



Terapia Biológica en Artritis Psoriática.

Dra. Carol Pérez Zuñiga
P. Universidad Católica de Chile

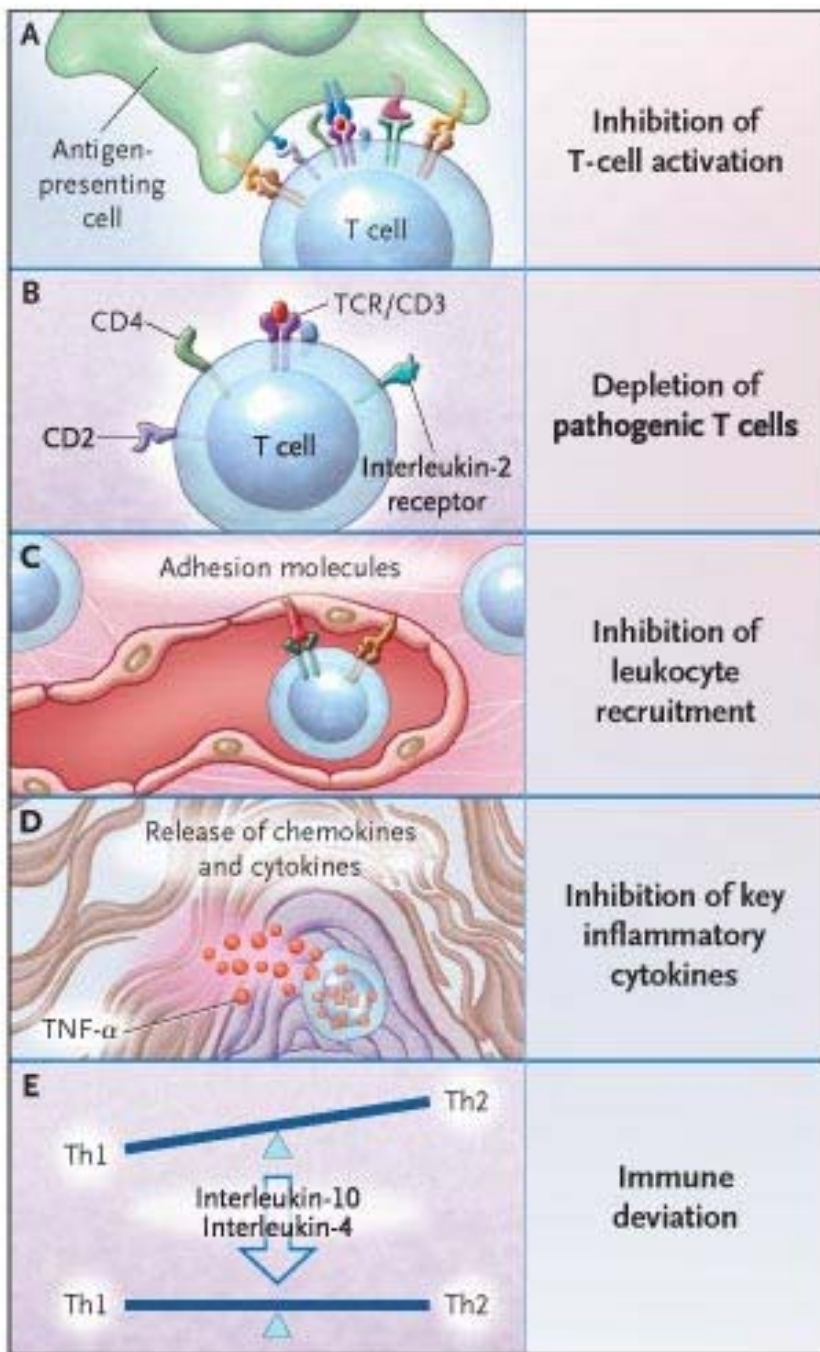
Benjamin Franklin



Boston 1706
Filadelfia 1790

Espondiloartropatías

- Espondilitis Anquilosante
- Espondiloartropatía Indiferenciada
- **Artritis psoriática**
- Artritis reactiva
- Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal

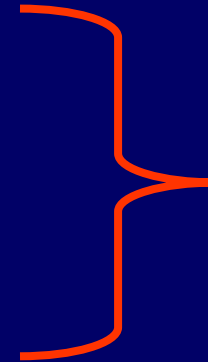


ABATACEPT



Estudios
Fase II en
psoriasis

ALEFACET



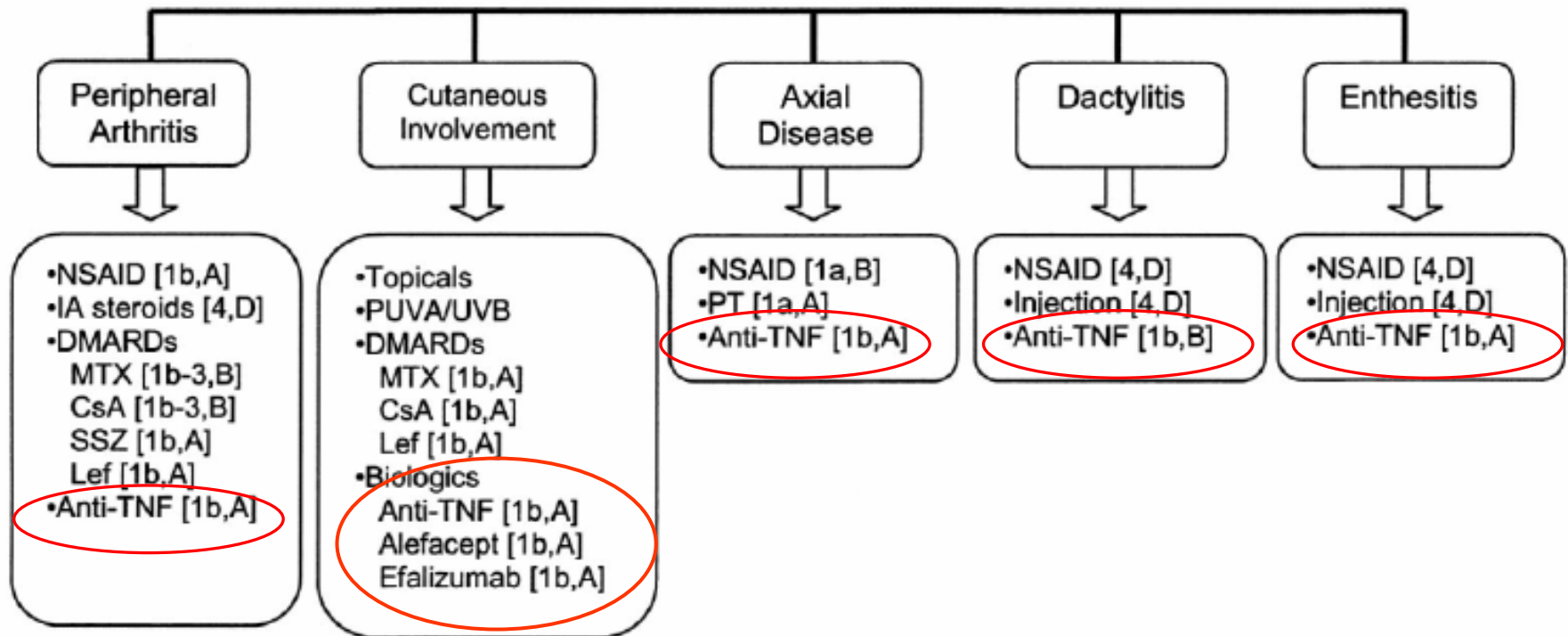
Estudios
Fase II
para PsA

EFALIZUMAB

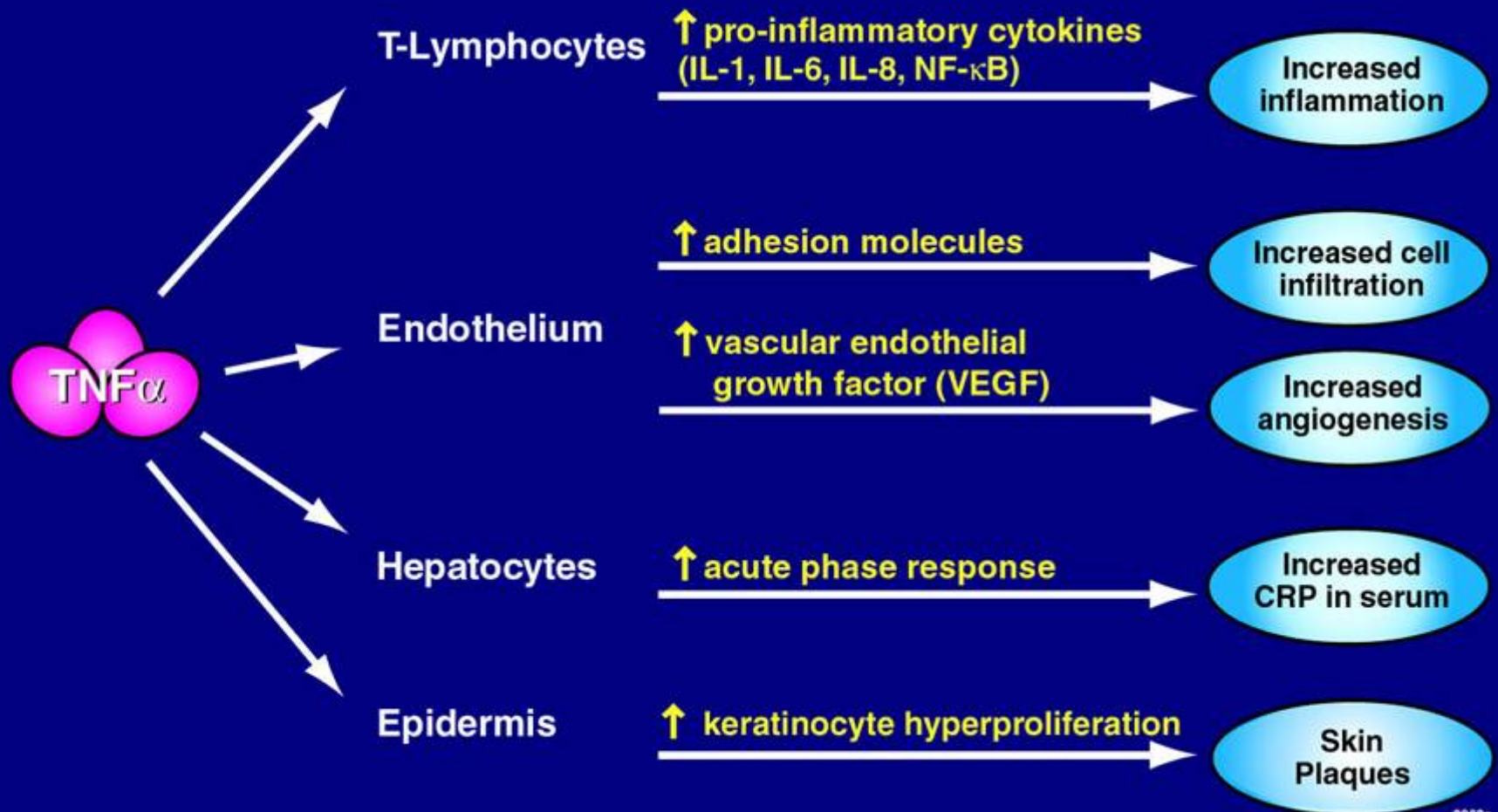
ETANERCEPT
INFLIXIMAB
ADALIMUMAB

rIL-10
rIL-11

Guías para el tratamiento de PsA



Key Actions of TNF- α in Psoriasis



TNF en Psoriasis/PsA

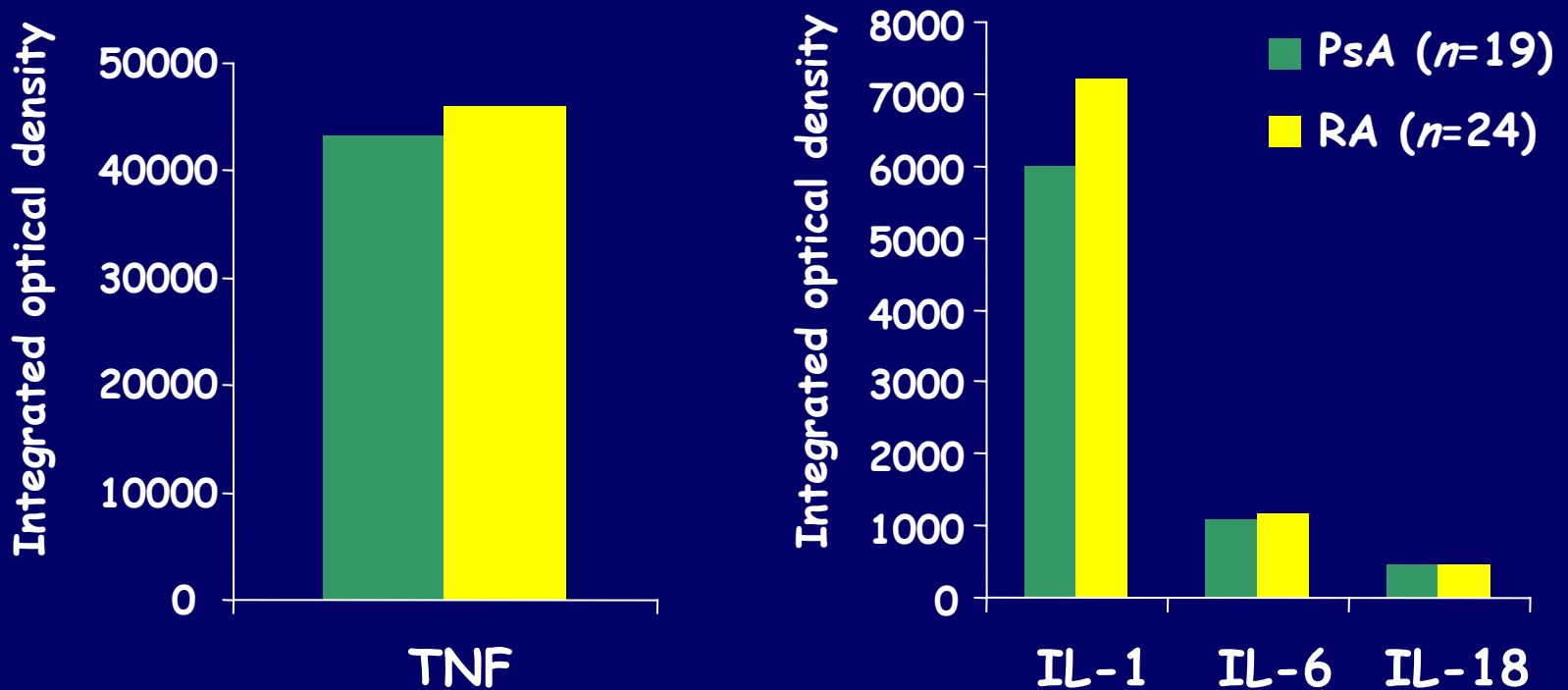
- Sinovial
 - Niveles elevados en los pacientes ^{1,2}
- Plasma
 - Niveles elevados en los pacientes
 - Niveles fluctuantes con la actividad de la enfermedad
- Placas
 - Presente en placas activas³

1. Fraser A, et al. *Arthritis Rheum* 2003;48:3085-95;

2. Ritchlin C, et al. *J Rheumatol* 1998;25:1544-52;

3. Kupper TS. *New Eng J Med* 2003;349:1987-90

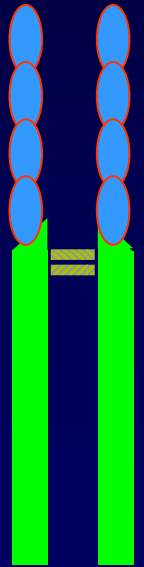
Expresión de Citoquinas Proinflamatorias en la sinovial inflamada



Diferencias no son significativas

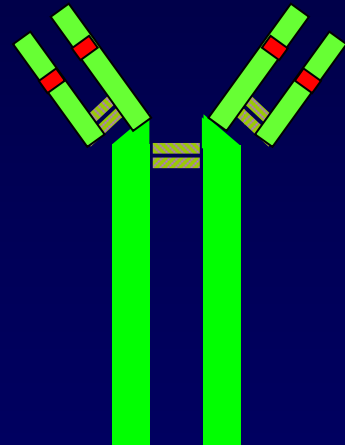
Agentes biológicos anti TNF

p75-human-TNF-receptor-IgG1-Fc-fusion protein



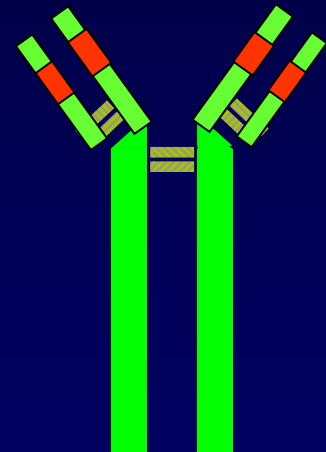
Etanercept
(*Enbrel*®)
-cept receptor

Humanized CD11a/LFA-1-monoclonal antibody



Adalimumab
(*Humira*®)
-umab humanized

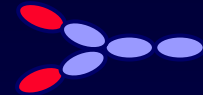
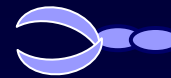
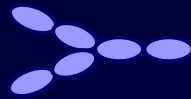
Chimeric monoclonal TNF-α-antibody



Infliximab
(*Remicade*®)
-ximab chimeric



Antagonistas del TNF: Características



	Adalimumab¹	Etanercept²	Infliximab^{3,4}
Structure	Human mAb	TNF receptor-IgG1 Fusion Protein	Chimeric mAb
Binding target	TNF	TNF, Lymphotoxin	TNF
Binding affinity	2.3×10^{10}	10^{10}	1.8×10^9
Half-life	~14 days	3-5.5 days	8-10 days
Administration	sc	sc	iv
Preparation	Liquid	Lyo	Lyo
Dose	40 mg eow	25 mg q2w	3-10 mg/kg q4-8w
Use	Alone or with other DMARDs, incl MTX	Alone (or with MTX - US)	With MTX only

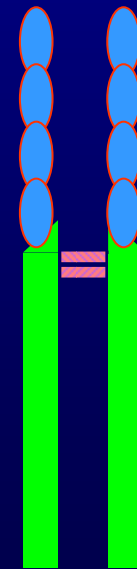
mAb=monoclonal antibody.

1. HUMIRA™ [US package insert]. 2003. 2. Enbrel® [European/US package insert]. 2000/2002.3. Remicade® [US package insert]. 2002. 4. Feldmann M et al. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:397-440.

Etanercept

- Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis.
- Etanercept Treatment of Psoriatic Arthritis Safety, Efficacy, and Effect on Disease Progression

Proteína de fusión:
p75-receptor TNF
humano-IgG1-Fc

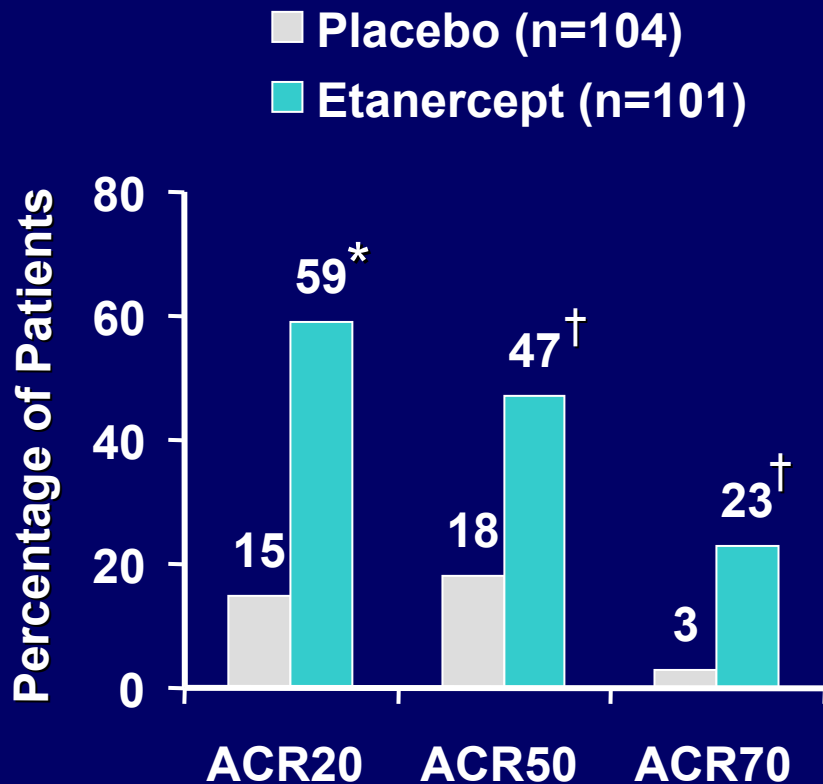


Mease et al Lancet 2000; 356: 385-90
Mease et al A&R 2004;54: 2264

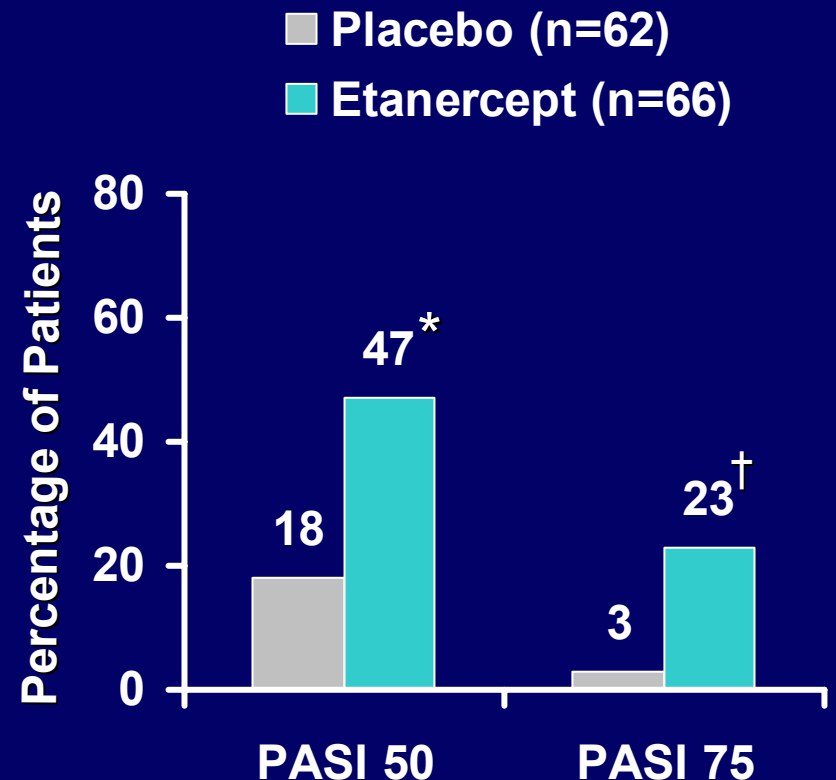
Diseño del estudio

- Pacientes : MTX -/+ y luego randomizados en dos:
 - Placebo (n=104)
 - Etanercept 25mg/ 2 veces semanal (n=101)
- Pacientes continuaron con MTX en dosis estables
- Pacientes permanecieron ciegos hasta la semana 24
- Y luego continuaron en fase abierta hasta las 48 semanas

Respuesta ACR a 12 semanas y PASI 75 a 24semanas



* $p < 0.0001$; † $P < 0.001$

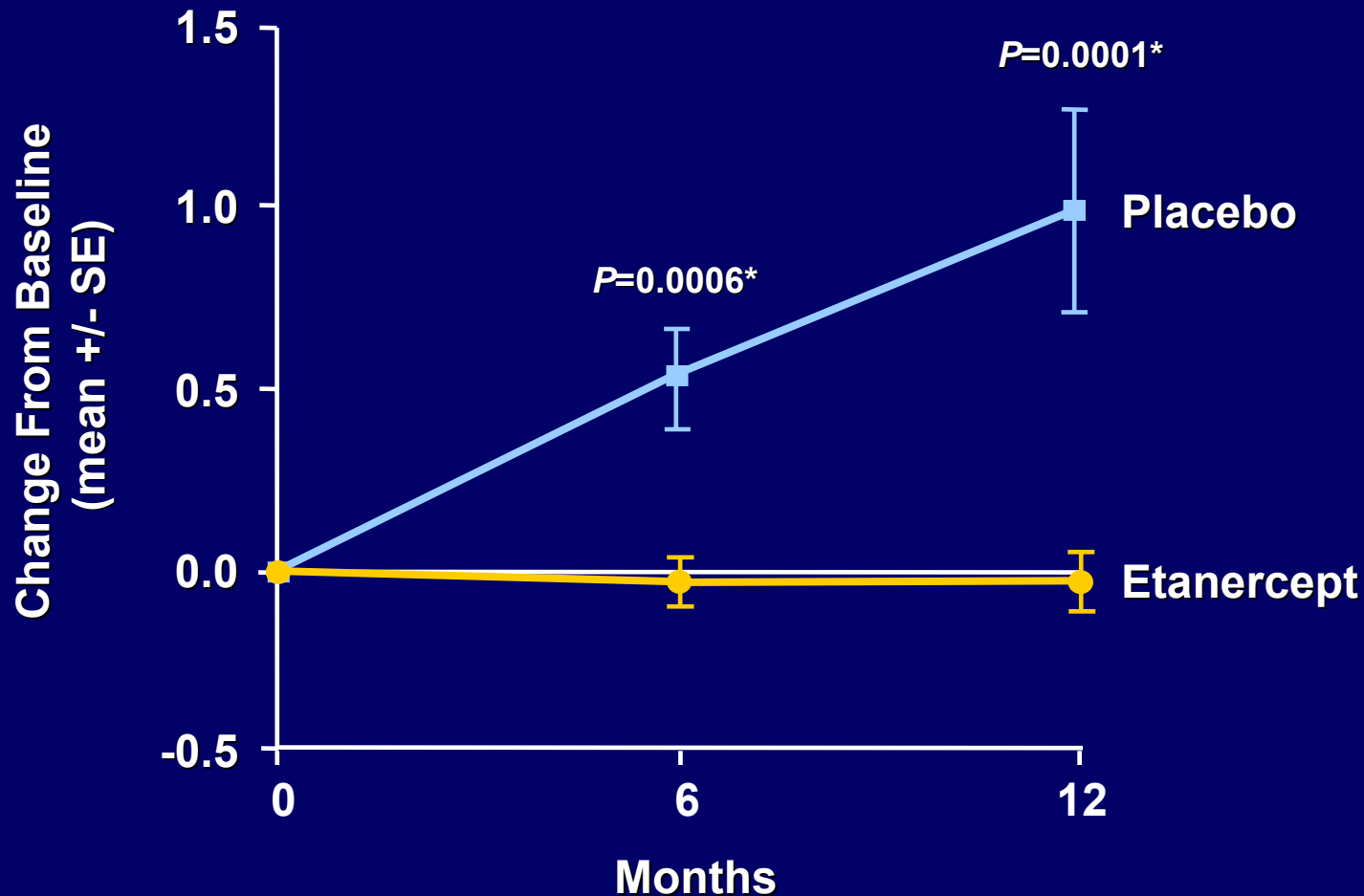


* $p < 0.001$; † $p = 0.001$

Only patients with psoriasis involving 3% of BSA were evaluated

Etanercept y progresion radiográfica en PsA

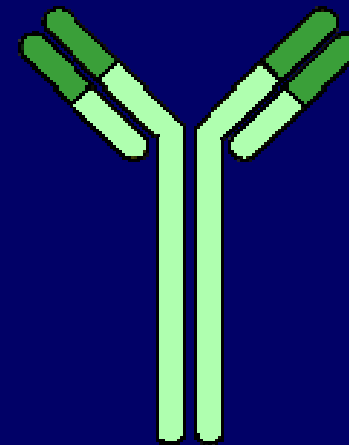
Mean Change in Total Sharp Score Through 12 Months



*Stratified rank test

Infliximab

- Estudio *IMPACT*



25% Proteína de ratón

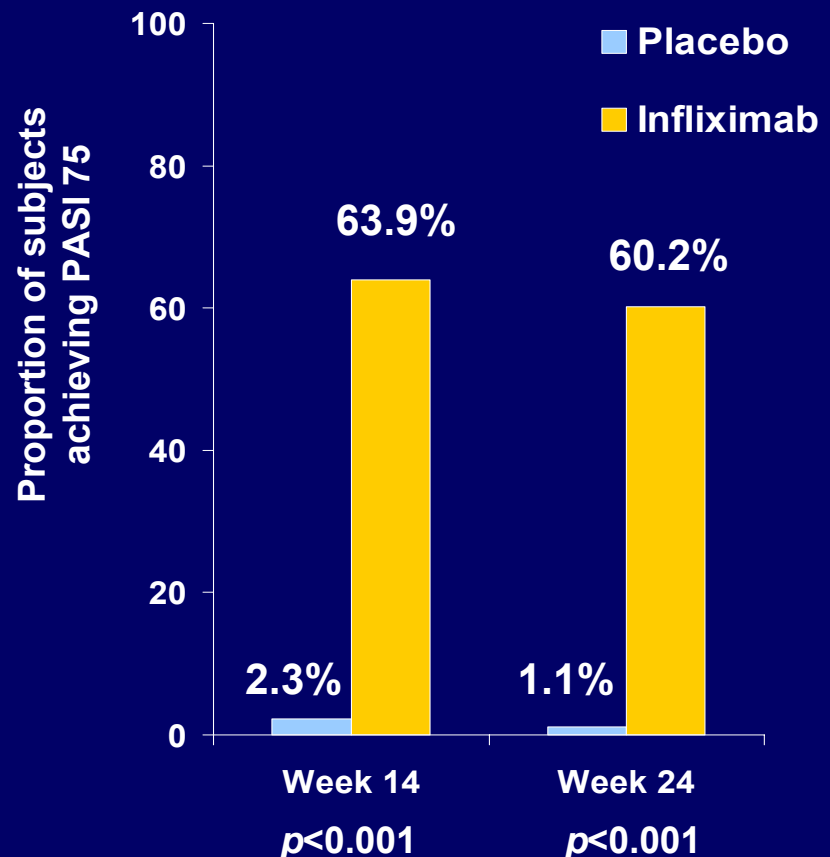
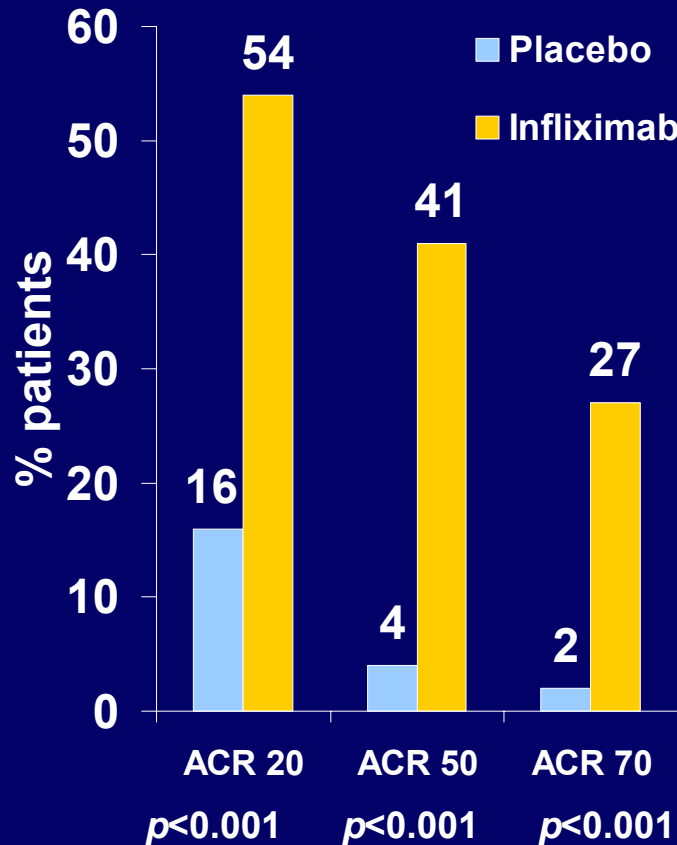
Infliximab in Psoriatic Arthritis: IMPACT 2

- Estudio Multicéntrico, randomizado de pacientes con PsA por al menos 6 meses con una respuesta inadecuada a AINEs o DMARDs
- 200 pacientes con PsA activa, ≥ 5 swollen, ≥ 5 tender joints y CRP ≥ 1.5 mg/dl o rigidez matinal ≥ 45 minutos
- Infliximab 5 mg/kg : 0, 2, 6 and Q8 semanas versus placebo
- MTX, dosis estable >4 semanas
- NSAIDs, prednisona estable >2 semanas
- Sin terapia anti TNF previa

IMPACT 2: ACR y PASI a 24 semanas

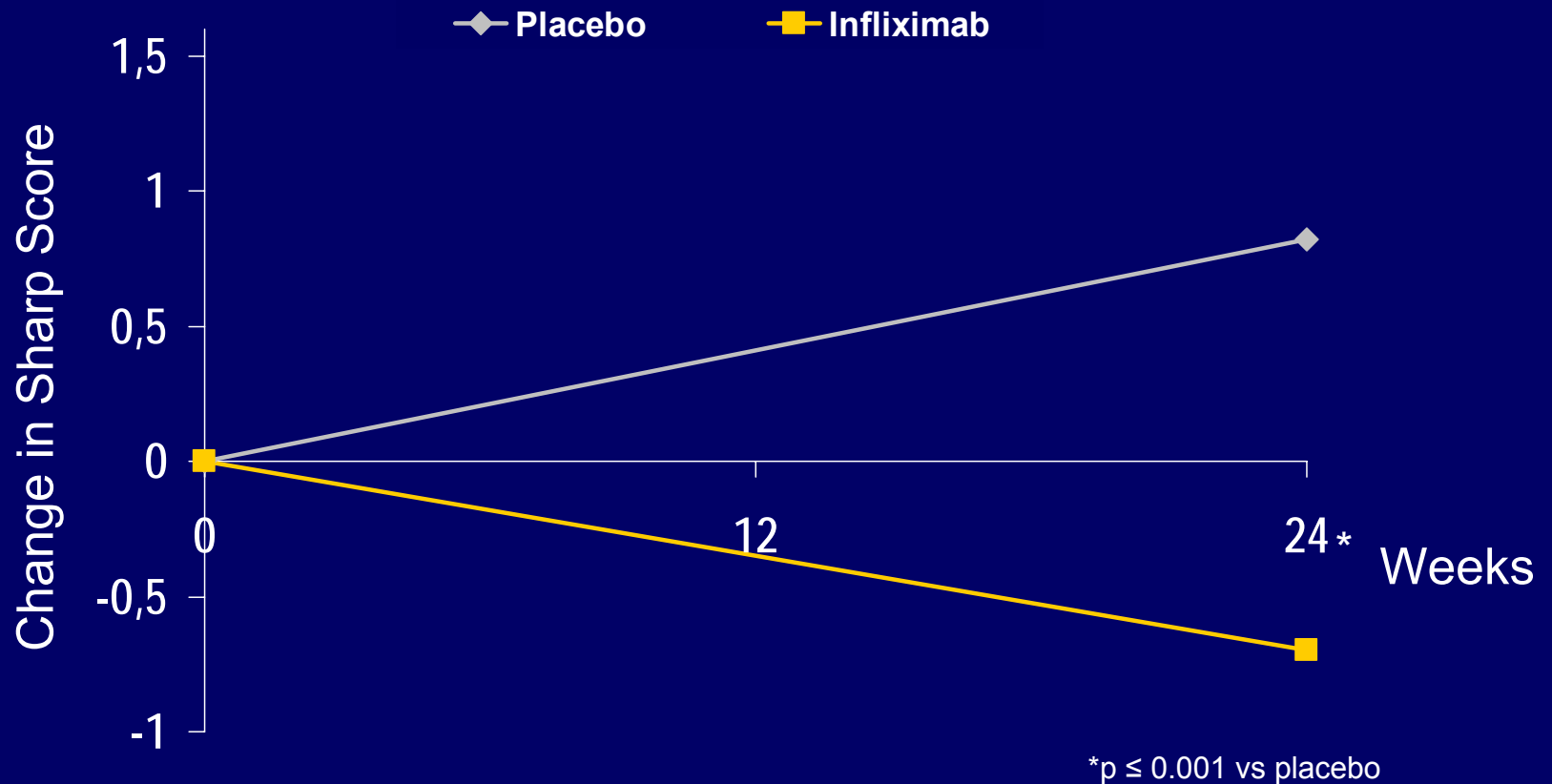
Major secondary endpoint

PASI 75 at Week 14 and Week 24 in subjects with $\geq 3\%$ BSA psoriasis at baseline



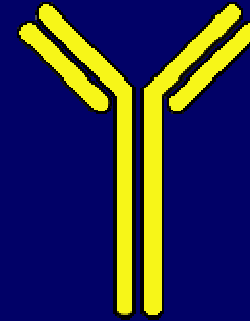
IMPACT2: cambios radiográficos a la semana 24

Changes in modified vdH-S at Week 24



Adalimumab

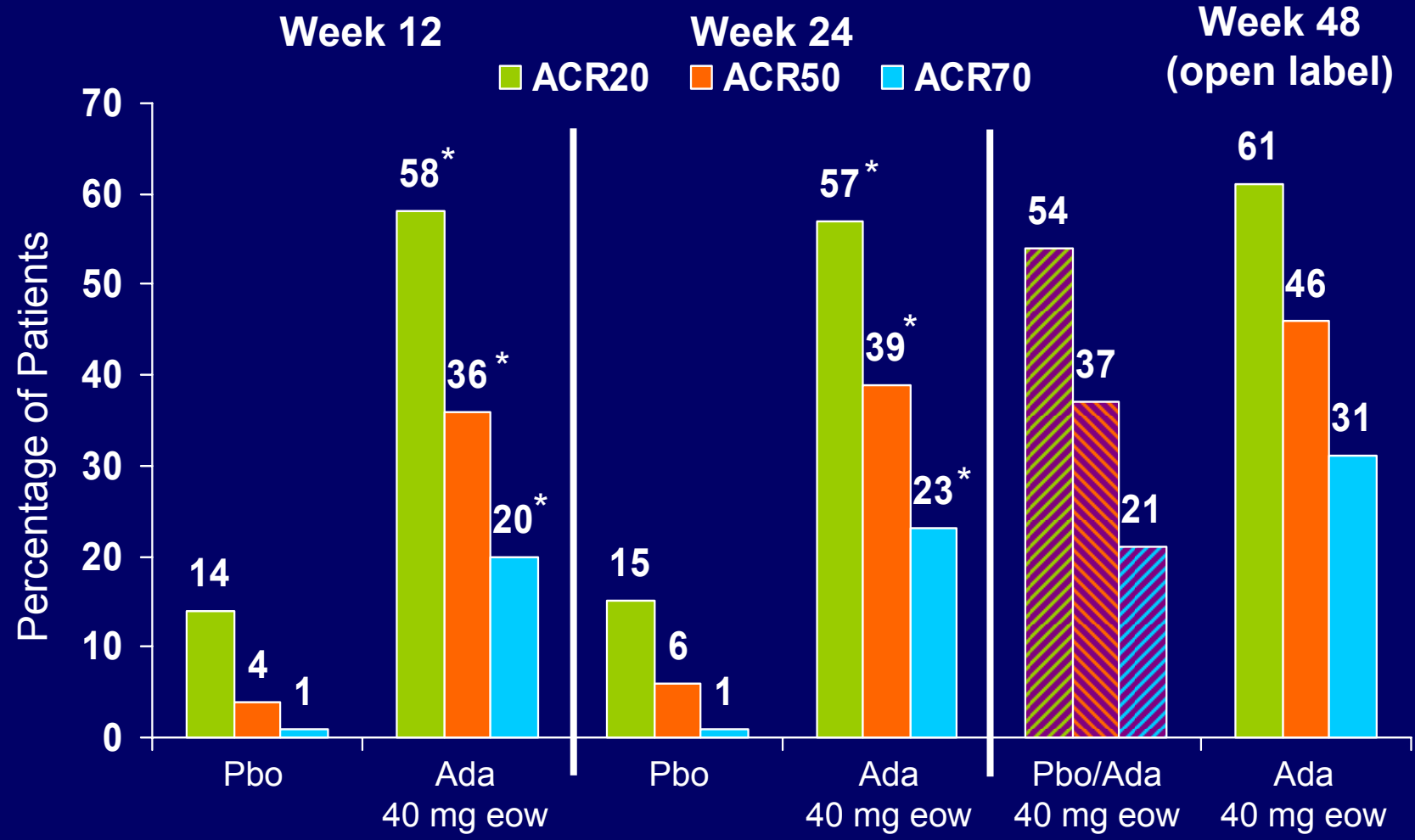
- Estudio ADEPT



Proteína de origen humano



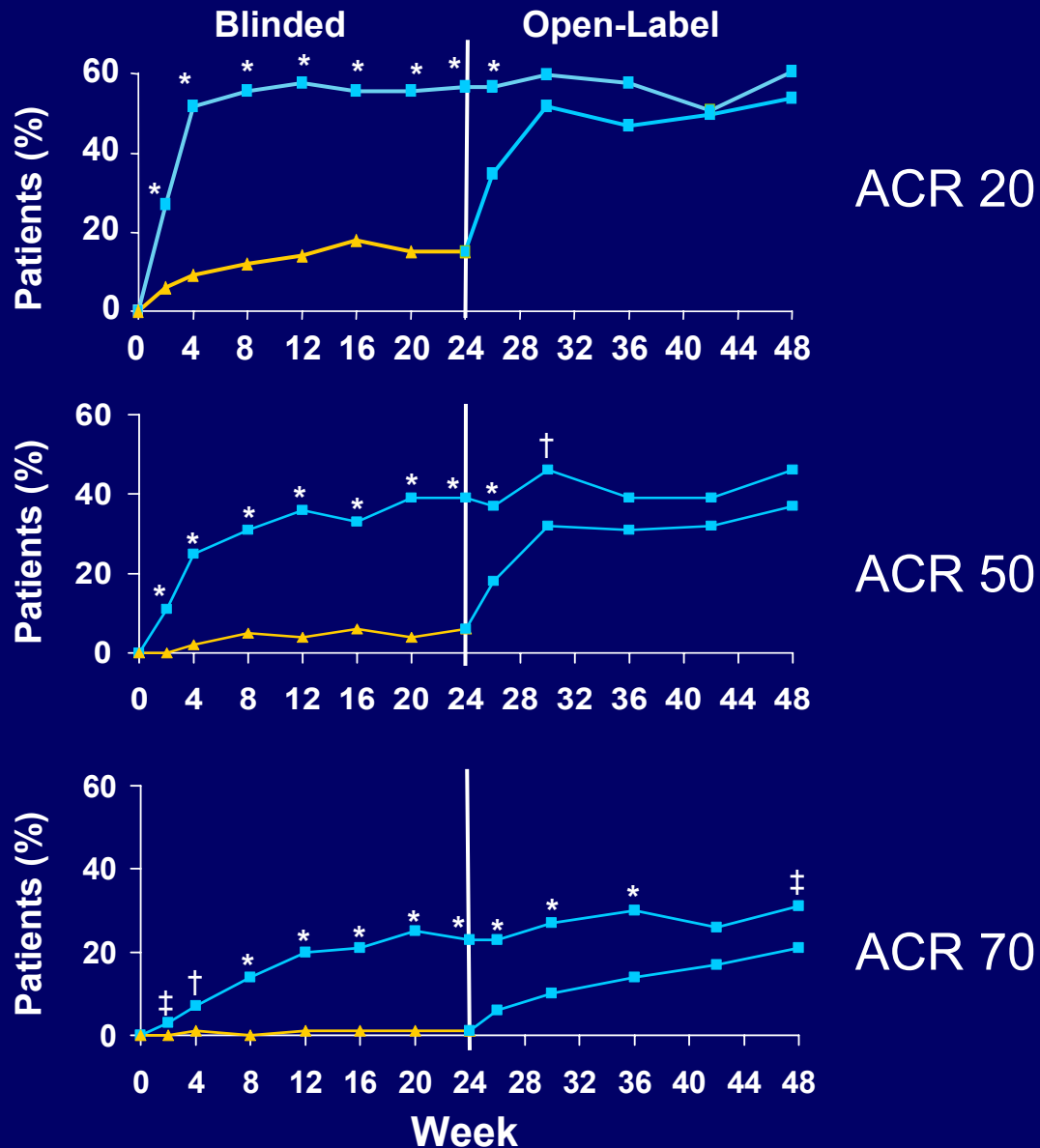
Respuesta ACR a las 12, 24 and 48 semanas



*p<0.001 vs pbo. Non-responder imputation

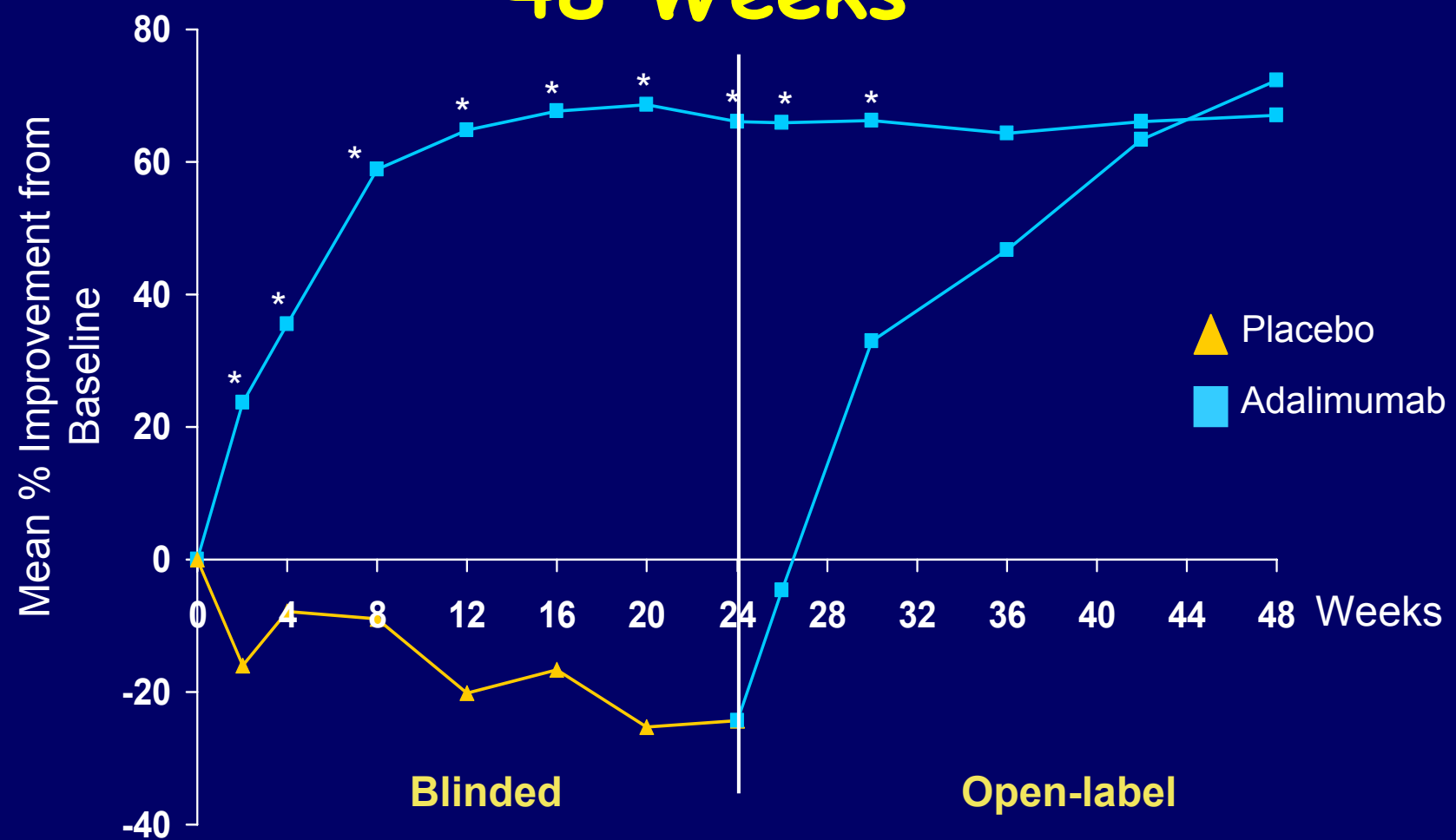
ACR 20/50/70 Response Over Time

■ Adalimumab
▲ Placebo



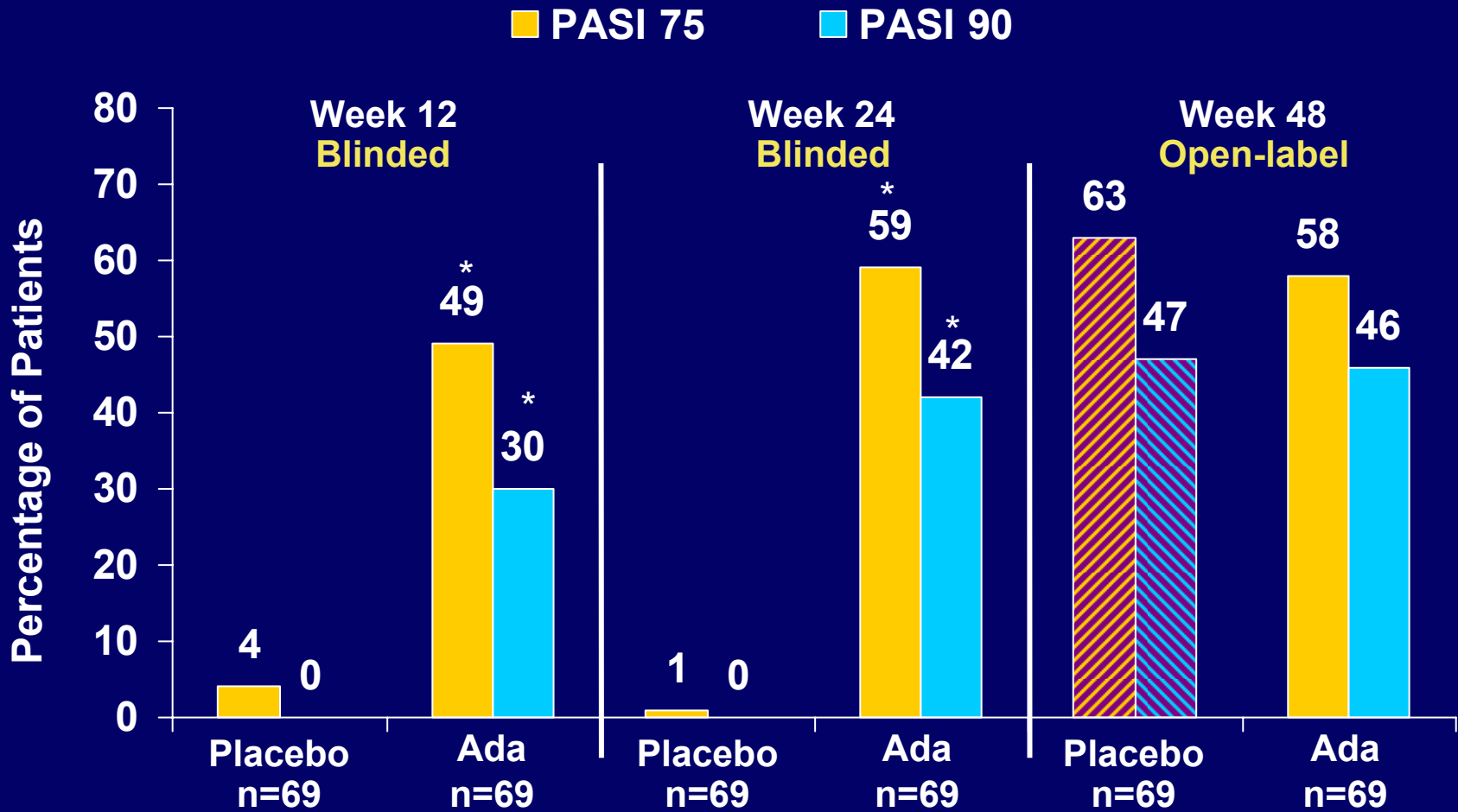
*p<0.001, †p<0.01, ‡p<0.05, adalimumab vs placebo.
Non-responder imputation

Mean PASI Improvement Over 48 Weeks



*p<0.001, adalimumab vs placebo. Patients in the placebo group at Week 48 started adalimumab treatment at Week 24. LOCF

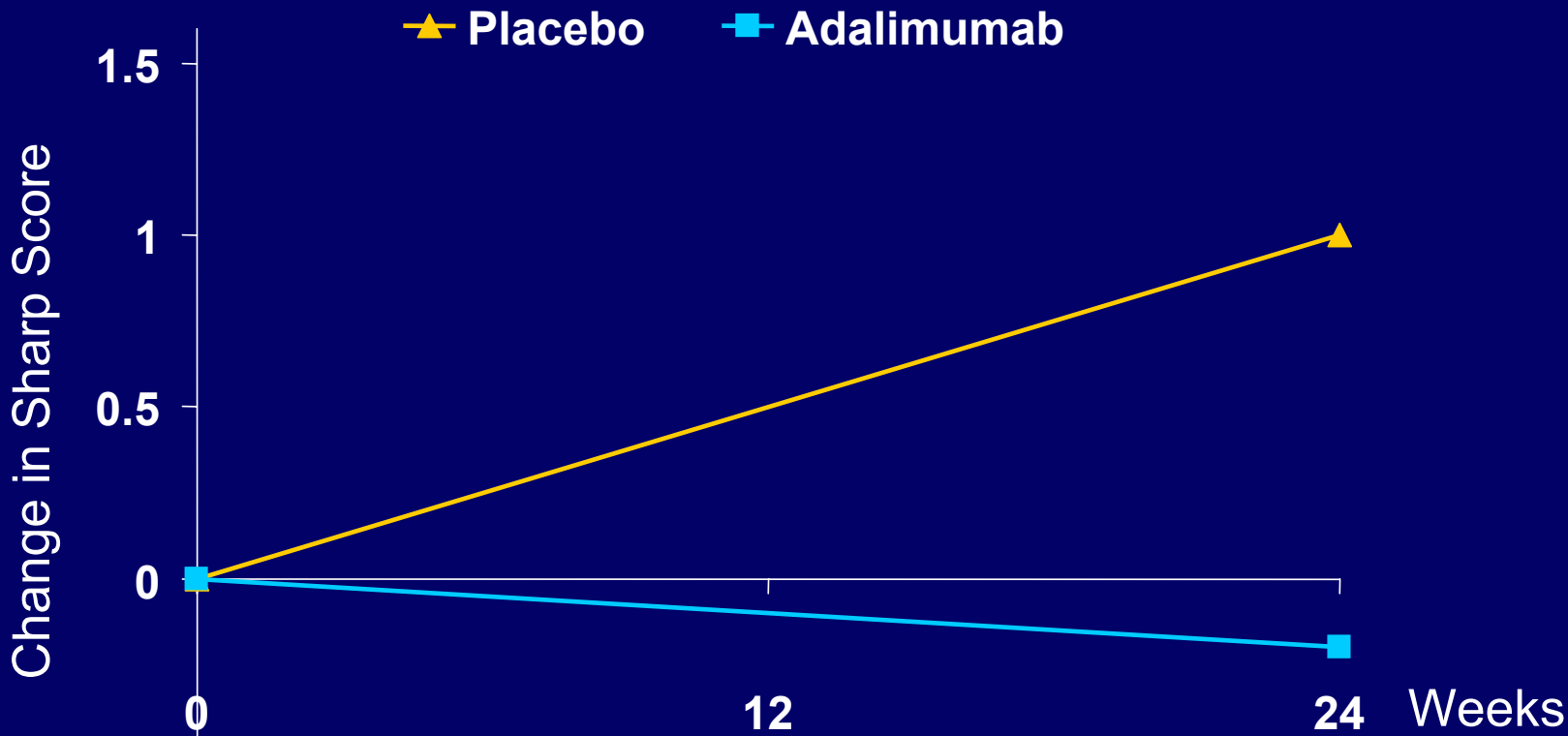
PASI Response Over 48 Weeks



* $p < 0.001$ adalimumab vs placebo. Patients in the placebo group at Week 48 started adalimumab treatment at Week 24. Non-responder imputation.

Adalimumab in PsA: M02-518

Change in Modified Total Sharp Score



	N	Baseline	Mean change
Placebo	152	20.0	1.0
Adalimumab***	144	22.3	-0.2

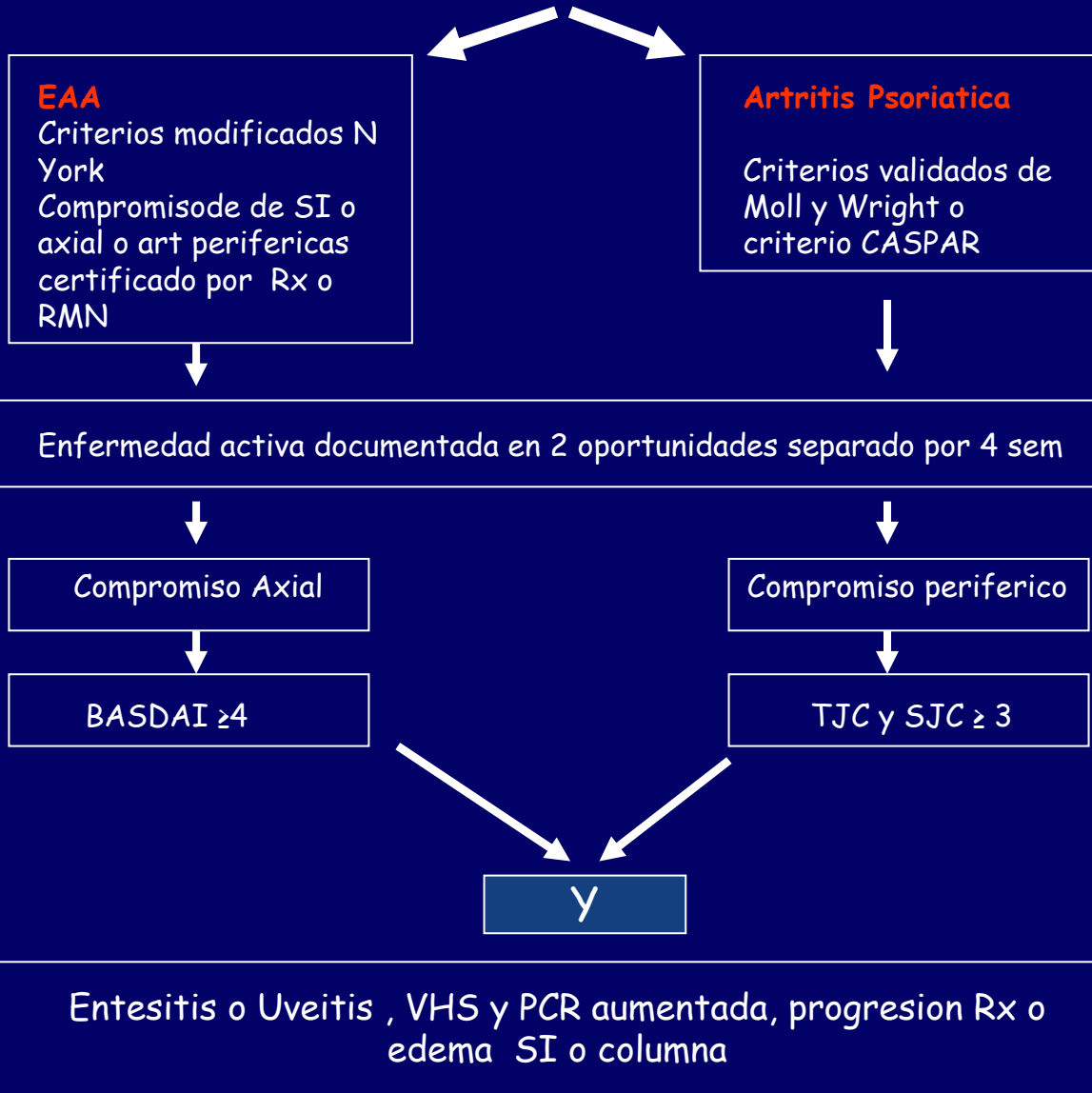
*** $p \leq 0.001$ vs placebo using a ranked ANCOVA

Recommendations of the French Society
for Rheumatology
regarding TNFa antagonist therapy in
patients with ankylosing
spondylitis or psoriatic arthritis: 2007
update

Joint Bone Spine 74 (2007) 638e646

Indicaciones para el uso de anti-TNF α

Diagnostico definitivo de EAA o PsA debe cumplir los siguientes criterios diagnosticos



y

Fracaso a tratamiento convencional

Compromiso Axial

FRACASO A 3 AINEs
en dosis recomendadas
o toleradas por tres
meses consecutivos

Compromiso periferico

**FRACASO AL MENOS
1DMARD**
(Mtx, leflunomida o
Ssz) por 4 meses

Selección de la terapia TNF- α

- NO existen estudios que comparen las tres terapias
- A considerar: características del paciente , presencia de otras patologías, opinión del paciente

Tratamiento concomitante

- No existen estudios clínicos que demuestren que la asociación de un DMARD aumente la eficacia del TNF- α
- A considerar la asociación de Metotrexato a Infliximab para prevenir y reducir la formación de anticuerpos.

Controles

- Registro de efectos adversos
- Conteo articular
- EVA
- Exámenes de laboratorio
- Vigilancia activa de procesos infecciosos

Objetivos del tto	<ul style="list-style-type: none">• <u>Compromiso Axial</u>: 2 puntos o mas de mejoría en el BASDAI• <u>Compromiso Periférico</u>: 30% de disminución en el numero de art comprometidas.
No respondedores	<ul style="list-style-type: none">• No hay evidencia de asociar un DMARD• Ajustar dosis : INFLIXIMAB• Cambio a otro biológico
Intolerancia	<ul style="list-style-type: none">• Decisión de cambio , reiniciar terapia dependerá de la naturaleza de las reacciones adversas
Remisión	<ul style="list-style-type: none">• Disminución y suspensión de AINEs• Ajuste de anti-TNF