

Långtidsdata upp till 5 år (vecka 256) med Simponi® (golimumab) för behandling av reumatiska sjukdomar

Simponi blev godkänt 2009 för behandling av vuxna patienter med ankyloserande spondylit (AS), psoriasisartrit (PsA) och reumatoid artrit (RA). Nedan hittar du en kort genomgång av 5-års data för Simponi avseende effekt och säkerhet för behandling av AS, PsA och RA.

Ankyloserande spondylit (AS): GO-RAISE 5 års studie^{1,2}

GO-RAISE är en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, 24-veckors studie (med öppen långtidsuppföljning upp till 256 veckor) där effekt och säkerhet med Simponi utvärderades hos 356 vuxna patienter med aktiv AS (definierad som Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 och visuell analogskala (VAS) för fullständig ryggsmärta på ≥ 4 , på en skala 0 till 10 cm. Patienter som rekryterades till denna studie hade aktiv sjukdom trots nuvarande eller tidigare icke-steroid anti-inflammatorisk (NSAID)- eller DMARD-behandling och hade inte tidigare fått anti-TNF-behandling.

Simponi eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka*. Patienterna randomiserades till placebo, Simponi 50 mg eller Simponi 100 mg. Patienterna tilläts fortsätta med samtidig DMARD-behandling (MTX, SSZ, och/eller HCQ).

* Rekommenderat dosintervall med Simponi är en gång per månad, på samma datum varje månad.

Patienter som hade otillräcklig respons (ASAS $< 20\%$ förbättring från baseline) vid vecka 16 fick sitt studieläkemedel justerad (placebo -> Simponi 50 mg, Simponi 50 mg -> Simponi 100 mg). Vid vecka 24 gick alla patienter som fick placebo över till Simponi 50 mg. Dubbelblindad behandling fortsatte till och med vecka 104.

Öppen långtidsuppföljning (vecka 104 till och med vecka 256)

I långtidsuppföljning från vecka 104 till vecka 256 kunde patienterna, efter beslut av ansvarig prövare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av Simponi.

Primärt effektmått

Primärt effektmått var den procentuella andel patienter som erhöll svar enligt Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group (ASAS) 20 vid vecka 14. Placebokontrollerade effektdata samlades in och analyserades till och med vecka 24.

Resultat

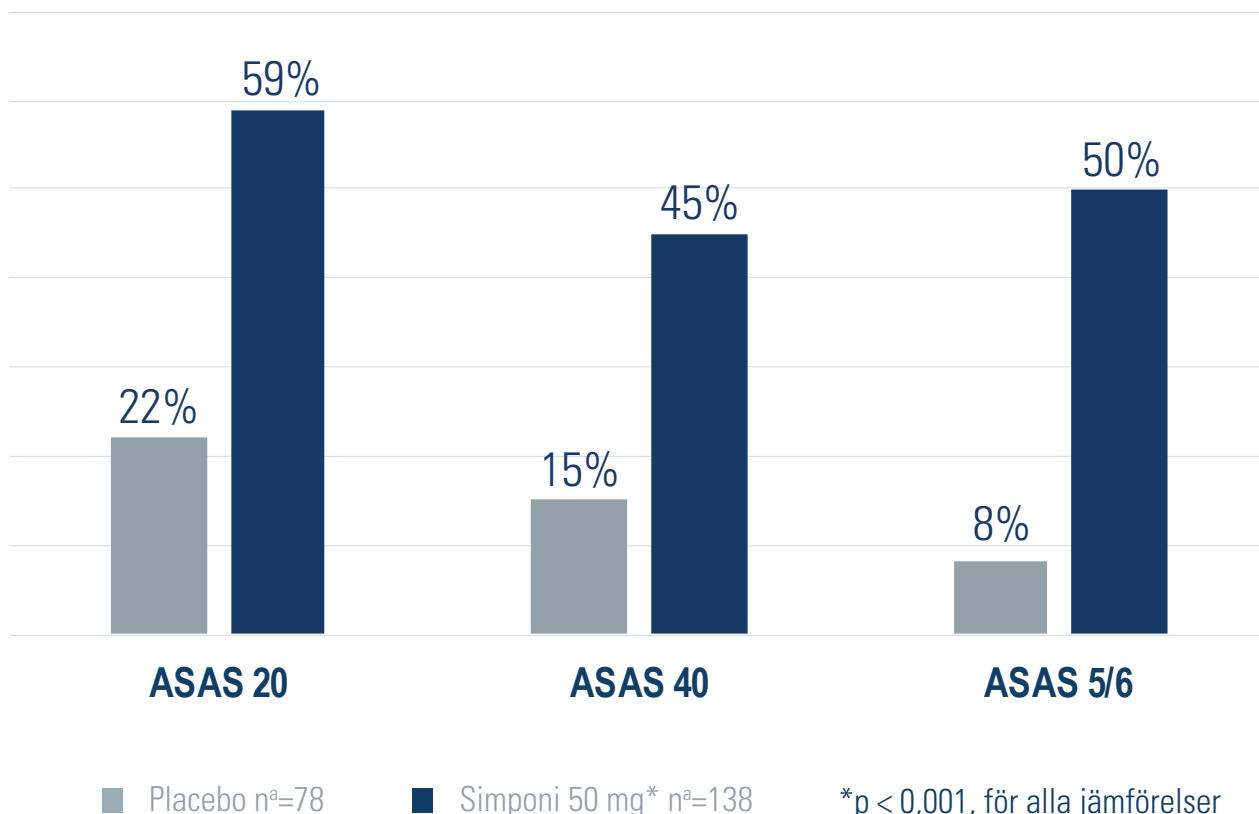
Simponi gav en signifikant minskning av symtom och sjukdomsaktivitet hos patienter med AS vid vecka 14 med bibehållen effekt upp till 5 år.

Behandlingssvar vid vecka 14¹

Primärt effektmått: ASAS20-svar vid vecka 14

Vecka 14

% patienter



*p < 0,001, för alla jämförelser

^an anger randomiserade patienter; aktuellt antal patienter utvärderbara för varje end-point kan variera med tidpunkten

Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns en liknande andel av patienter med ASAS 20 och ASAS 40-svar från vecka 24 till och med vecka 256.

Signifikanta svar på BASDAI

Statistiskt signifikanta svar på BASDAI 50, 70 och 90 ($p \leq 0,017$) sågs även vid vecka 14 och 24. Förbättringar av viktiga sjukdomsaktivitetsmått observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av Simponi och bibehölls till och med vecka 24. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, observerades liknande frekvenser i förändring från baseline av BASDAI, från vecka 24 till och med vecka 256.

Signifikanta förbättringar i fysisk funktion (BASFI) och hälsorelaterad livskvalitet

Behandling med Simponi gav signifikanta förbättringar i fysisk funktion utvärderat i förändringar från baseline av BASFI vid vecka 14 och 24. Även hälsorelaterad livskvalitet mätt med fysiska delpoäng av SF-36 förbättrades signifikant vid vecka 14 och 24. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande förbättring av fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet från vecka 24 till och med vecka 256.

Biverkningar²

Säkerheten i GO-RAISE 5 års studie överensstämde med det som rapporterades vid vecka 24 och vecka 104. Säkerhetsprofil till och med vecka 268 bland alla patienter som behandlats med Simponi (N = 353):

	Andel patienter % (n)
Biverkning	97,5% (n=344)
Allvarlig biverkning	20,4% (n=72)
Allvarliga infektion	5,9% (n=21)
Malignitet	0,8% (n=3)
Reaktion vid injektionsstället	12,2% (n=43)
Behandlingsavbrott pga biverkning	9,1% (n=32)
Dödsfall*	0,3% (n=1)

*Rapporterad dödsorsak hos 1 patient var bukspottkörtelcancer.

Psoriasisartrit (PsA): GO-REVEAL^{1,3}

GO-REVEAL är en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, 24-veckors studie (med öppen långtidsuppföljning upp till 256 veckor) där effekt och säkerhet med Simponi utvärderades hos 405 vuxna patienter med aktiv PsA (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömmande leder) trots icke-steroid anti-inflammatorisk (NSAID)- eller DMARD-behandling. Patienterna i denna studie hade haft en PsA-diagnos i åtminstone 6 månader och hade åtminstone mild psoriasisjukdom. Patienter med varje undergrupp av psoriasisartrit rekryterades, vilket omfattade polyartikulär artrit utan reumatiska knutor (43%), asymmetrisk perifer artrit (30%), distal interfalangeal (DIP) ledartrit (15%), spondylit med perifer artrit (11%), mutilerande artrit (1%). Tidigare behandling med anti-TNF var inte tillåtet.

Simponi eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka*. Patienterna randomiserades till att få placebo, Simponi 50 mg, eller Simponi 100 mg. De patienter som fick placebo övergick till Simponi 50 mg efter 24 veckor.

* Rekommenderat dosintervall med Simponi är en gång per månad, på samma datum varje månad.

Öppen långtidsuppföljning (vecka 52 till 256)

Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsuppföljning. Ungefär 48% procent av patienterna fortsatte med stabila doser av metotrexat (≤ 25 mg/vecka). Enligt studiedesignen kunde patienterna i långtidsuppföljningen, efter beslut av ansvarig prövare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av Simponi.

Primärt effektmått

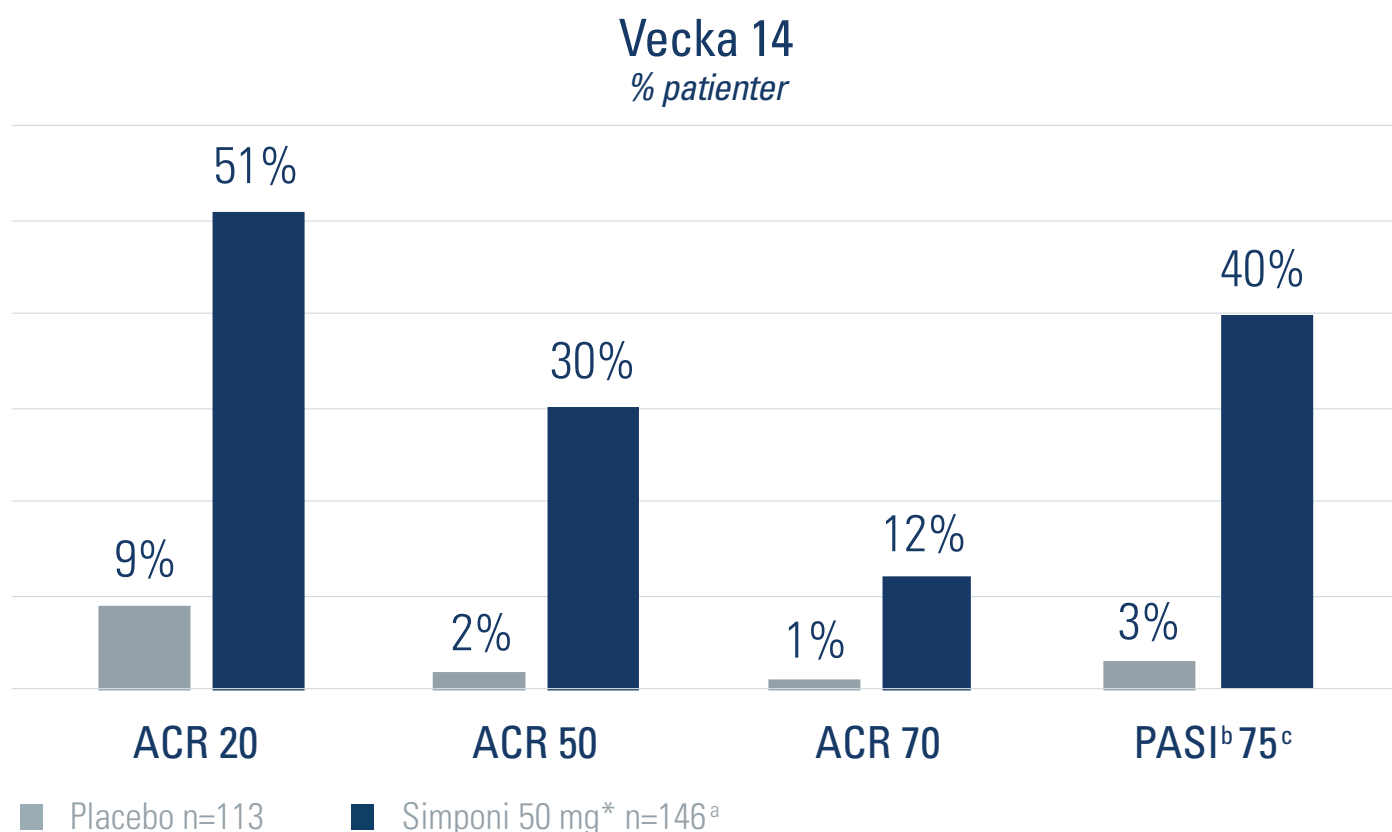
De co-primära effektvariablerna var den procentuella andelen patienter som uppnådde ACR-20 svar vid vecka 14 och förändring från baseline i total PsA modifierad vdH-S score vid vecka 24.

Resultat

Simponi gav en signifikant minskning av symtom och sjukdomsaktivitet hos patienter med PsA vid vecka 14 med bibehållen effekt upp till 5 år.

Behandlingssvar vid vecka 14¹

Primärt effektmått: ACR20-svar vid vecka 14



*p < 0,05 för alla jämförelser

^a n anger randomiserade patienter; aktuellt antal patienter utvärderbara för varje endpoint kan variera med tidpunkten

^b Psoriasis Area and Severity Index

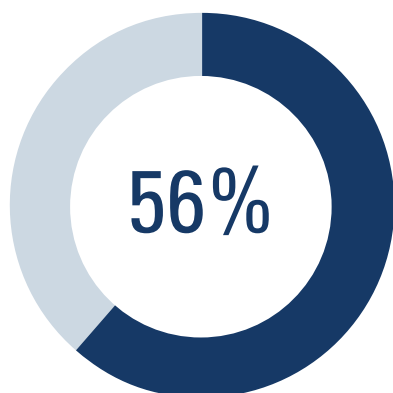
^c Baserat på en undergrupp patienter med $\geq 3\%$ av kroppsytan engagerad vid baseline, 79 patienter (69,9%) i placebo-gruppen och 109 (74,3%) i gruppen som fick Simponi 50 mg.

Behandlingssvar observerades vid den första utvärderingen (vecka 4) efter den initiala administreringen av Simponi. Bland de 146 patienter som randomiserats till Simponi 50 mg stod 70 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. Av dessa 70 patienter uppnådde 64, 46 respektive 31 patienter ACR 20/50/70-svar vid vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

PASI 75 vid vecka 24 och 256

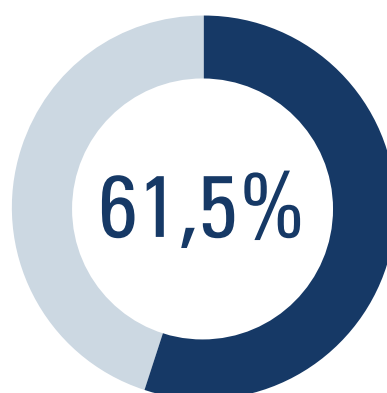
PASI (Psoriasis Area and Severity Index) förbättrades hos patienter som behandlades med Simponi 50 mg från baseline till vecka 256:

Andel patienter vecka 24¹



PASI 75^b
(n=61/109)

Andel patienter vecka 256³



PASI 75^b
(n=67/109)

(vs placebo 1%; n=79, p < 0,05)

Signifikanta svar av DAS28 och förbättring av extraartikulära manifestationer

Statistiskt signifikanta svar av DAS28 observerades även vid vecka 14 och 24 (p < 0,05).

Vid vecka 24 sågs förbättring av parametrar för perifer aktivitet karaktäristiska för psoriasisartrit, såsom antal svullna leder, antal smärtsamma/ömmande leder, daktylit och entesit hos patienter behandlade med Simponi.

Signifikanta förbättringar i fysisk funktion (HAQ DI) och hälsorelaterad livskvalitet

Behandling med Simponi resulterade i signifikant förbättring av fysisk funktion mätt med HAQ DI, såväl som i signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt med fysiska och mentala delsummapoäng av SF-36. Bland de patienter som stod kvar på den behandling med Simponi som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i DAS28 och HAQ DI till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande svar för DAS28 och HAQ DI från vecka 104 till och med vecka 256.

Radiografisk respons

Strukturell skada i både händer och fötter utvärderades med avseende på förändring från baseline i total vdH-S score, modifierad för PsA med tillägg av distala interfalangealler (DIP) i händerna, mätt med röntgen.

Behandling med Simponi 50 mg medförde en lägre progressionstakt av perifer ledskada jämfört med placebobehandling vid vecka 24 med avseende på förändring från baseline i total modifierad vdH-S score (medelförändring \pm SD-poäng var $0,27 \pm 1,3$ i placebogrupper jämfört med $-0,16 \pm 1,3$ i Simponi-gruppen; $p=0,011$). Bland de 146 patienter som randomiserats till Simponi 50 mg fanns röntgendata tillgängliga vid vecka 52 för 126 patienter, av vilka 77% inte visade någon progression jämfört med baseline. Vid vecka 104 fanns röntgendata tillgängliga för 114 patienter och 77% visade inte någon progression från baseline. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, visade liknande frekvenser av patienter ingen progression från baseline från vecka 104 till och med vecka 256.

Biverkningar³

Säkerheten i GO-REVEAL 5 års studie överensstämde med det som rapporterades vid vecka 24, 52 och 104. Säkerhetsprofil till och med vecka 268 bland alla patienter som behandlats med Simponi (N = 394):

	Andel patienter % (n)
Biverkning	88,1% (n=347)
Allvarlig biverkning	21,1% (n=83)
Allvarliga infektion	3,8% (n=15)
Malignitet	5,3% (n=21)
Reaktion vid injektionsstället	9,4% (n=37)
Behandlingsavbrott pga biverkning	12,4% (n=49)
Dödsfall*	1,3% (n=5)

Rapporterad dödsorsak hos 5 patienter: klätterolycka, småcellig lungcancer, motorcykelolycka, matstrupscancer och okänd orsak.

Reumatoid artrit (RA): GO-FORWARD^{1,4}

GO-FORWARD är en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 24-veckors studie (med öppen långtidsuppföljning upp till 256 veckor). Effekt och säkerhet med Simponi utvärderades hos 444 vuxna patienter med måttlig till svår aktiv RA, diagnostiserad enligt American College of Rheumatology (ACR) kriterier minst 3 månader före screening, trots en stabil dos på minst 15 mg/vecka med MTX och som tidigare inte hade behandlats med ett anti-TNF preparat. Patienterna hade minst 4 svullna och 4 ömmande leder.

Patienterna randomiserades till att få placebo + MTX, Simponi 50 mg + MTX, Simponi 100 mg + MTX eller Simponi 100 mg + placebo. Simponi eller placebo administrerades subkutant var 4:e vecka*. De patienter som fick placebo + MTX övergick till Simponi 50 mg + MTX efter 24 veckor.

* Rekommenderat dosintervall med Simponi är en gång per månad, på samma datum varje månad.

Öppen långtidsuppföljning (vecka 52 till och med vecka 256)

Vid vecka 52 gick patienterna in i en öppen långtidsuppföljning. Enligt studiedesignen i RA-studierna kunde patienterna i långtidsuppföljningen, efter beslut av ansvarig prövare, byta mellan doserna 50 mg och 100 mg av Simponi.

Primärt effektmått

I GO-FORWARD var co-primära effektmått den procentuella andel patienter som erhöll ett ACR 20-svar vid vecka 14 och förbättring från baseline i ett hälsoutvärderingsformulär "Health Assessment Questionnaire" (HAQ) vid vecka 24.

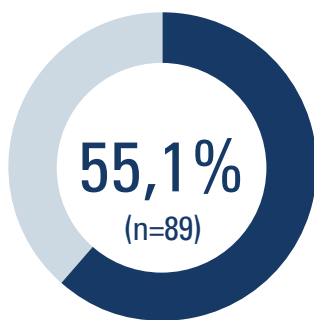
Resultat

Simponi gav en signifikant minskning av symtom och sjukdomsaktivitet hos patienter med RA vid vecka 14 med bibehållen effekt upp till 5 år.

Primärt effektmått: ACR20-svar vid vecka 14 och förändring i HAQ vid vecka 24

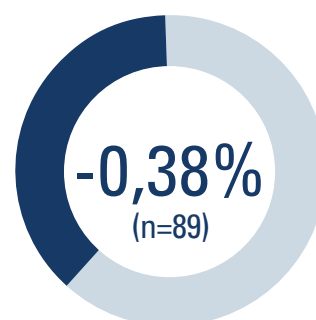
Resultat för Simponi 50 mg + MTX vs placebo + MTX

ACR20 vecka 14¹



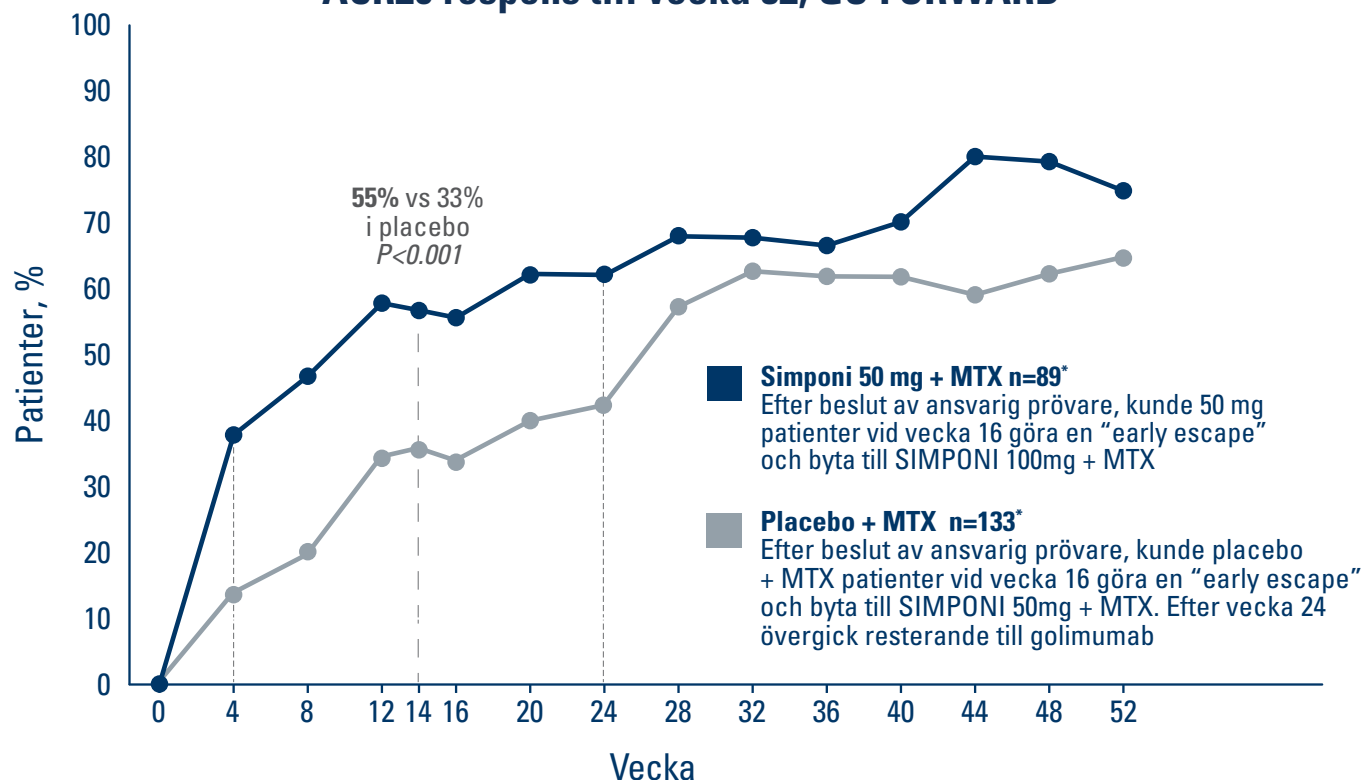
(vs placebo 33,1%, n=133, $p \leq 0,001$)

Förändring i HAQ-DI vecka 24⁵



(vs placebo -0,13%, n=133, $p < 0,001$)

ACR20 respons till vecka 52, GO FORWARD⁴



* n anger randomiserade patienter; aktuellt antal patienter utvärderbara för varje endpoint kan variera vid tidpunkterna.

Bland de 89 patienter i GO-FORWARD som randomiserats till Simponi 50 mg + MTX, stod 48 fortfarande på denna behandling vid vecka 104. ACR 20/50/70-svar vid vecka 104 uppnåddes av 40, 33 respektive 24 patienter. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, observerades liknande frekvenser av ACR 20/50/70-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

Signifikanta svar i DAS28

I GO-FORWARD visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta svar i "Disease Activity Scale" (DAS)28 vid varje i förväg bestämd tidpunkt, vecka 14 och vecka 24 ($p \leq 0,001$). Bland de patienter som stod kvar på den behandling med Simponi som de randomiserats till vid studiestart bibehölls DAS28-svar till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande DAS28-svar från vecka 104 till och med vecka 256.

Signifikanta förbättringar i fysisk funktion (HAQ DI) och hälsorelaterad livskvalitet (SF-36)

Fysisk funktion och oförmåga utvärderades som ett separat effektmått i GO-FORWARD med hälsoutvärderingsformulär HAQ DI. I dessa studier visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ DI från baseline med Simponi jämfört med kontroll vecka 24. Bland de patienter som stod kvar på den behandling med Simponi som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i HAQ DI till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande förbättringar i HAQ DI från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-FORWARD visades kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet mätt med den fysiska delskalan av SF-36 hos patienter som behandlats med Simponi jämfört med placebo vid vecka 24. Bland patienter som stod kvar på den behandling med Simponi som de randomiserats till vid studiestart bibehölls förbättringar i den fysiska delskalan av SF-36 till och med vecka 104. Bland de patienter som var kvar i studien och som behandlats med Simponi, fanns liknande förbättringar i den fysiska delskalan av SF-36 från vecka 104 till och med vecka 256.

I GO-FORWARD observerades statistiskt **signifikanta förbättringar avseende trötthet** mätt med en skala för funktionell utvärdering av trötthet vid behandling av kroniska sjukdomar (FACIT-F).

Biverkningar⁴

Säkerheten i GO-FORWARD 5 års studie överensstämde med det som rapporterades vid vecka 24 och 104. Säkerhetsprofil till och med vecka 268 bland alla patienter som behandlats med Simponi ± MTX (N = 434):

	Andel patienter % (n)
Biverkning	93,1% (n=404)
Allvarlig biverkning	39,6% (n=172)
Allvarliga infektion	11,5% (n=50)
Malignitet	6,2% (n=27)
Reaktion vid injektionsstället	9,2% (n=40)
Behandlingsavbrott pga biverkning	14,1% (n=61)
Dödsfall*	1,8% (n=8)

*Rapporterad dödsorsak hos 8 patienter: 4 inträffade före vecka 104 (andningssvårigheter, sepsis, akut leversvikt och kardiovaskulär insufficiens) och 4 dödsfall inträffade efter vecka 104. Av dessa inträffade 3 hos patienter som fick SIMPONI 100 mg + MTX (lungcancer, septisk chock och lymfoproliferativ störning) och 1 hos en patient som får SIMPONI 100 mg + placebo (bronkialkarcinom).

Referenser:

1. SPC Simponi 10/2021
2. Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):757-61.
3. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1689-94.
4. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Bae SC, Han C, Gathany TA, et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):298-306.
5. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–796. doi:10.1136/ard.2008.099010

Utvald säkerhetstext

Simponi® (golimumab) är en TNF-hämmare, 50 mg, 100 mg och 45 mg/0,45 ml injektionslösning i förfylld injektionspenna och 50 mg även i förfylld spruta, Rx. Subventionsstatus: Simponi subventioneras endast när behandling med etanercept eller adalimumab inte är lämpligt.

Indikationer: Simponi används hos vuxna när svaret på tidigare sjukdomsmodifierande läkemedel varit otillräckligt för följande inflammatoriska sjukdomar; måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (även MTX-naiva med svår aktiv, progredierande RA); aktiv och progredierande psoriasisartrit; svår aktiv ankyloserande spondylit; svår aktiv icke-radiografisk axial spondylartrit samt måttlig till svår aktiv ulcerös kolit. Simponi i kombination med metotrexat (MTX), är avsett för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA) hos barn 2 år och äldre, som svarat otillräckligt på tidigare behandling med MTX.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Aktiv tuberkulos (TB) eller andra svåra infektioner såsom sepsis och opportunistiska infektioner. Måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV).

Övrigt: Patienter ska testas för HBV och TB-infektion innan behandling med Simponi påbörjas samt följas noggrant avseende infektion efter insatt behandling. Risk för att utveckla lymfom eller andra maligniteter hos patienter behandlade med TNF-hämmande medel kan inte uteslutas. Regelbunden hudundersökning rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer för hudcancer. Kvinnor i fertil ålder måste använda lämpliga preventivmedel för att förhindra graviditet och fortsätta i min 6 månader efter avslutad behandling.

SPC okt 2021

För fullständig information vid förskrivning samt priser och förpackningar se www.fass.se.

