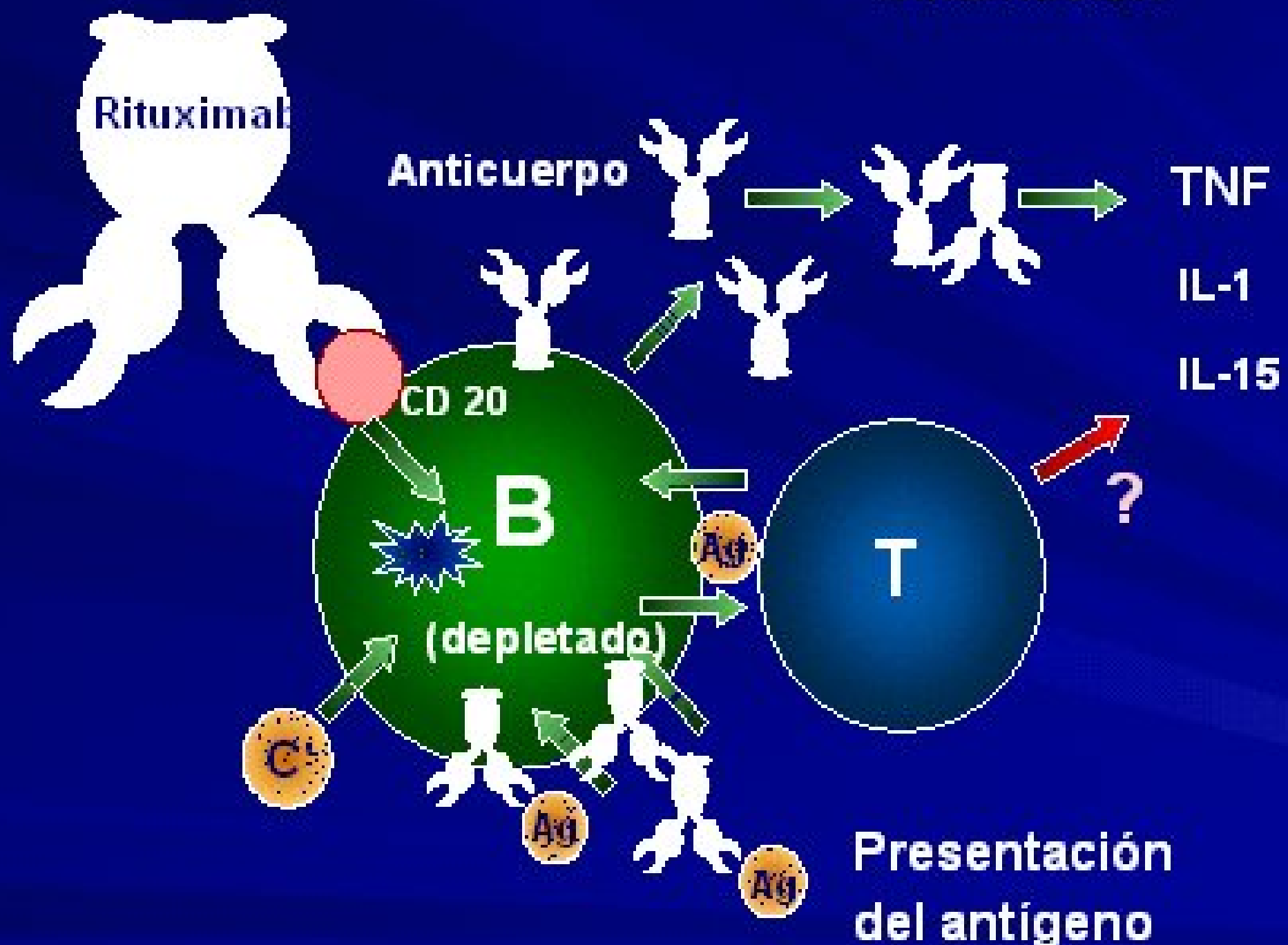


# Rituximab

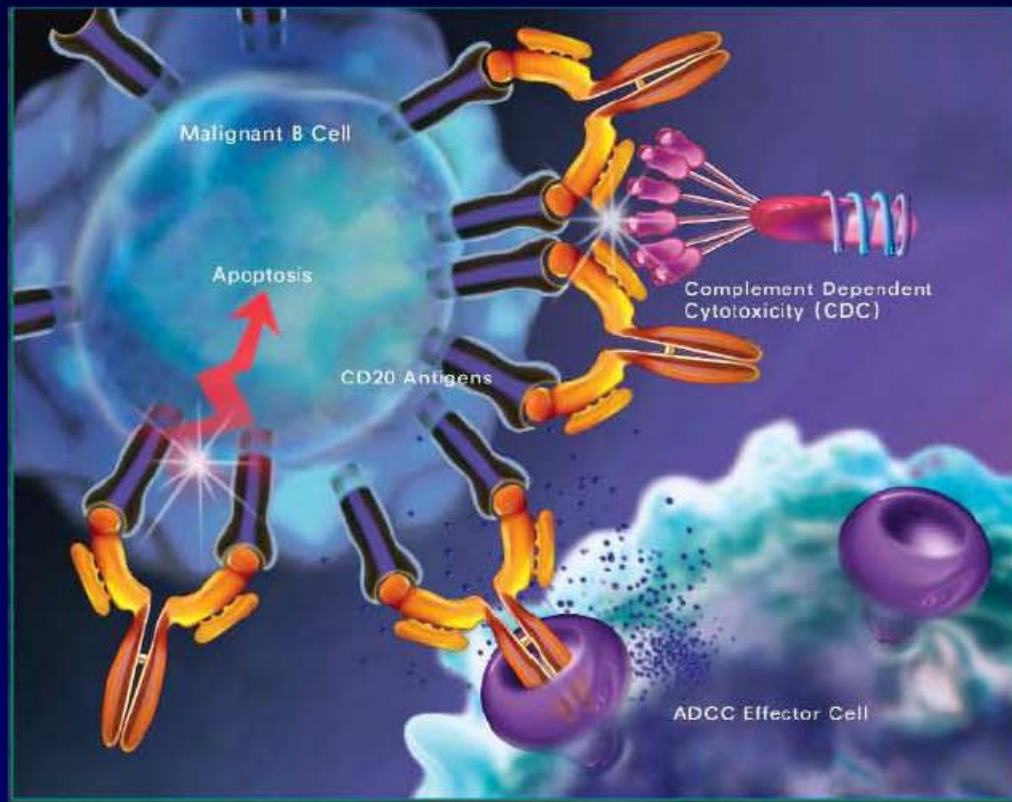
- Ac Mc quimérico anti-CD20
- Depleta de células B por:
  - Citotoxicidad celular dependiente de Ac
  - Citotoxicidad mediada por complemento
  - Detención de la maduración
  - inducción de apoptosis cels B



# Inflamación



# Rituximab: anticuerpo monoclonal anti CD20



- Anticuerpo monoclonal quimérico (humano/murino)
  - Cadena liviana y variable de modelo murino
  - Región humana IgG1, kappa constante
- Vida media larga
  - 1000mg
    - Después de la segunda infusión  $t_{1/2} = 19-22$  días

# Rituximab

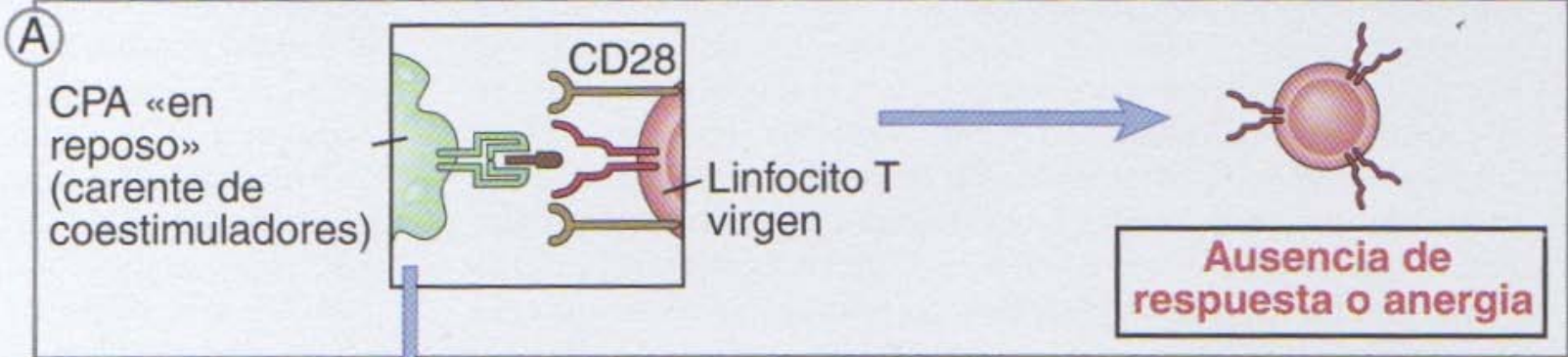
- En estudios AR se ha usado con MTX
- No se conoce la dosis optima & la mejor combinación con otros agentes
- Respuesta a infusiones repetidas en AR sigue siendo efectiva
- Se ha estudiado en diversas enfermedades reumatológicas :  
AR, LES, vasculitis, Sjogren, miopatias

# EA rituximab en RCT

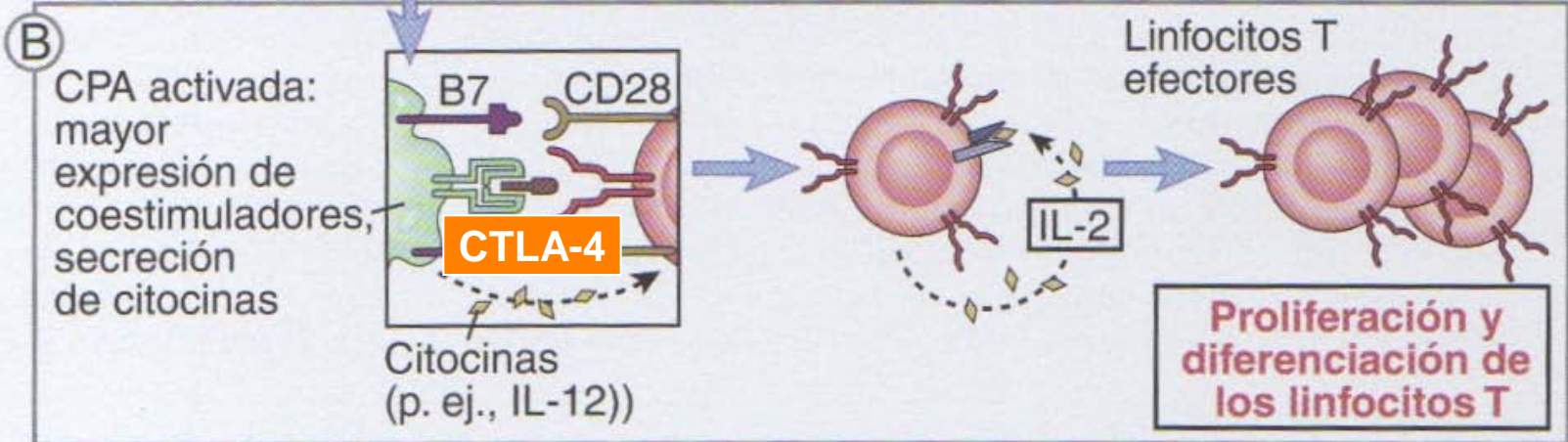
- Aumento de infecciones en los tratados
  - similar a los tratados con anti-TNF
- Eventos mas frecuentes relacionados con la infusión:
  - fiebre, calofríos
  - prurito / rash / urticaria / angioedema
  - hipotensión / taquicardia
  - irritación faringea / broncoespasmo
- Más común en la primera infusión
- Infusión con esteroides disminuye incidencia

## Reconocimiento antigénico

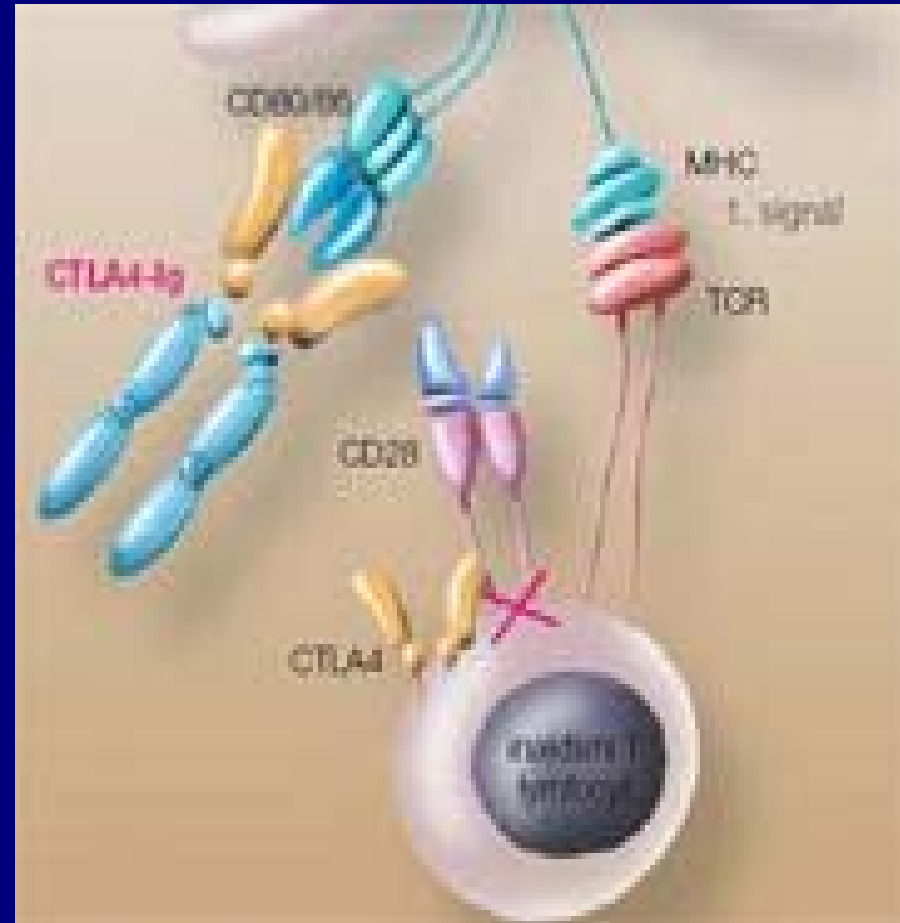
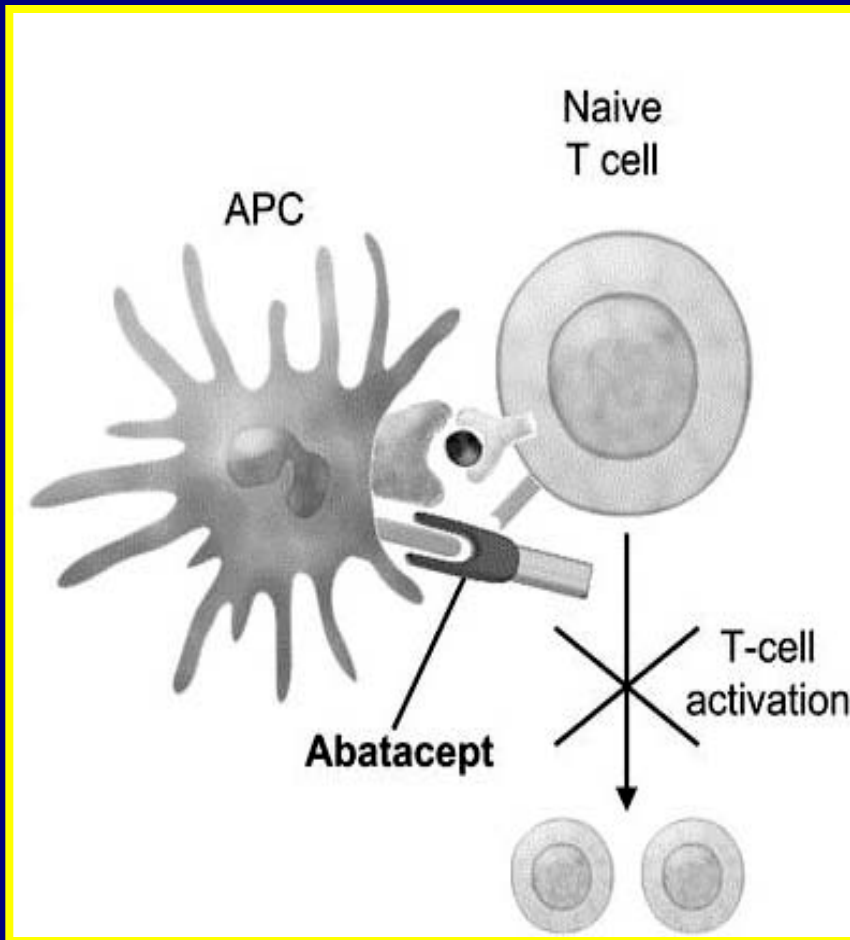
## Respuesta del linfocito T



Activación de las CPA por microorganismos o respuestas inmunitarias innatas



# Abatacept: Mecanismo de acción



Abatacept modula respuesta inmune al unirse a CD80/CD86 ante la célula presentadora de antígeno (APC), evitando la unión co-estimuladora de CD28 a las células T vírgenes atenuando la activación de la célula T.

# Abatacept

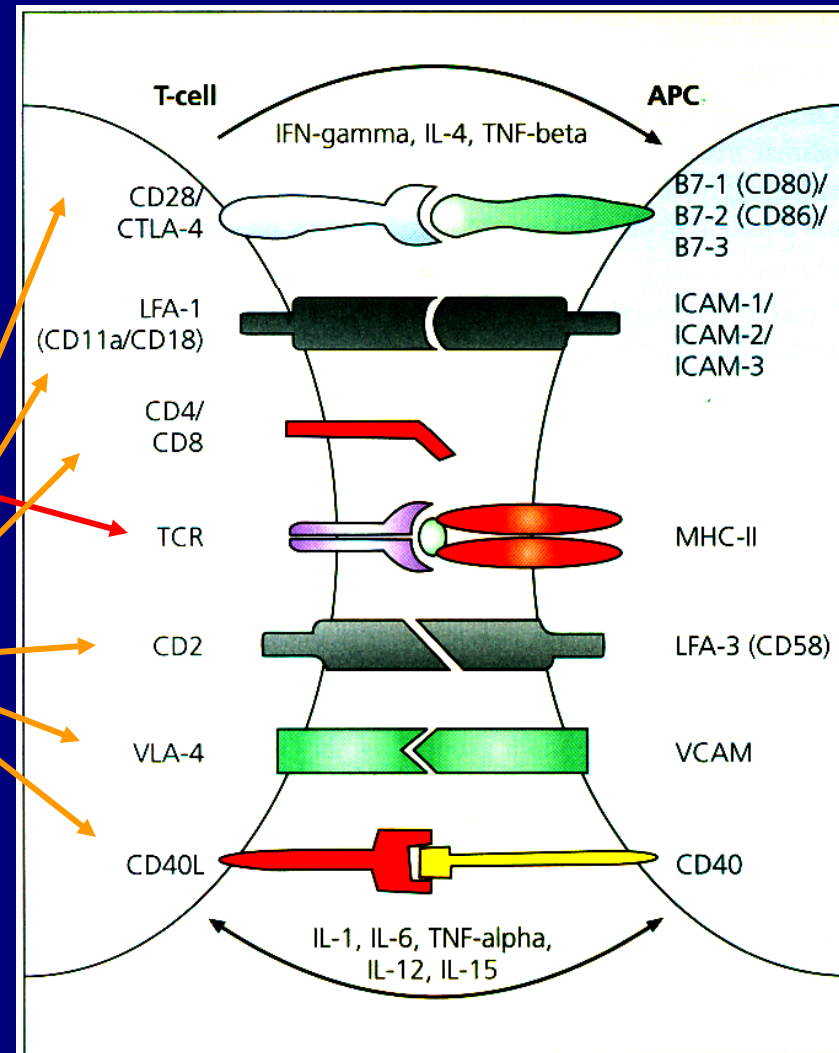
- Modulador selectivo de la coestimulación
- Proteína soluble
- Aprobada para AR por ISP en Chile, Argentina, USA, Canadá y otros



# COESTIMULACION

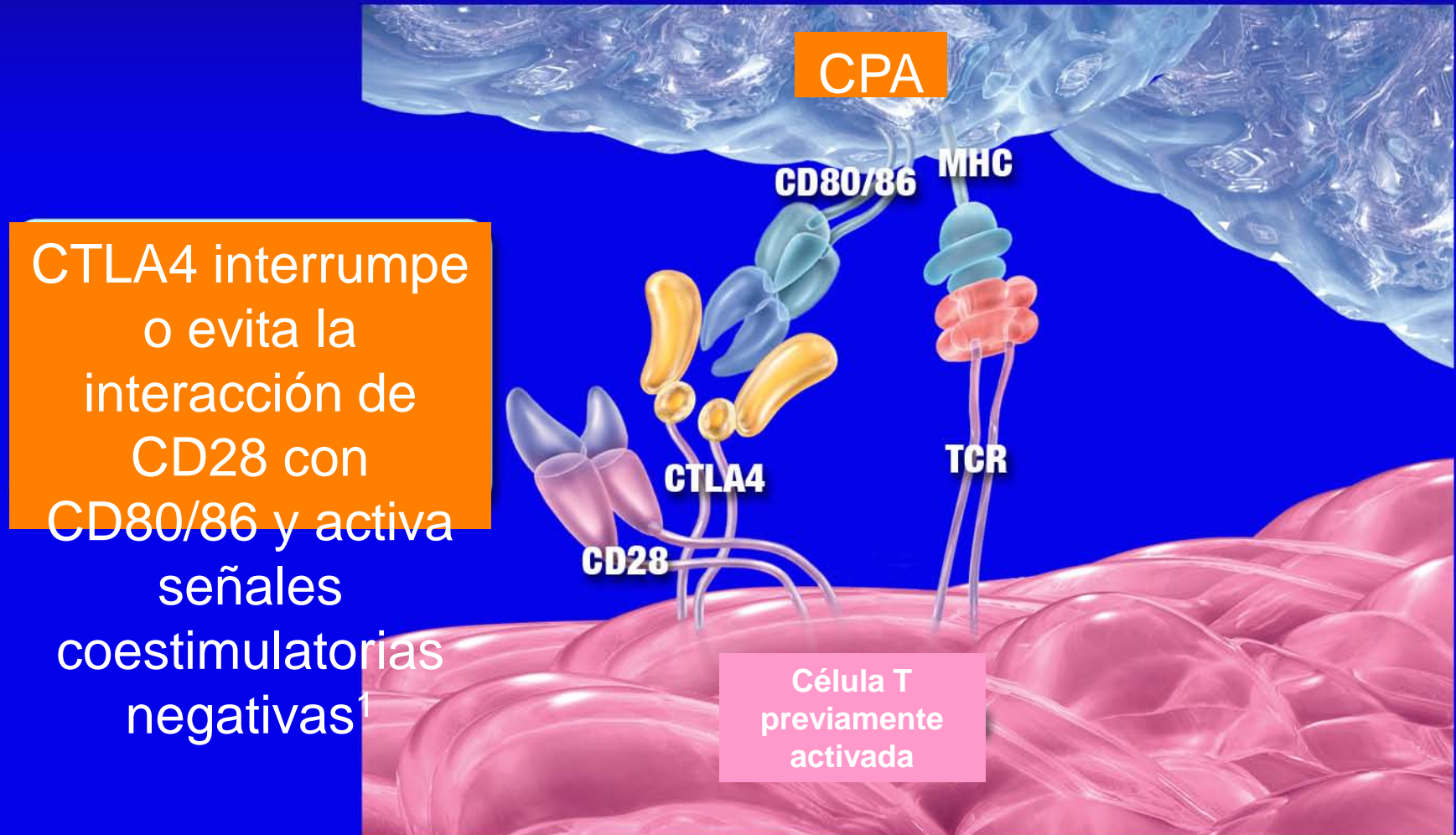
- Para activar las células T se requieren dos tipos de señales:

1. Interacción Ag-Ac específica.
2. Moléculas de membrana que afectan la activación, división, supervivencia y secreción de citoquinas de las células T.



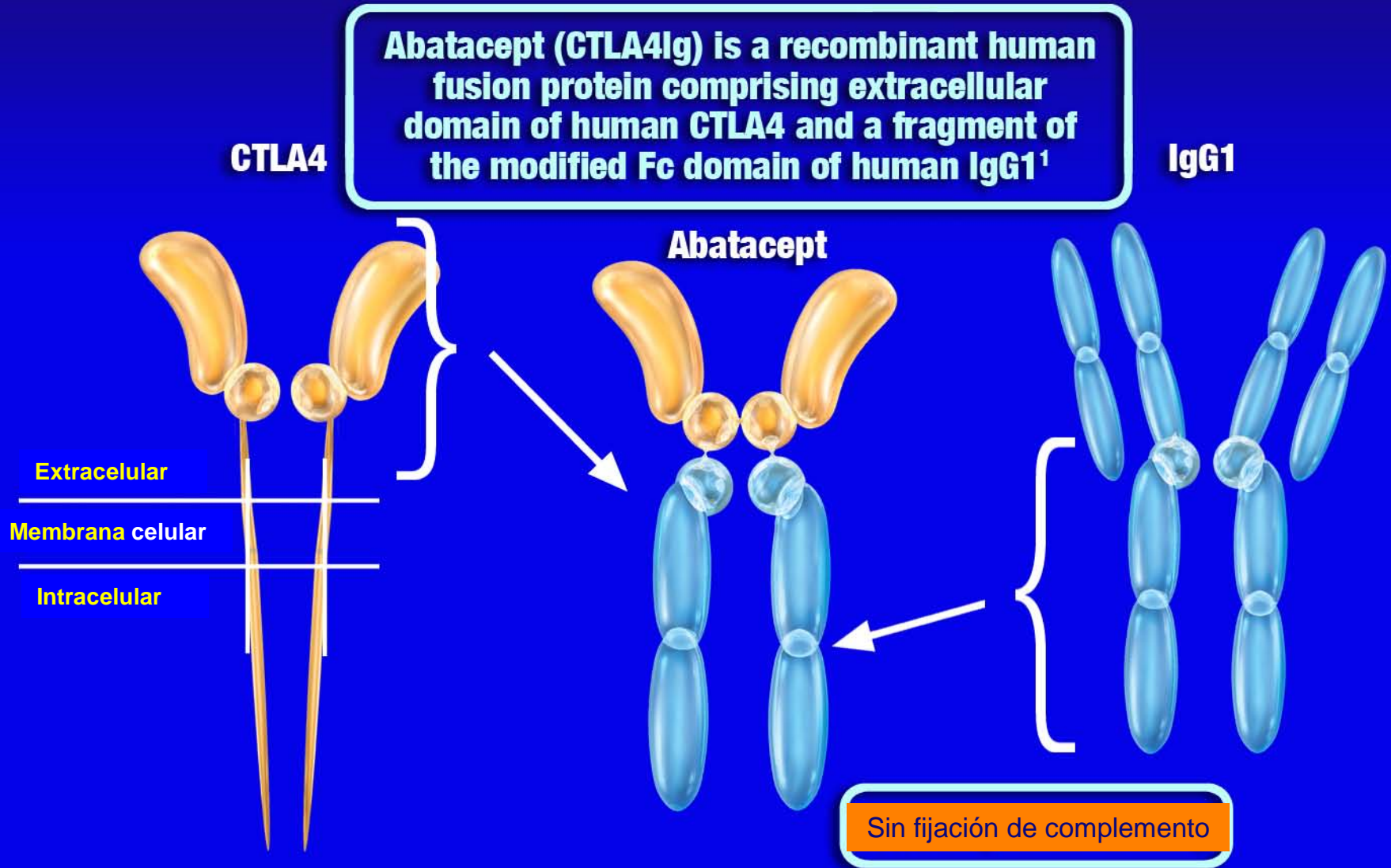
# El CTLA4 endógeno inhibe la activación de células T mediada por CD28

- CTLA4 se une a CD80/86 con mayor avididad que CD28<sup>1</sup>



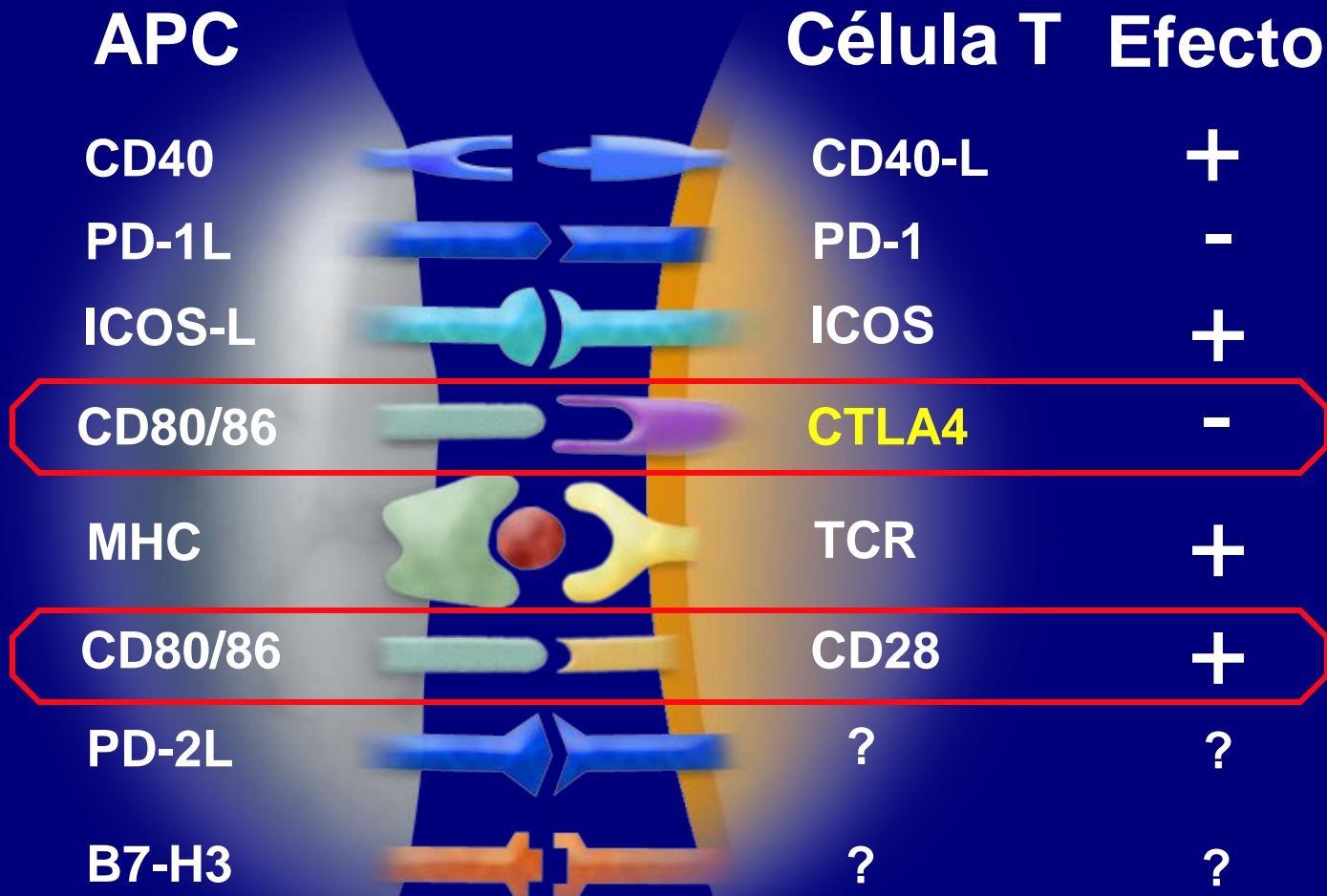
<sup>1</sup>Chambers CA and Allison JP. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1999; 64: 303–12.

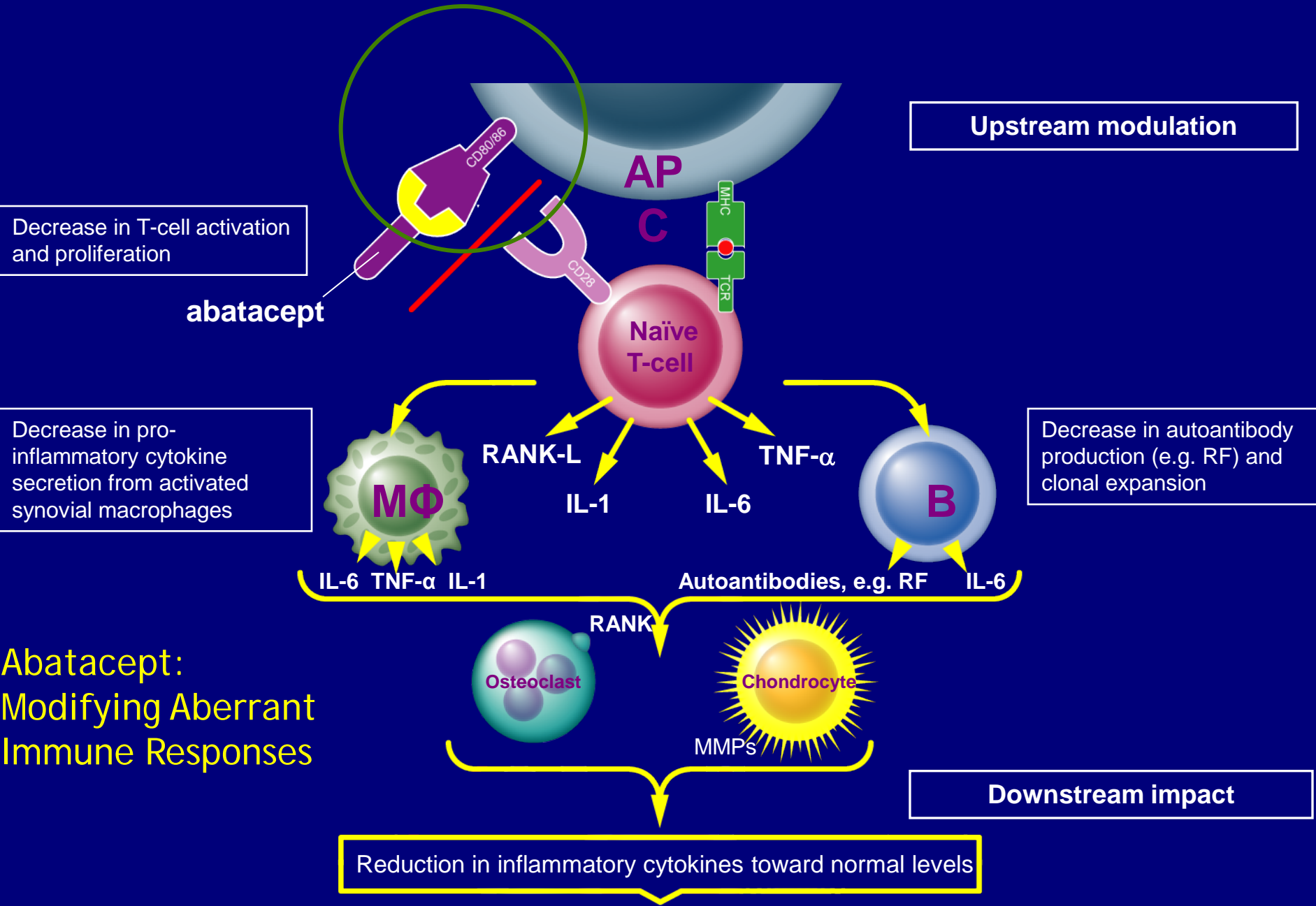
# ORENCIA (abatacept)- Modulador selectivo de la coestimulación



<sup>1</sup>Linsley, et al. *J Exp Med.* 1991;174(3):561–569.

# REGULACION DE LT





Upstream modulation

Decrease in T-cell activation and proliferation

abatacept

Decrease in pro-inflammatory cytokine secretion from activated synovial macrophages

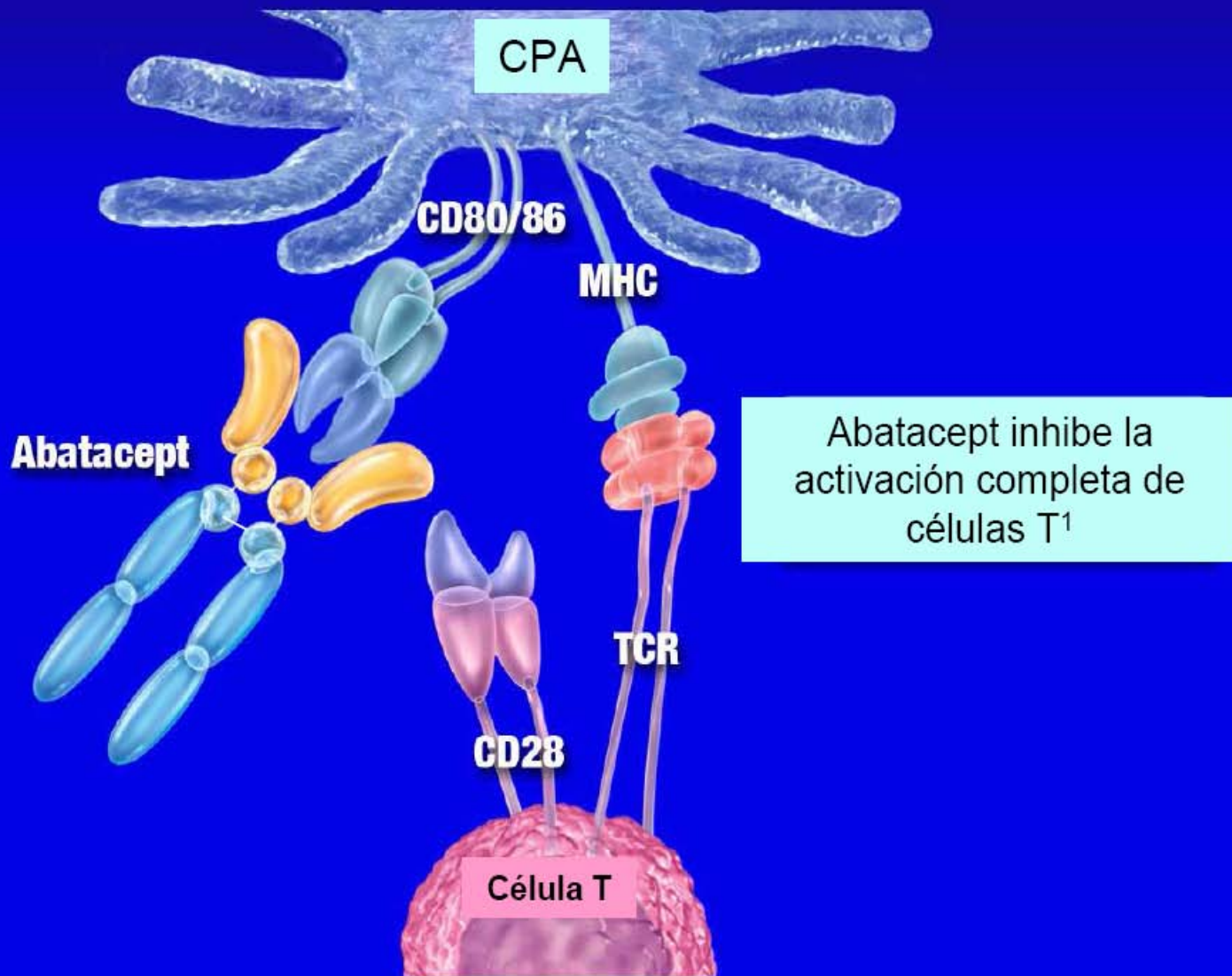
Decrease in autoantibody production (e.g. RF) and clonal expansion

Abatacept: Modifying Aberrant Immune Responses

Downstream impact

Reduction in inflammatory cytokines toward normal levels

# Abatacept modula selectivamente la coestimulación vía CD80/86: Vía del CD28<sup>1</sup>



## Protocolo IM101-174:

Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascarado, de Fase IIIb, para comparar la eficacia y la seguridad de Abatacept administrado subcutáneamente y intravenosamente en pacientes con Artritis Reumatoidea, que reciben metotrexato como terapia de mantenimiento y presentan respuesta clínica inadecuada al metotrexato

Dr. Pedro Miranda C.

Investigador Principal

Sponsor: Bristol Myers Squibb

# Nuevos Biológicos en Desarrollo

- Compañía Centocor
- Golimumab
- AntiTNF alfa 100% humano
- Via subcutanea
- Una vez al mes



# Golimumab

- Varios Centros en Chile
- Estudio T05 vírgenes a MTX
- Estudio T06 resistente a MTX
- En otros países APS, EAA, Crohn,
- Centros en Santiago y Regiones
- Se completó el año 1 de 5

# Golimumab, a New Human Anti-TNF $\alpha$ Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously Every Four Weeks in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate: Week 24 Results of the Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, GO-FORWARD Study

E. Keystone,<sup>1</sup> M.C. Genovese,<sup>2</sup> L. Klareskog,<sup>3</sup> E.C. Hsia,<sup>4,5</sup> J. Livingston,<sup>4</sup> M. Wiekowski,<sup>6</sup> S.T. Hall,<sup>7</sup> P. Miranda,<sup>8</sup> J. Pazdur,<sup>9</sup> S.C. Bae,<sup>10</sup> W. Palmer,<sup>11</sup> Z. Wu,<sup>4</sup> M. U. Rahman<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>University of Toronto and Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada; <sup>2</sup>Stanford University, Palo Alto, Calif, USA; <sup>3</sup>Karolinska Institute and Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>4</sup>Centocor Research & Development, Inc., Malvern, PA, USA; <sup>5</sup>University of Pennsylvania Medical School, Philadelphia, Pa, USA; <sup>6</sup>Schenck Plough Research Institute, Kenilworth, NJ, USA; <sup>7</sup>Cabrini Medical Centre, Malvern, Australia; <sup>8</sup>Universidad de Chile & Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile; <sup>9</sup>Institut Reumatologii, Warszawa; Poland; <sup>10</sup>The Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University, Seoul, Korea; <sup>11</sup>Westroads Medical Group, Omaha, Nebraska

## Abstract

**Objective:** To assess the efficacy and safety of golimumab (GIM) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) despite methotrexate (MTX) therapy.

**Methods:** In this multicenter, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study, adult patients with active RA on a stable dose of active (joint) despite MTX therapy were randomly assigned to a 52-week study to receive PBO injections plus MTX, GIM 100 mg (golimumab + MTX) capsule, GIM 50 mg injections + MTX, or GIM 100 mg injections + MTX. Injections were administered every 4 weeks. Country-specific weight-based dosing of golimumab was determined by the proportion of patients achieving American College of Rheumatology criteria (ACR) at week 12, and the proportion of patients in Health Assessment Questionnaire (HAQ) at week 24. Data through week 24 are presented.

**Results:** 444 patients with active RA were enrolled. Treatment groups were defined to be similar for baseline demographic and disease characteristics. Outcomes for the GIM+MTX in improving signs and symptoms of RA, as well as in improving physical function (HAQ), in the GIM doses + MTX were comparable in efficacy. While the GIM alone group had numerically better efficacy parameters for MTX alone, the groups did not reach statistical significance. GIM was generally well-tolerated through week 24. The proportion of patients who had no adverse events was 55.6%, 42.2%, 45.8%, and 46.7% in the PBO plus MTX, GIM 100 mg plus PBO, GIM 50 mg plus MTX, and GIM 100 mg plus MTX, respectively. Serious adverse events occurred in 2.0%, 2.8%, 5.6%, and 5.0% of patients, respectively. Serious infections occurred in 0.9%, 2.2%, 2.2%, and 2.6% of patients, respectively. One patient in the GIM 100 mg alone group died due to disease-related events. Four patients had tuberculosis. 1.6% of patients had squamous cell skin cancer and 1 basal cell cancer (GIM 100mg + PBO), and basal cell carcinoma (PBO+MTX, 1 basal cell cancer (GIM 100mg+MTX)). Lower rates of disease and squamous cell skin cancer (GIM 100mg + PBO), and basal cell carcinoma (GIM+MTX). There were no reports of tuberculosis or opportunistic infections.

## Table: Summary of Efficacy Results

Outcome	GIM 100 mg + PBO		GIM 50 mg + MTX		GIM 100 mg + MTX	
	n	%	n	%	n	%
ACR20	182 (41.0)	41.0	188 (41.9)	41.9	192 (42.8)	42.8
ACR50	102 (22.5)	22.5	108 (23.9)	23.9	112 (25.0)	25.0
ACR70	52 (11.5)	11.5	58 (12.9)	12.9	62 (13.9)	13.9
ACR75	32 (7.1)	7.1	38 (8.5)	8.5	42 (9.4)	9.4
ACR80	22 (4.9)	4.9	28 (6.2)	6.2	32 (7.2)	7.2
ACR90	12 (2.7)	2.7	18 (4.0)	4.0	22 (4.9)	4.9
ACR95	8 (1.8)	1.8	12 (2.7)	2.7	16 (3.6)	3.6
ACR100	4 (0.9)	0.9	6 (1.3)	1.3	8 (1.8)	1.8
HAQ (mean)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
HAQ (SD)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
HAQ (95% CI)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
HAQ (p-value)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12

## Objective

To assess the efficacy and safety of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis (RA) despite methotrexate (MTX) therapy.

## Methods

Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

The study includes a blinded, controlled period through Week 22, with an open-label extension up to 5 years of treatment. Results through Week 24 are reported here.

Adult patients with active RA (4 tender and 4 swollen joints) despite MTX therapy with 2 of the following 4 criteria:  
 - CRP  $\geq 5$  mg/L and/or ESR  $\geq 20$  mm/hr  
 - Morning stiffness  $\geq 20$  minutes at screening and baseline  
 - Bone erosion by X-ray or MRI  
 - Anti-CCP antibody positive or RF positive

Patients must have been treated with and tolerated MTX at a dose of at least 15 mg/week for at least 3 months prior to screening, and have a MTX dose of  $\geq 15$  mg/week and  $\geq 25$  mg/week and stable for at least 4 weeks prior to screening.

Coprimed endpoints were the proportion of patients achieving American College of Rheumatology Response criteria 20 (ACR20) at Week 14 and the improvement from baseline in Health Assessment Questionnaire (HAQ) at Week 24.

Data through Week 24 are presented.

## Results

444 patients with active RA were enrolled. Treatment groups were balanced for baseline demographic and disease characteristics (Table 1).

Within 6 weeks prior to first administration of study agent, either have negative diagnostic TB test results (which included both a Tuberculin Skin Test (TST) and QuantiFERON-TB Gold in Tube (QFT) test) or have a newly identified positive test during screening in which active TB has been ruled out and for which appropriate treatment for latent TB has been initiated either prior to or simultaneously with the first administration of study agent.

Have a chest radiograph, taken within 3 months prior to first administration of study agent, and read by a qualified radiologist with no evidence of current active TB or old, inactive TB.

No prior use of anti-TNF biologics.

Patients were randomly assigned in a 3:3:2:2 ratio to receive placebo injections + MTX, GIM 100 mg injections + PBO capsule, GIM 50 mg injections + MTX, or GIM 100 mg injections + MTX. Injections were administered every 4 weeks.

Patients with  $\geq 20\%$  improvement in swollen or tender joint count entered an early escape in a double-blind fashion at Week 24, as follows:

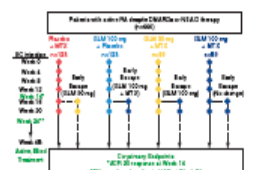
- Placebo + MTX early escaped to GIM 50 mg + MTX

- GIM 100 mg + PBO early escaped to GIM 100 mg + MTX

- GIM 50 mg + MTX early escaped to GIM 100 mg + MTX

- GIM 100 mg + MTX had no change in treatment

Figure 1. GO-FORWARD study design



Primary endpoints were the proportion of patients achieving American College of Rheumatology Response criteria 20 (ACR20) at Week 14 and the improvement from baseline in Health Assessment Questionnaire (HAQ) at Week 24.

Data through Week 24 are presented.

## Table 1. Baseline demographics

Characteristic	GIM 100 mg + PBO		GIM 50 mg + MTX		GIM 100 mg + MTX	
	n	%	n	%	n	%
Age (mean)	55.2	55.2	55.2	55.2	55.2	55.2
Age (SD)	10.1	10.1	10.1	10.1	10.1	10.1
Age (95% CI)	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1	45.1
Age (p-value)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
Female (%)	85.2	85.2	85.2	85.2	85.2	85.2
Male (%)	14.8	14.8	14.8	14.8	14.8	14.8
White (%)	78.5	78.5	78.5	78.5	78.5	78.5
Black (%)	12.3	12.3	12.3	12.3	12.3	12.3
Hispanic (%)	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7
Other (%)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Mean (SD) HAQ	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)
Mean (SD) CRP	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)
Mean (SD) ESR	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)
Mean (SD) Tender Joints	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)
Mean (SD) Swollen Joints	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)
Mean (SD) DAS28	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)
Mean (SD) HAQ	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)	0.12 (0.12)
Mean (SD) CRP	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)	5.2 (5.2)
Mean (SD) ESR	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)	20.1 (20.1)
Mean (SD) Tender Joints	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)
Mean (SD) Swollen Joints	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)	4.2 (4.2)
Mean (SD) DAS28	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)

Golimumab + MTX was significantly better than placebo + MTX in improving signs and symptoms of RA, as well as in improving physical function.

The 2 golimumab doses + MTX were comparable in efficacy. While the golimumab alone group had numerically better efficacy parameters than MTX alone, they generally did not reach statistical significance.

Figure 2. ACR20 at Week 14 and Week 24



Figure 3. Median improvement from baseline in HAQ at Week 14 and Week 24

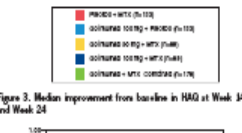


Figure 4. ACR50 & 70 responses at Week 14

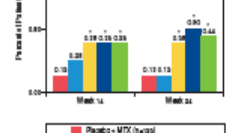


Figure 5. ACR50 & 70 responses at Week 24



Figure 6. ACR20 over time



Figure 7. DAS28 using EDR1 responder at Week 14 and Week 24

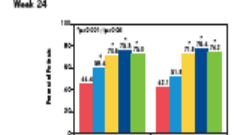


Figure 8. DAS28 using EDR1 responder at Week 14 and Week 24

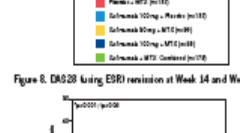
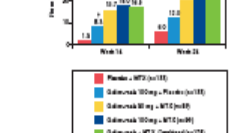


Figure 9. HAQ responder achieving  $\geq 0.25$  improvement from baseline



## SAFETY

Through Week 16, the proportion of patients who had all adverse events was 60.9%, 63.2%, 68.5%, and 69.7% in the placebo + MTX, golimumab 100 mg + placebo, golimumab 50 mg + MTX, and golimumab 100 mg + MTX, respectively (Table 2).

Table 2. Safety through Week 16

Adverse Event	Placebo + MTX		Golimumab 100 mg + PBO		Golimumab 50 mg + MTX		Golimumab 100 mg + MTX	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Death	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death due to disease	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death due to infection	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death due to cancer	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death due to other cause	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

One patient in the golimumab 100 mg alone group died due to diarrhea, colitis, and sepsis.

Four patients had malignancies: 1 breast cancer (golimumab 100 mg + MTX), 1 Bowen's disease and squamous cell skin cancer and 1 basal cell cancer (GIM 100 mg + PBO), and 1 basal cell carcinoma (PBO+MTX).

There were no reports of TB or opportunistic infections.

## Conclusions

In patients with active RA despite MTX, the addition of golimumab 50 mg or 100 mg subcutaneous injections every 4 weeks to MTX significantly reduced the signs and symptoms of RA and improved physical function through Week 24.

Combination of golimumab with MTX appears to be better than RA alone or golimumab alone in reducing signs and symptoms of RA.

Golimumab was generally well-tolerated with a safety profile consistent with other available anti-TNF biologics.

## Artritis reumatoide

Enfermedad sistémica que se manifiesta por poliartritis. Afecta entre un 0,4% y 1% de la población, más mujeres. Dolor crónico, destrucción articular, mortalidad prematura y riesgo de invalidez elevado con altos costos para el enfermo y la sociedad.



Sin tratamiento son esperables la destrucción articular por erosión ósea progresiva, la incapacidad y la invalidez.

**Atención Médica Primaria**

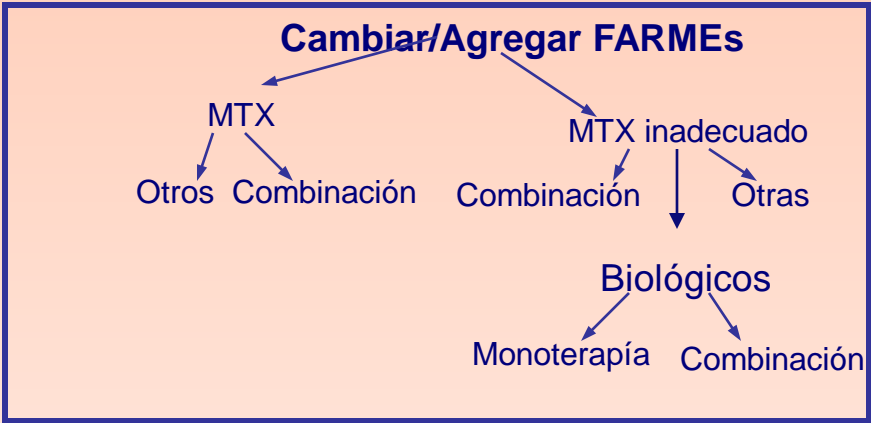
Establecer diagnóstico de AR rápido  
Documentar daño y estimar pronóstico

Tratamiento FARMES dentro de 3 meses  
Considerar esteroides  
Educación y terapia física

Evaluación periódica de la actividad de la enfermedad

Respuesta adecuada

Respuesta inadecuada



**Atención por Reumatólogo**

# Ejemplos de terapias biológicas en el tratamiento de la AR

**Son más efectivas combinadas con metotrexate.**

**Uso reservado para casos de respuesta insuficiente a FARMES\***

**Se plantea uso por 1 año como inductores de remisión en AR temprana**

**Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa:**

**Infliximab, adalimumab, etanercept  
Nuevos: certozulimab pegol, golimumab**

**Terapia moduladora de la activación de células T:**

**Abatacept**

**Terapia anti células B :**

**Rituximab  
Nuevos: ocrelizumab, atacicept**

**Terapia anti receptor de interleuquina 6 :**

**Tocilizumab**

**Inhibición de vías de traducción de señales :**

**Vías: NFκB, MAP kinasas, JAK-STAT**

# Enfermedades reumatológicas para las que se ha aprobado el uso de biológicos

## ■ Artritis Reumatoide

- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab
- Anakinra
- Rituximab
- Abatacept

## ■ Artritis Idiopática Juvenil

- Etanercept

## ■ Artritis psoriática

- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab

## ■ EAA

- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab

# Requisitos del médico tratante

- Médico experimentado en el diagnóstico, tratamiento y evaluación de pacientes con AR, PsA, EAA y otras enfermedades reumatológicas
- Necesidad de seguimiento para evaluar eficacia y toxicidad
- Informar sobre potenciales riesgos y beneficios para obtener consentimiento informado

# Evaluación y seguimiento de la actividad de la enfermedad con instrumento adecuado (DAS28)

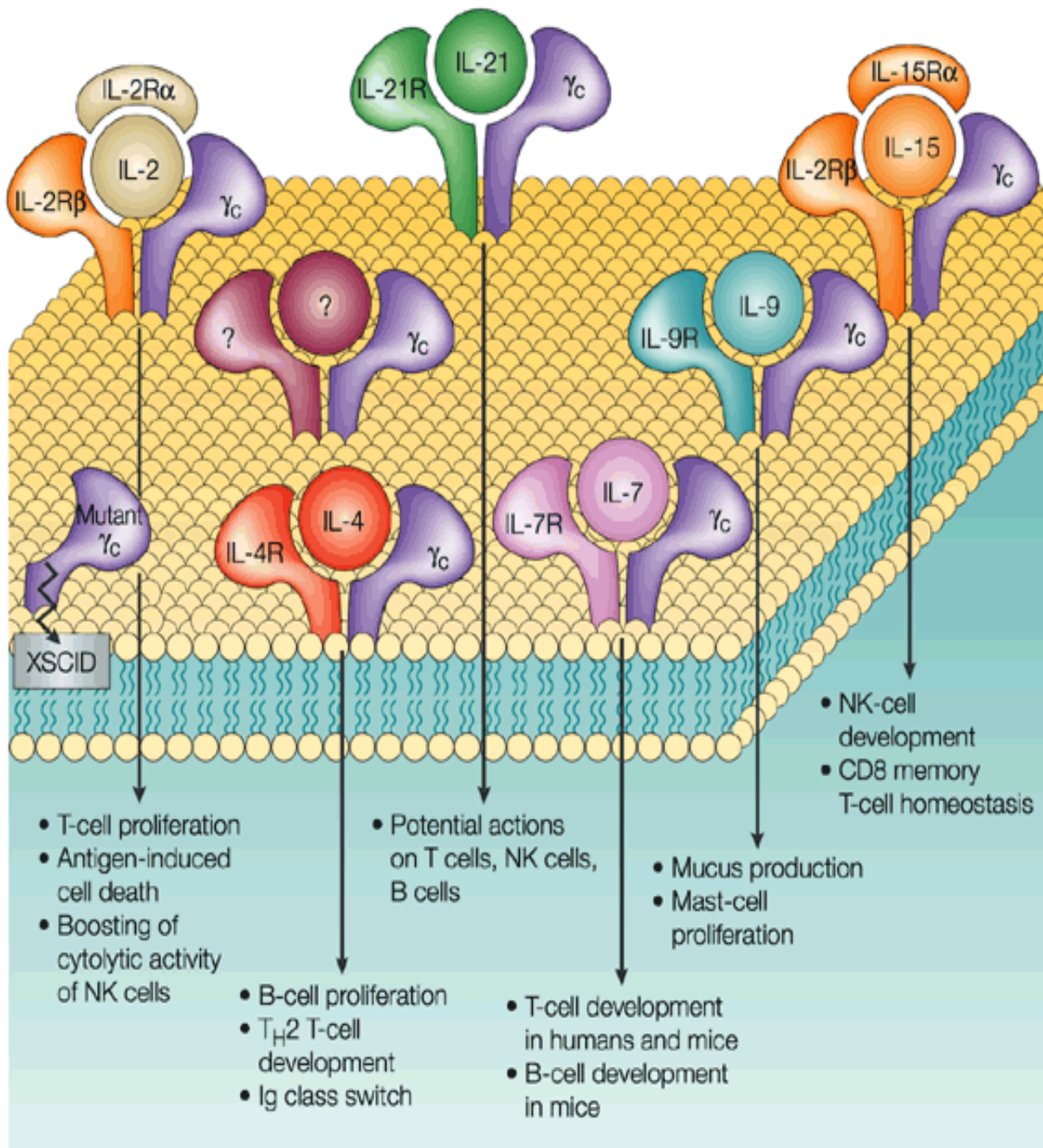
Disease activity Score de 28 articulaciones: 0–9,3

- Nº articulaciones sensibles
- Nº articulaciones inflamadas
- Evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del paciente
- VHS o PCR
- Fórmula:  $DAS28 = 0,56 * \sqrt{(\text{sensibilidad}28)} + 0,28 * \sqrt{(\text{inflamación}28)} + 0,70 * \ln(\text{TES}) + 0,014 * \text{EVA}$
- $DAS28 > 5,1$  = alta actividad de la enfermedad
- $DAS28 < 3,2$  = baja actividad de la enfermedad
- $DAS28 < 2,6$  = remisión
- Variación  $\geq 1,2$  = mínima respuesta clínicamente significativa



# Farmacología de CP,690-550

- CP,690-550 es un inhibidor oral de la Janus Quinasa 3 (JAK3)
- T $\frac{1}{2}$  de 2 a 5 horas
- Principalmente es eliminada por excreción urinaria, 30% no se elimina
- Eficacia probada previamente en modelos de artritis en roedores y modelos preclínicos de aloinjertos



Inhibidores  
JAK3/γc  
bloquean vías  
de transducción  
de 6 citoquinas

Receptores que  
señalizan a través de  
JAK3

IL-2

IL-4

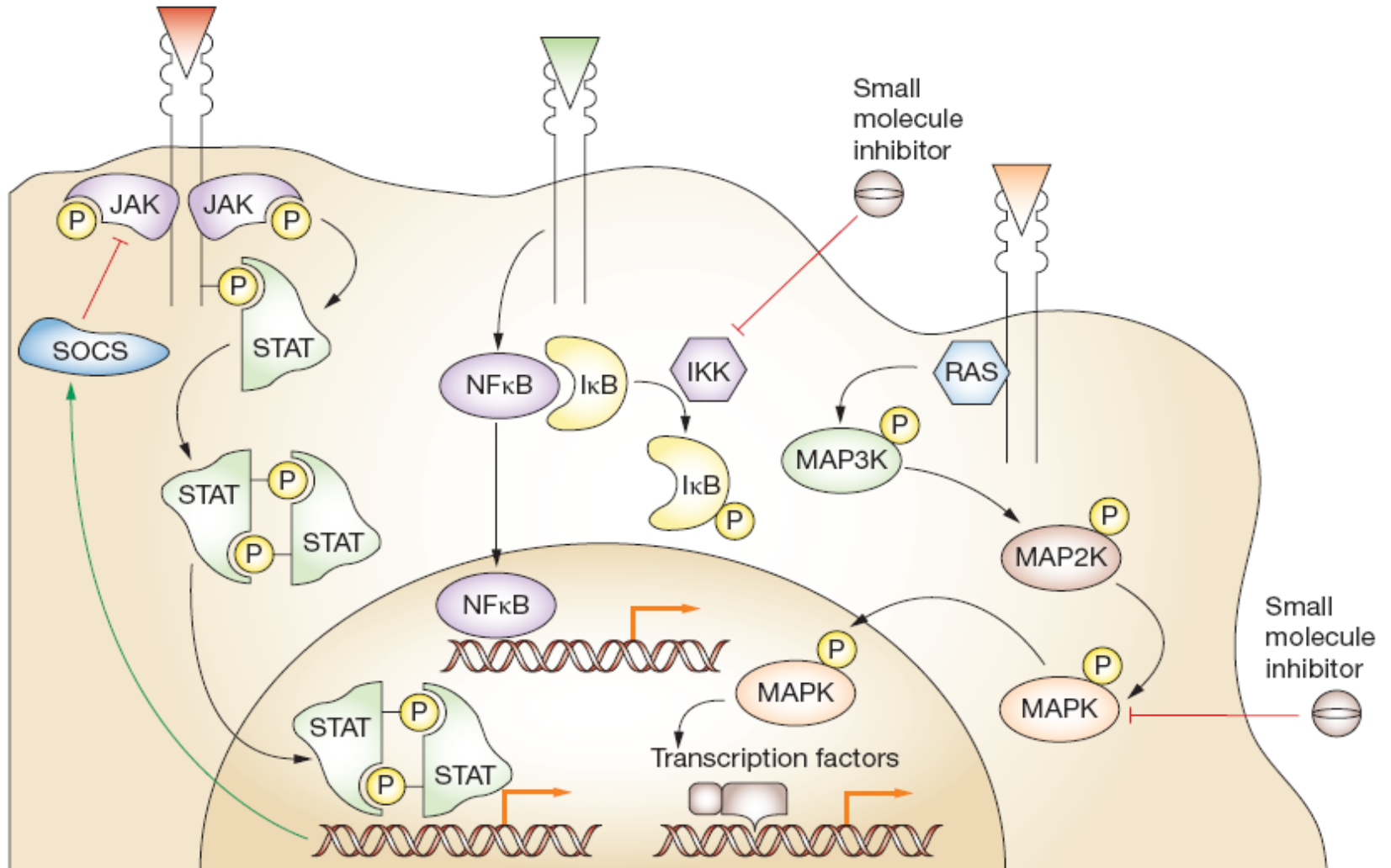
IL-7

IL-9

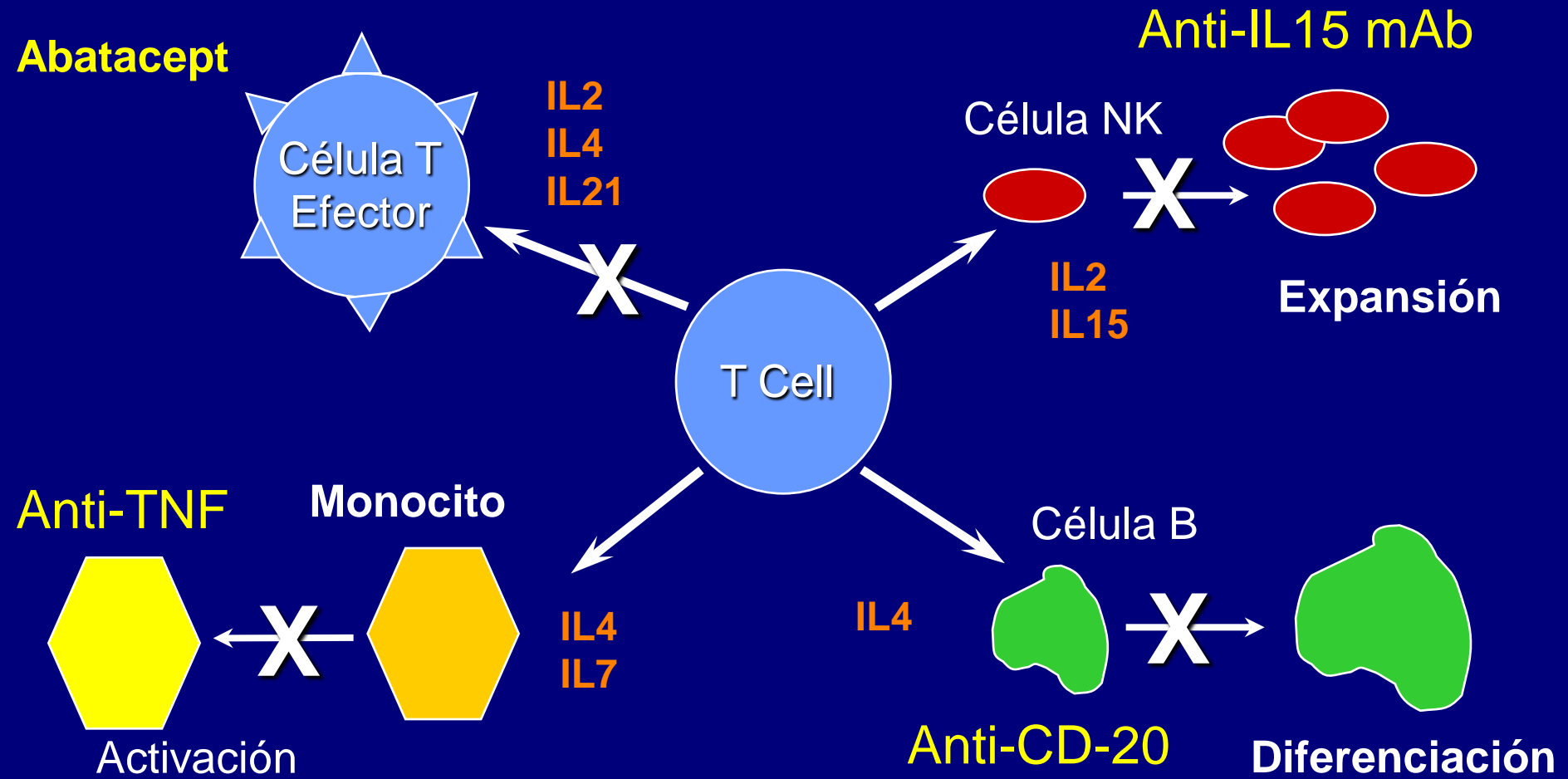
IL-15

IL-21

# JAK3. Mecanismo acción



# Inhibición JAK3: Un nuevo mecanismo Imunosupresor



MI-CP152: ESTUDIO FASE 1B, MULTICENTRICO, RANDOMIZADO,  
CONTROLADO CON PLACEBO, DE ESCALACION DE DOSIS CON UNA  
EXTENSION ABIERTA PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y  
TOLERABILIDAD DE MULTIPLES DOSIS DE **MEDI-545**, UN  
ANTICUERPO MONOCLONAL TOTALMENTE HUMATIZADO, EN  
PACIENTES CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Patrocinador MedImmune, INC  
CRO: PPDi  
Site: Dr Pedro Miranda

# LES

- Es una enfermedad autoinmune
- Síntomas múltiples en SNC, riñón, corazón, piel, hematológico, pulmón, músculo esquelético
- Auto anticuerpos: AAN, AntiDNA, Sm, Ro y La, RNP, ACL

# LES

- Prevalencia: 40/100000
- Sexo femenino: 1/8
- La mayoría entre 16 y 65 años
- La mayoría tiene evidencia de daño crónico en uno o mas sistemas
- No hay medicamentos nuevos para LES

# Síntomas

- Fatiga 74 a 100%
- Artritis/artralgia 83 a 95%
- Piel 80 a 91%
- Fiebre 40-80%
- Baja de peso 40-60%
- Compromiso renal 34-73%
- Gastrointestinal 30-40%
- Pulmonar: 20 a 98%
- Cardíaco 20 a 40%
- Adenopatías 20 a 50%
- Esplenomegalia
- Hepatomegalia
- SNC



# Curso

- En brotes y remisión
- Deterioro calidad de vida
- Mayor morbilidad
- Mayor mortalidad

# Medición CALIDAD DE VIDA:

- ARTHRITIS IMPACT MESURES SCALE
- SHORT FORM 36: SF 36
- SHORT FORM 20: SF 20
- HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

# Medición Actividad

- Systemic Lupus Erythematosus Measure
- Safety of Steroids in Lupus Erythematosus (SELENA)
- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)
- British Isles Lupus Activity Group (Bilag)

# LES tratamiento

- Antiinflamatorios y analgésicos
- Pantallas solares
- Corticoides
- Hidroxicloroquina
- Azatioprina
- Ciclofosfamida
- Micofenolato mofetil

# Interferón IFN

- Tipo I y Tipo II
- Tipo I incluye IFN $\alpha$  (13 sub tipos), IFN  $\beta$ , IFN  $\omega$ , IFN  $\kappa$
- Estimula maduración de células dendríticas plasmocitoides y generación y función de Natural Killer, T cells y B Cells.

## Genetic factors

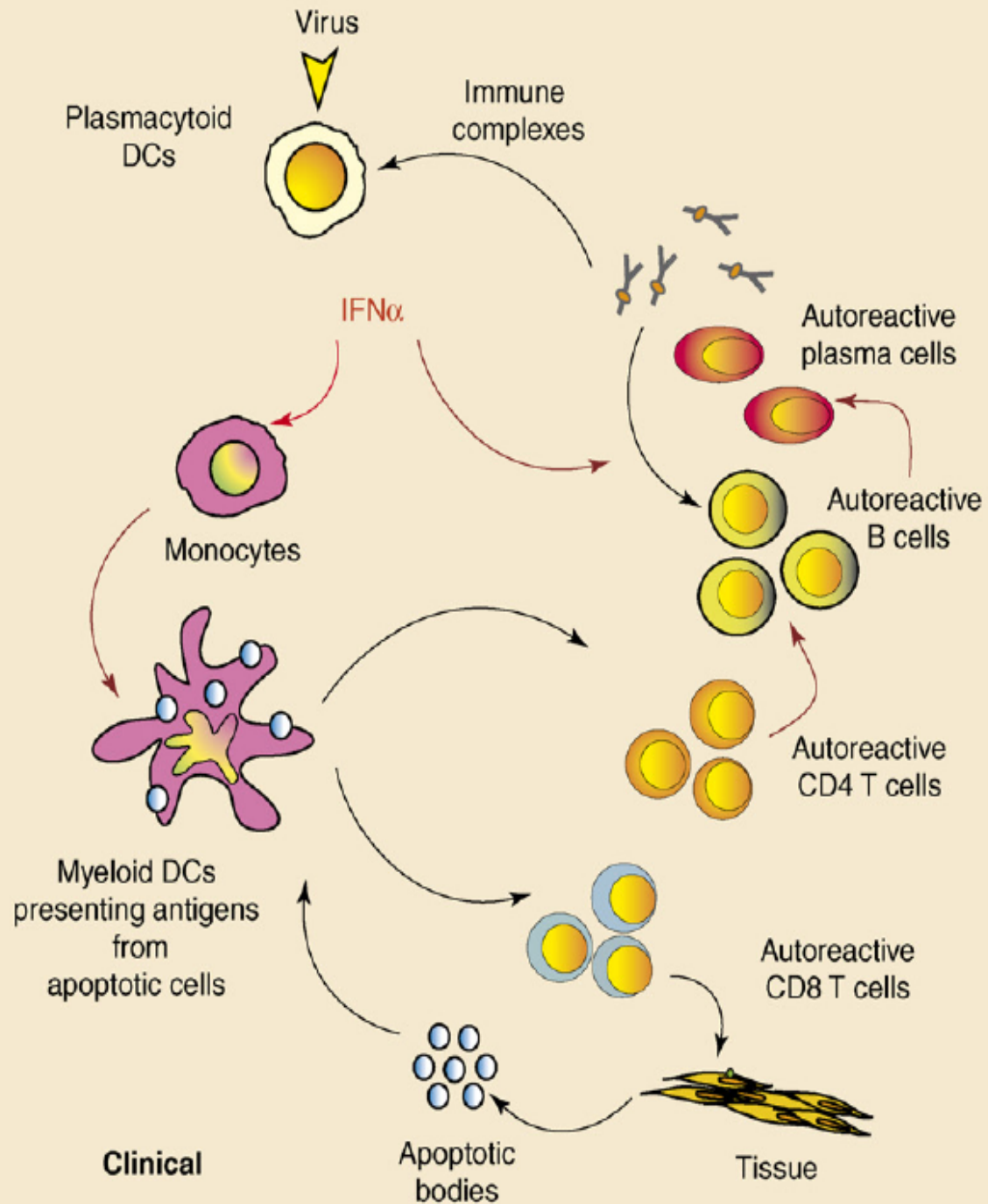
Alterations in type-I IFN  
production and signaling cascade  
(TLR, IRF etc.)

Deficient B cell  
tolerance check points

Deficient removal of  
apoptotic cells

## Pre-clinical

## Environmental triggers



## Clinical

# MEDI-545

- Anticuerpo monoclonal totalmente humano (Ig G1k) se une y neutraliza a varios subtipos de IFN  $\alpha$



# Estudio Bliss52 / N° HGS1006-C1057

Título del estudio: Estudio de fase 3, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), un anticuerpo monoclonal anti-BLyS completamente humano, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)

**Patrocinador del Estudio:**  
Human Genome Sciences, Inc.



# B-lymphocyte stimulator (BLyS)

- Human monoclonal antibody that inhibits the biological activity of BLyS
- BLyS is required for the development of B-lymphocyte cells into mature plasma B cells.
- In certain autoimmune diseases, elevated levels of BLyS are believed to contribute to the production of autoantibodies
- Preclinical and clinical studies demonstrate that B-cell antagonists can reduce autoantibody levels and help autoimmune disease activity.

# Anti-BLYS MAb

- Costimulatory molecule for T and B cell interaction
- Phase I trial in SLE patients has shown safety, a phase II study in 350 patients with mild/moderate disease activity has completed enrollment

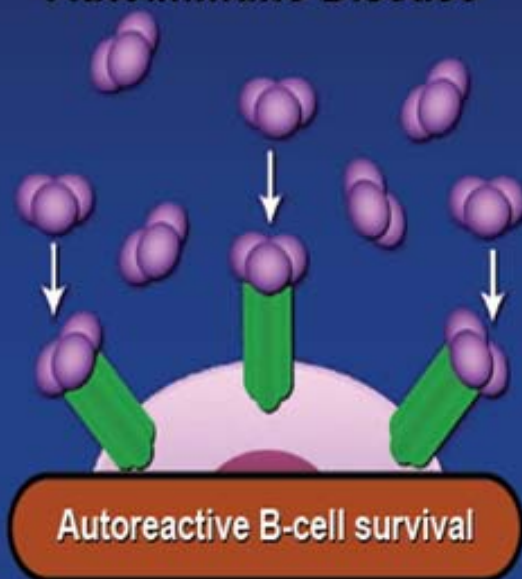
# BAFF- B-cell activation factor

- Tumor necrosis factor (TNF) superfamily members BAFF, and APRIL, a proliferation-inducing ligand
- involved in normal B-cell survival and differentiation
- Interacts with 3 receptors:
  - BAFF-R (specific to BAFF)
  - TACI and BCMA (shared with APRIL).

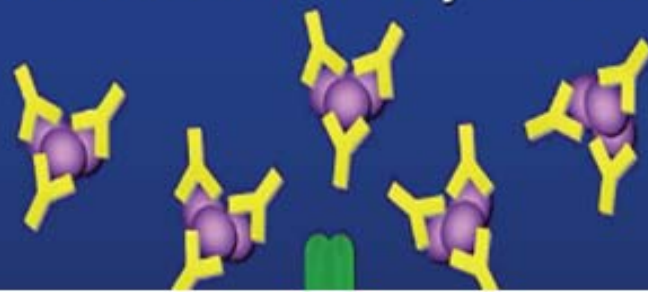
# Belimumab (LymphoStat-B)

- Fully human monoclonal antibody
- Selectively targets and inhibits soluble BLyS
  - TNF family member that promotes B-cell differentiation, proliferation, and survival
  - Plays critical role in physiologic B-cell development and induces B cells to secrete

## Autoimmune Disease



## Inhibition of Survival by Belimumab



# Belimumab Clinical Program

Bill Freimuth, MD, PhD

Vice President

Immunology, Rheumatology and  
Infectious Diseases

---



# B-Lymphocyte Stimulator (BLyS)

- Member of TNF ligand super family
  - Expressed as 285 amino acid transmembrane protein, cleaved to 152 amino acid trimeric soluble protein
- Promotes B-cell differentiation, Ig class switching, and survival (inhibits apoptosis)
- Binds three receptors, TACI, BCMA, and BAFF-R
  - Expressed on B cells
  - Higher levels of BLyS bound to receptors in SLE



# Belimumab (Anti-BLyS) Antibody

- Fully human monoclonal antibody (IgG1  $\lambda$ )
  - VH and VL combination identified by phage display
- High affinity and specificity for soluble human BLyS
  - Does not bind to cell membrane bound BLyS
- Inhibits soluble BLyS biological activity
- Administered by IV infusion over 1 hour

# Rationale for Development of Belimumab for Treatment of Autoimmune Diseases

