

Terapia Biológica en Psoriasis

Visión Dermatológica

Dra. Claudia de la Cruz F.

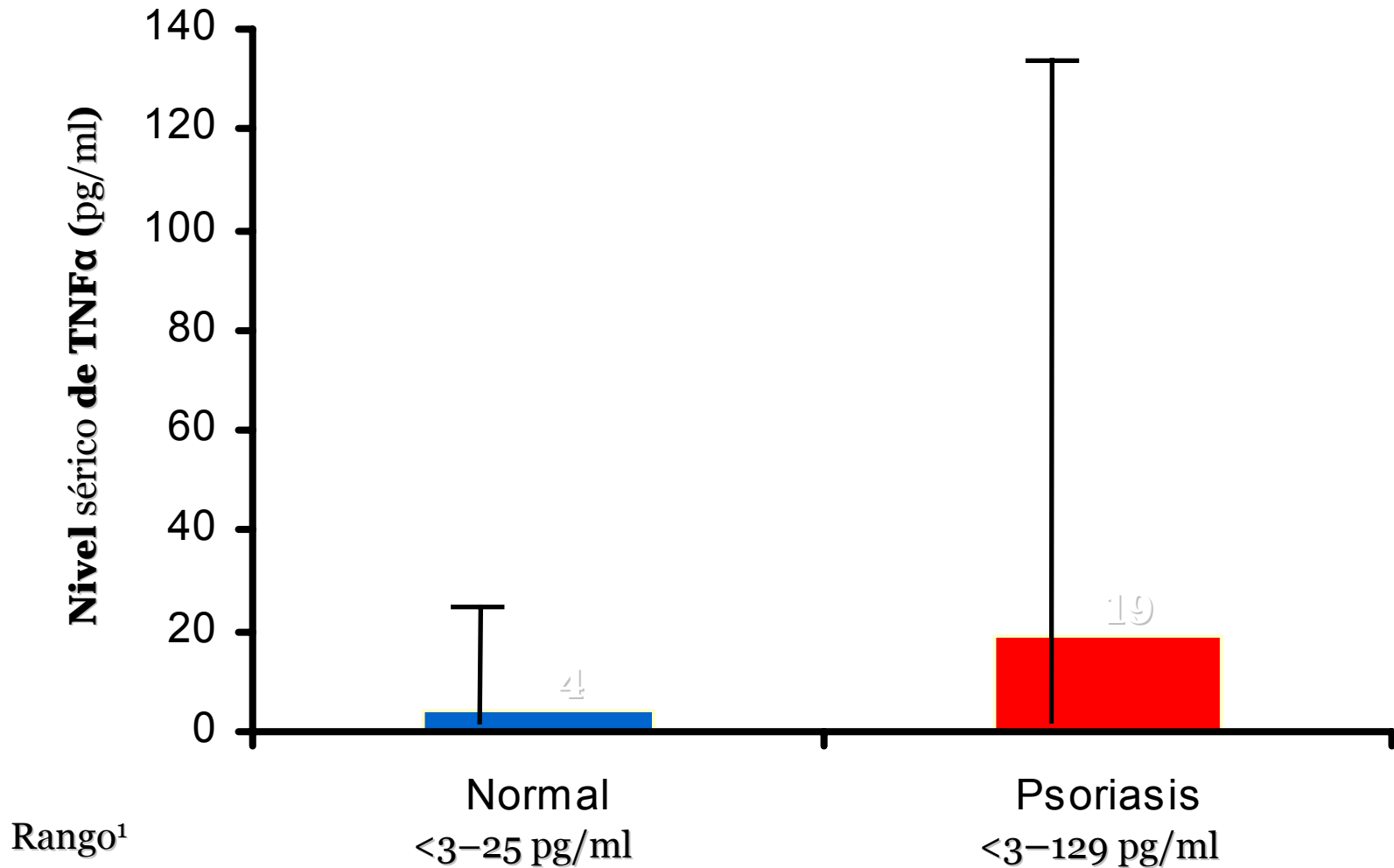
Dermatóloga

P. Universidad Católica de Chile

Psoriasis:

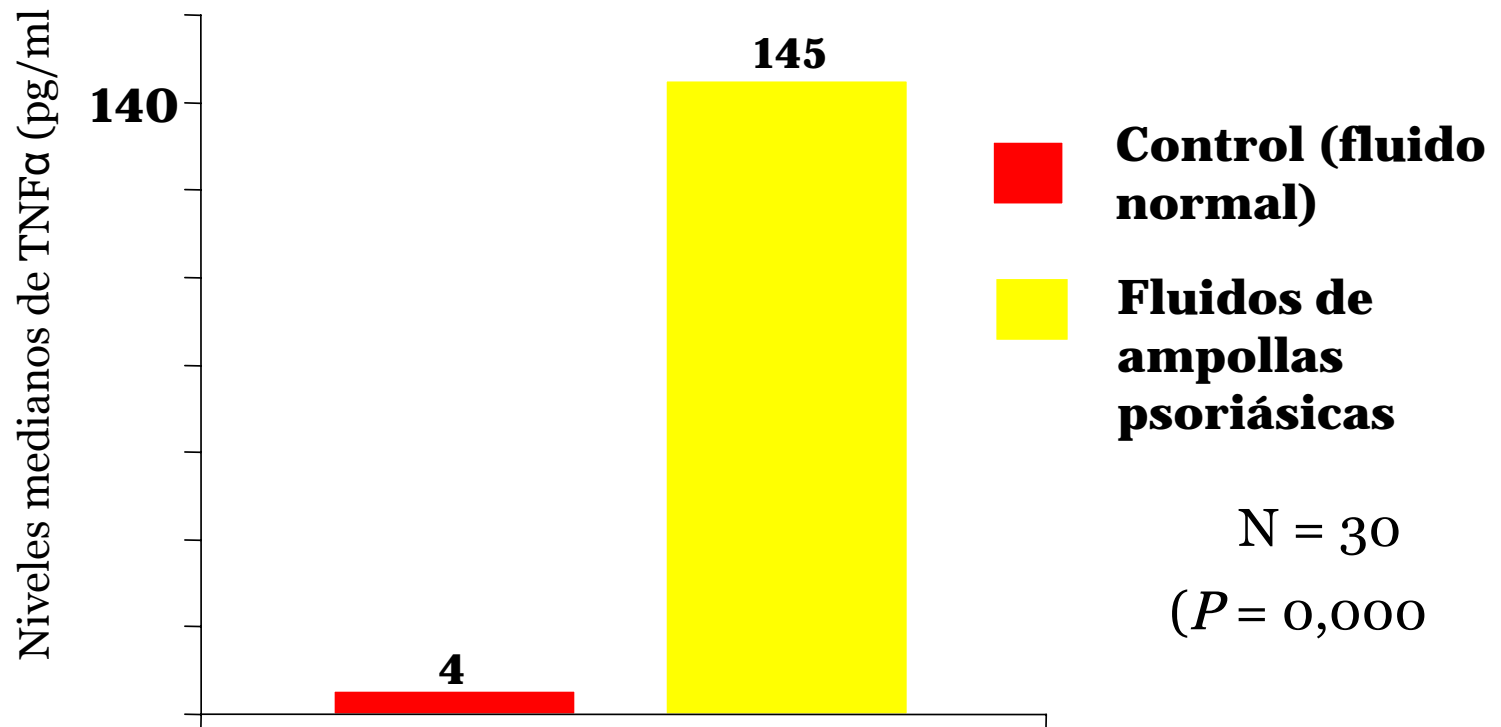
- Asociada a morbilidad en forma importante.
- Negativo impacto en la calidad de vida.
- Psoriasis moderada a severa representan un 20-30% del total y requieren terapia sistémica.
- Grado de satisfacción de los pacientes con los tratamientos actuales es baja.

Sobreproducción de TNF α en Psoriasis



Niveles de TNF α en Psoriasis

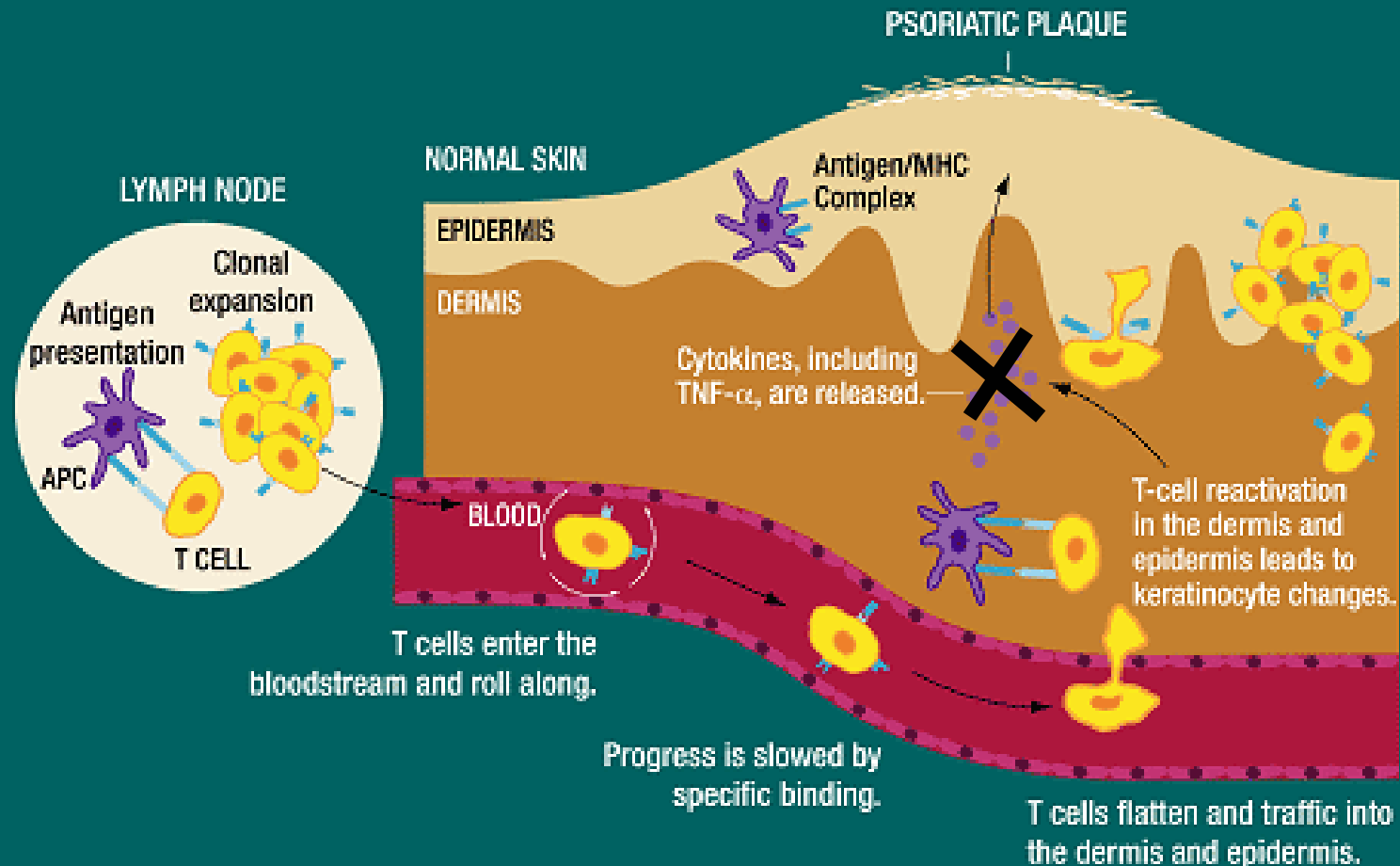
- Los niveles de TNF α en el fluido de las ampollas de la psoriasis resultaron mucho mayores que en sujetos controles sanos



Agentes Biológicos en Psoriasis

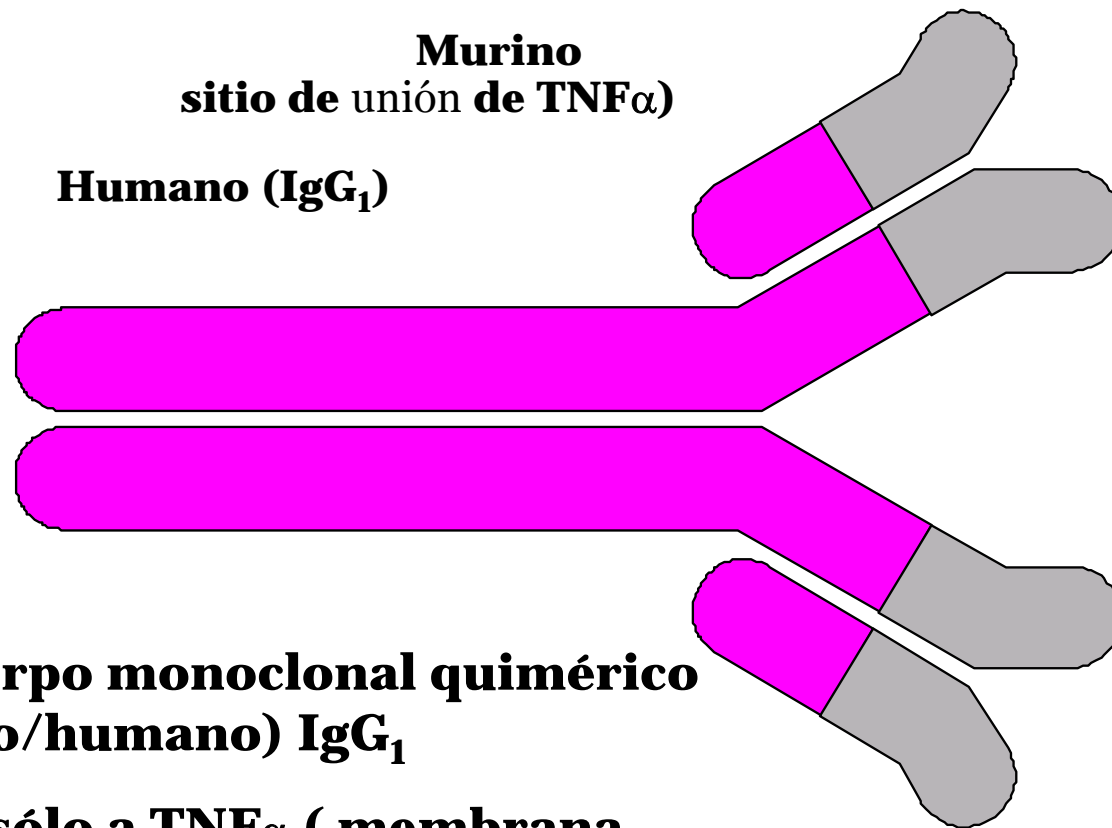
- Target: CPA –activación célula T
 - *Alefacept (Amevive)*
 - *Efalizumab (Raptiva)*
- Target: TNF α
 - *Etanercept (Enbrel)*
 - *Infliximab (Remicade)*
 - *Adalimumab (Humira)*

Figure 4. The Psoriatic Cascade



Anti-TNF α —————

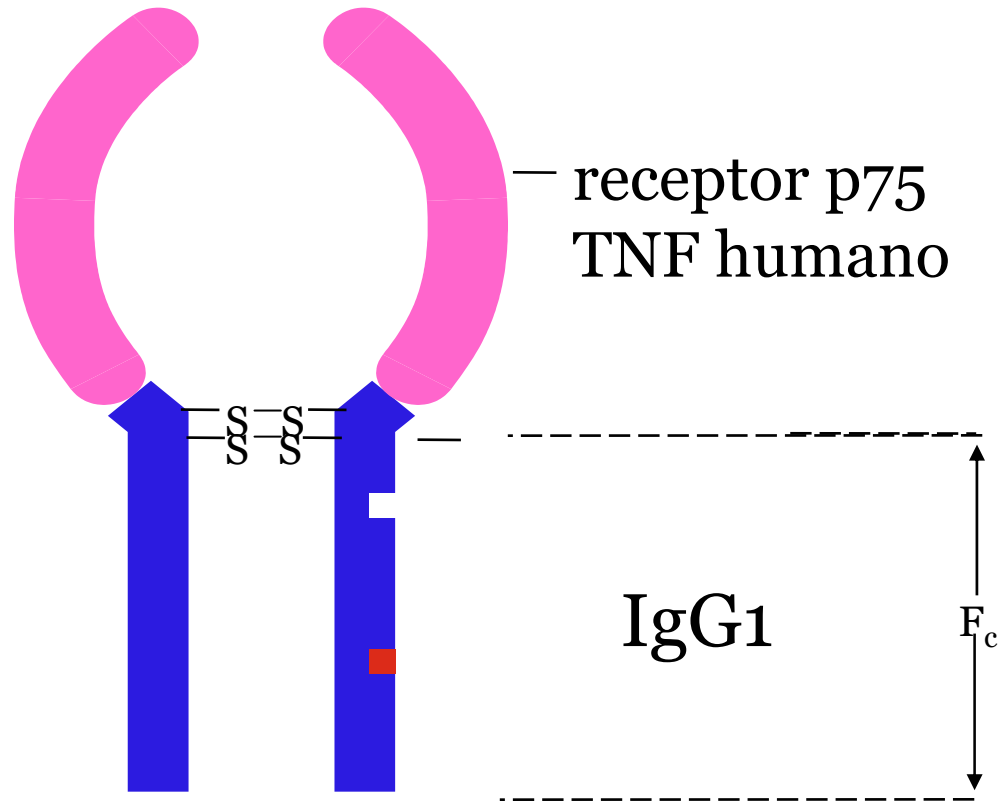
Estructura de Infliximab



**Anticuerpo monoclonal quimérico
(murino/humano) IgG₁**

**Se une sólo a TNF α (membrana,
transmembrana y libre) con gran
afinidad, avidéz y especificidad**

Estructura de Etanercept



Estructura de Adalimumab



Anticuerpo monoclonal humano IgG₁

**Se une a TNF con gran afinidad,
avidéz y especificidad**

Parámetros Farmacocinéticos y Farmacodinámicos

	Etanercept ¹⁻⁴	Efalizumab ⁵	Infliximab ^{2-4, 6}	Adalimumab ^{2-4,7}
Estructura	Receptor soluble proteína humana de fusión	AcMo humano) (97%)	AcMo quimérico	AcMo (97% humano)
Blanco de unión	TNF	LFA-1	TNF	TNF
Vida media	2,9 días	5,5–10,5 días	8-9,5 días	14 días
¿Inhibe linfotoxina α ?	Si	Desconocido	No	No
Fija complemento (<i>in vitro</i>)	No	Desconocido	Si	Si
Lisa las células que expresan TNF (<i>in vitro</i>). Significado clínico desconocido)	No	Desconocido	Si	Si
Anticuerpos no neutralizantes (% de pacientes positivos)	~3%	6%		5% Antic neutralizantes (1% en MTX, 12% en monoterapia)
Indicaciones	Pso/AR/APs/ARJ/EspAnquil	Pso en placas	Pso en placas/AR	APs/AA/EspAnquil

Infliximab

Infliximab: estudios clínicos en la psoriasis

Chaudhari y cols. Lancet. 2001	Fase I/II IIS	Infliximab 0, 5, 10 mg/kg	DDC*, Inducción 0, 2, 6 sem	n = 33
T31 Gottlieb y cols. JAAD. 2004	SPIRIT fase II	Infliximab 0, 3, 5 mg/kg	Inducción 0, 2, 6 sem A las 26 sem reinfusión	n = 249
T38 Reich y cols. Lancet. 2005	EXPRESS fase III	Infliximab 0 frente a 5 mg/kg	Inducción → cada 8 sem Mantenimiento 50 sem	n = 378
T44	EXPRESS II fase III	Infliximab 0, 3 frente a 5 mg/kg	Inducción → cada 8 sem Mantenimiento frente a tratamiento según las necesidades 50 sem	n = 835

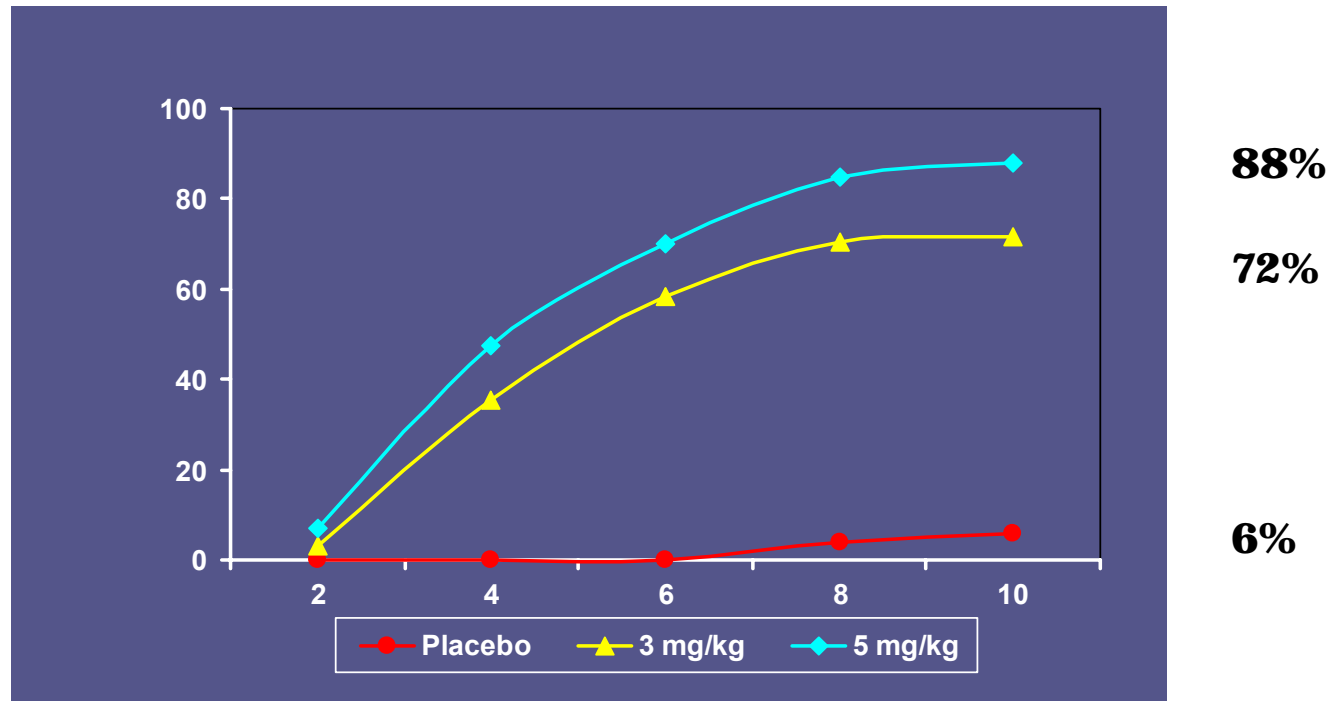
* DDC, demostración de concepto

SPIRIT: PASI 75 Response With Infliximab

Percent of Patients by Treatment Group With $\geq 75\%$ Improvement in PASI Through Week 10

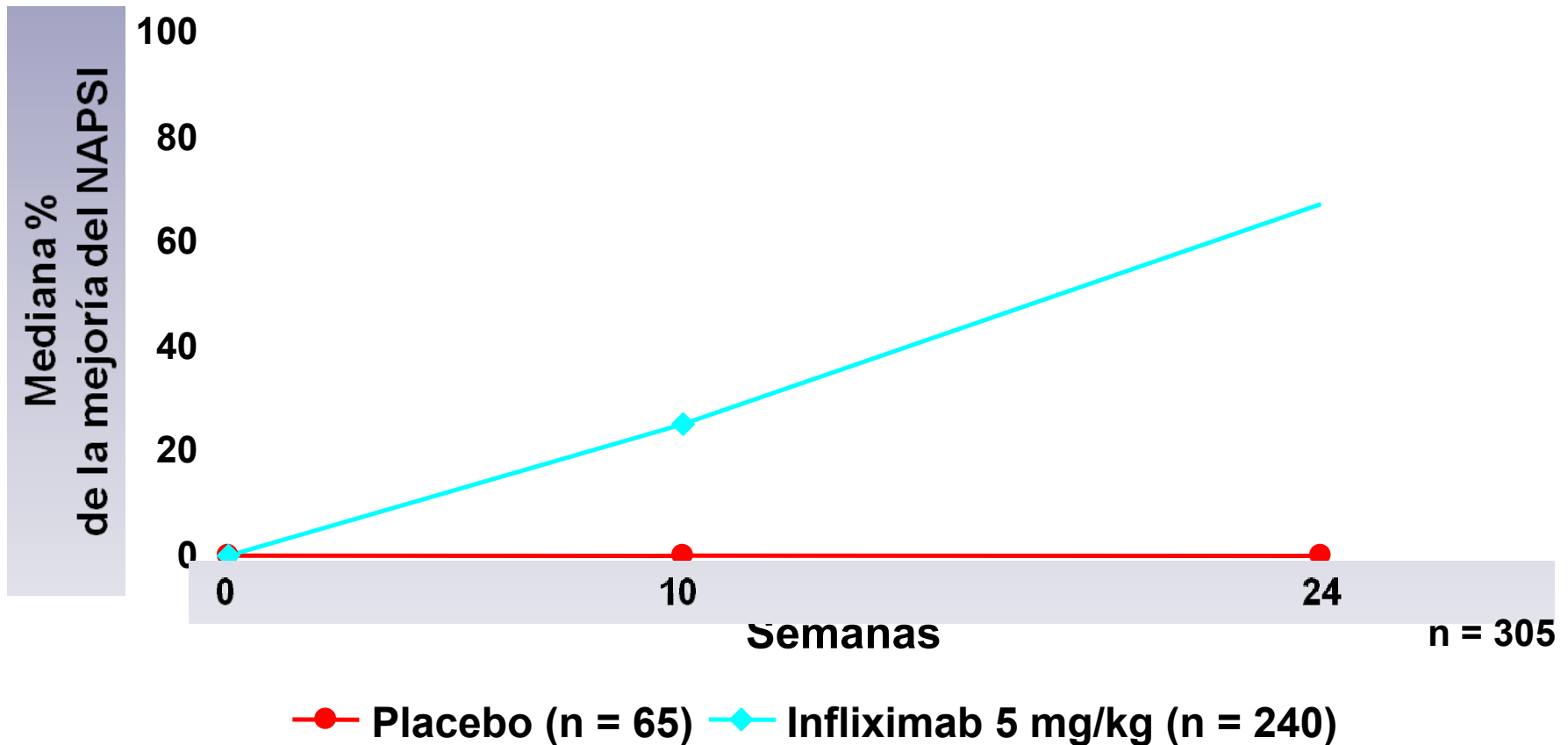
*** $P < 0.001$ vs placebo**

% of patients with $\geq 75\%$ improvement in PASI



Infliximab mejora de forma significativa la psoriasis ungueal

Resultados a las 24 semanas

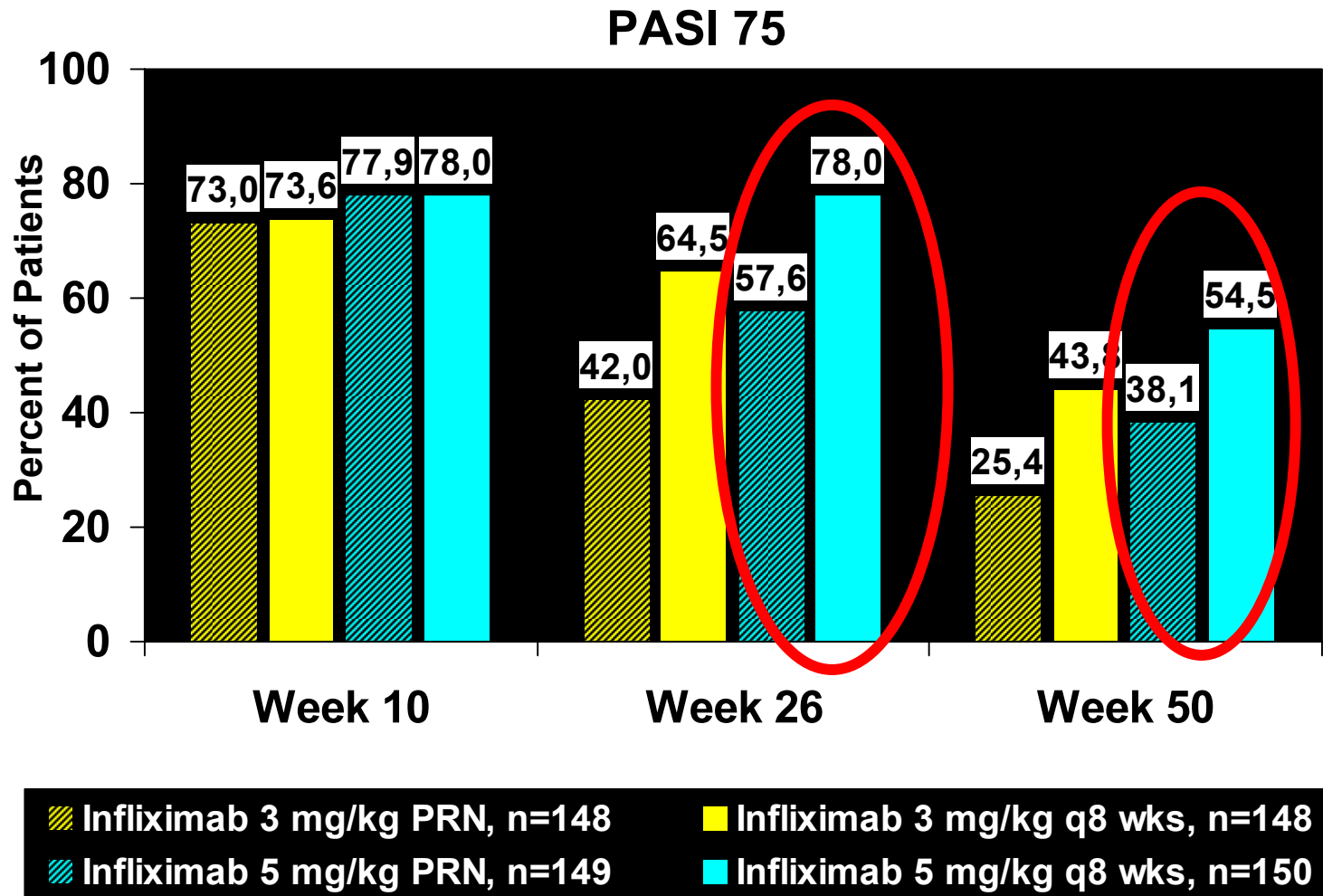


¿Terapia intermitente? EXPRESS II

Terapia en mantenimiento cada 8
semanas
versus
“a demanda”

Menter A et al: A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. JAAD 2007;56:31-44

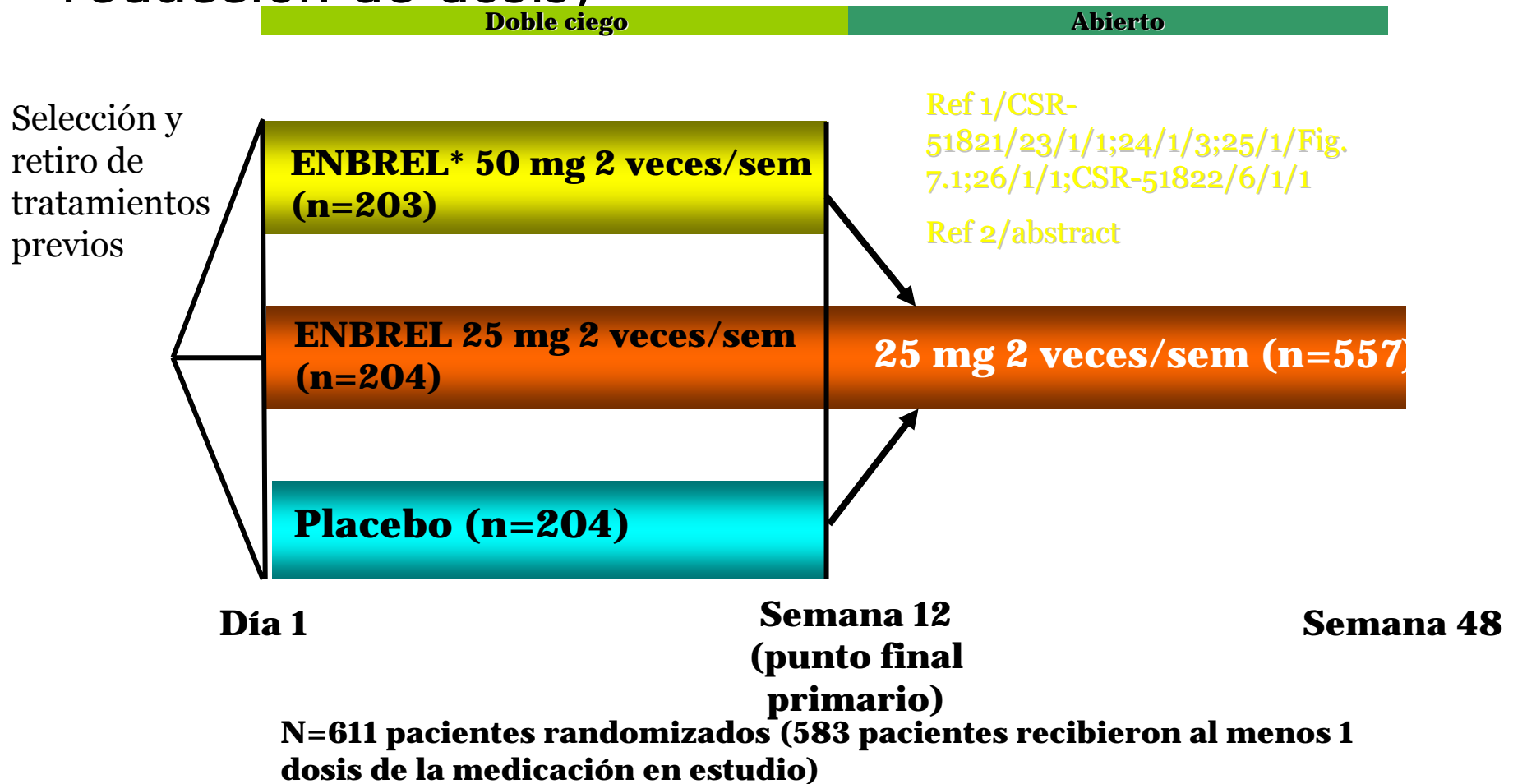
EXPRESS II: Resultados hasta la semana 50



5 mg/kg cada 8 semanas se correlaciona con el mayor nivel de eficacia clínica

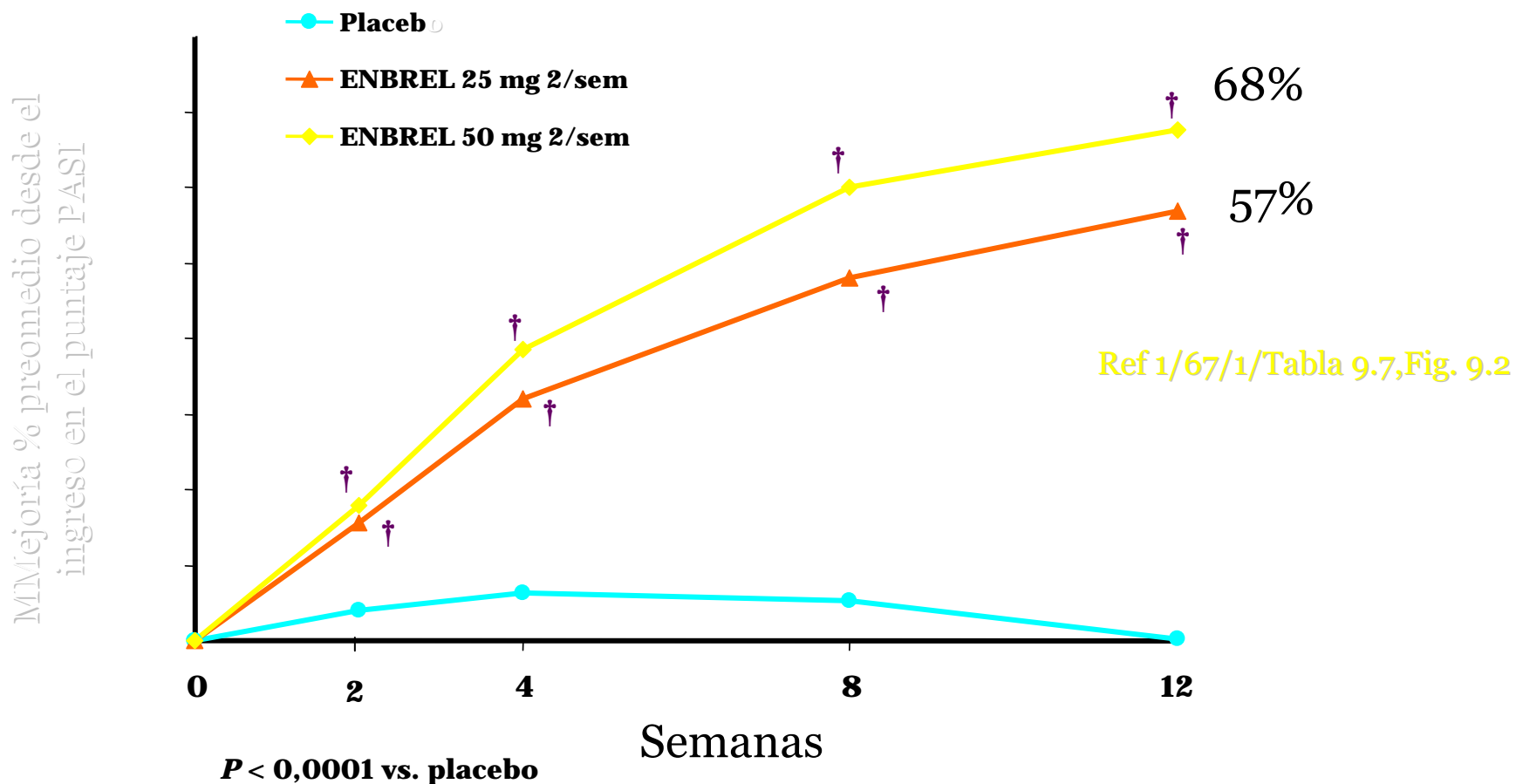
Etanercept

Diseño de estudio global Fase III (Datos de reducción de dosis)

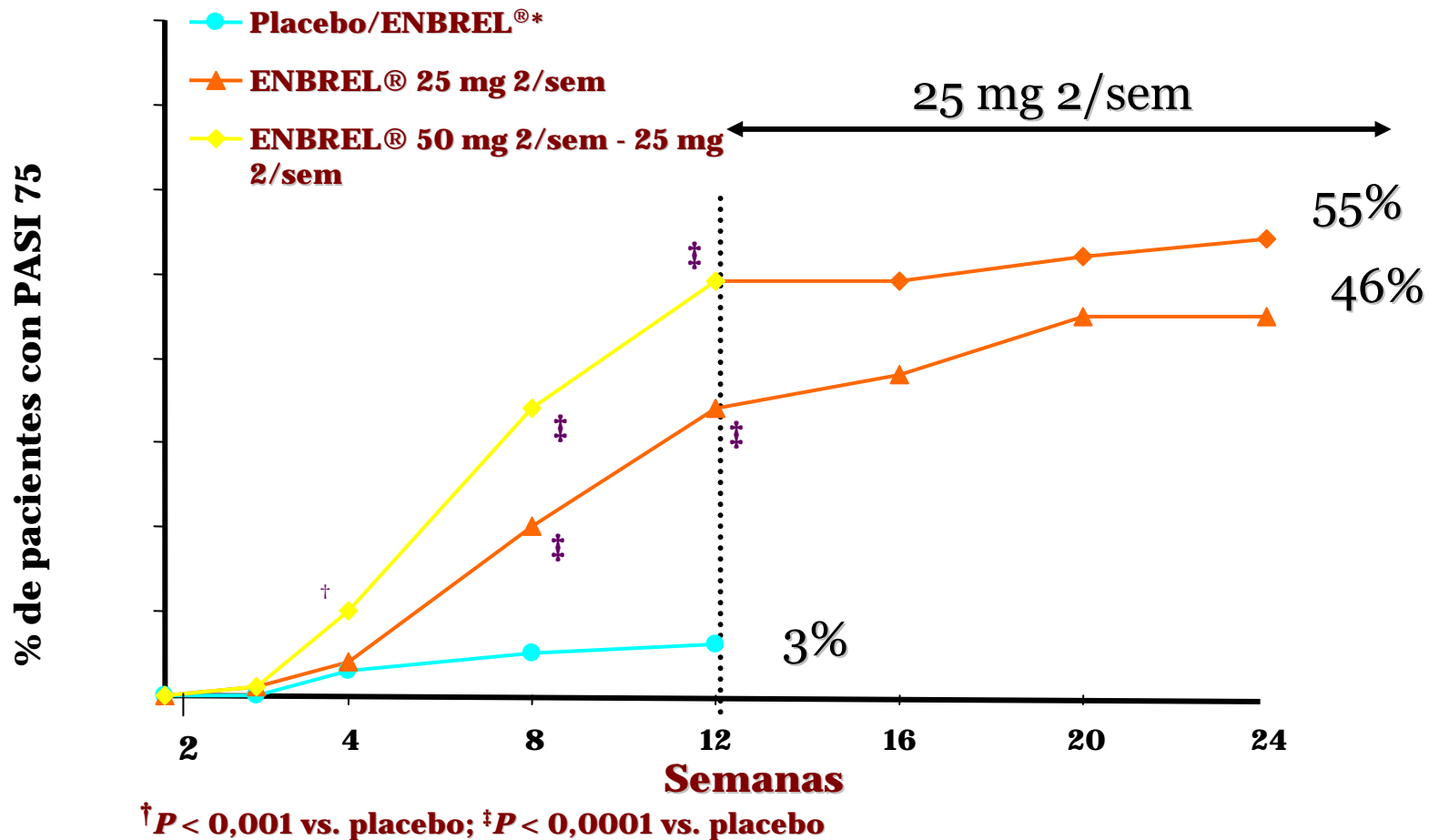


Referencias 1. Datos de archivo (CSR-51821, CSR-51822), Amgen, Thousand Oaks, Calif. 2. Papp K et al. Póster presentado en el 10mo Simposio Internacional de Psoriasis, 10-13, 2003, Toronto. Abstracts, p112.

Respuesta rápida y significativa con ENBREL® *1

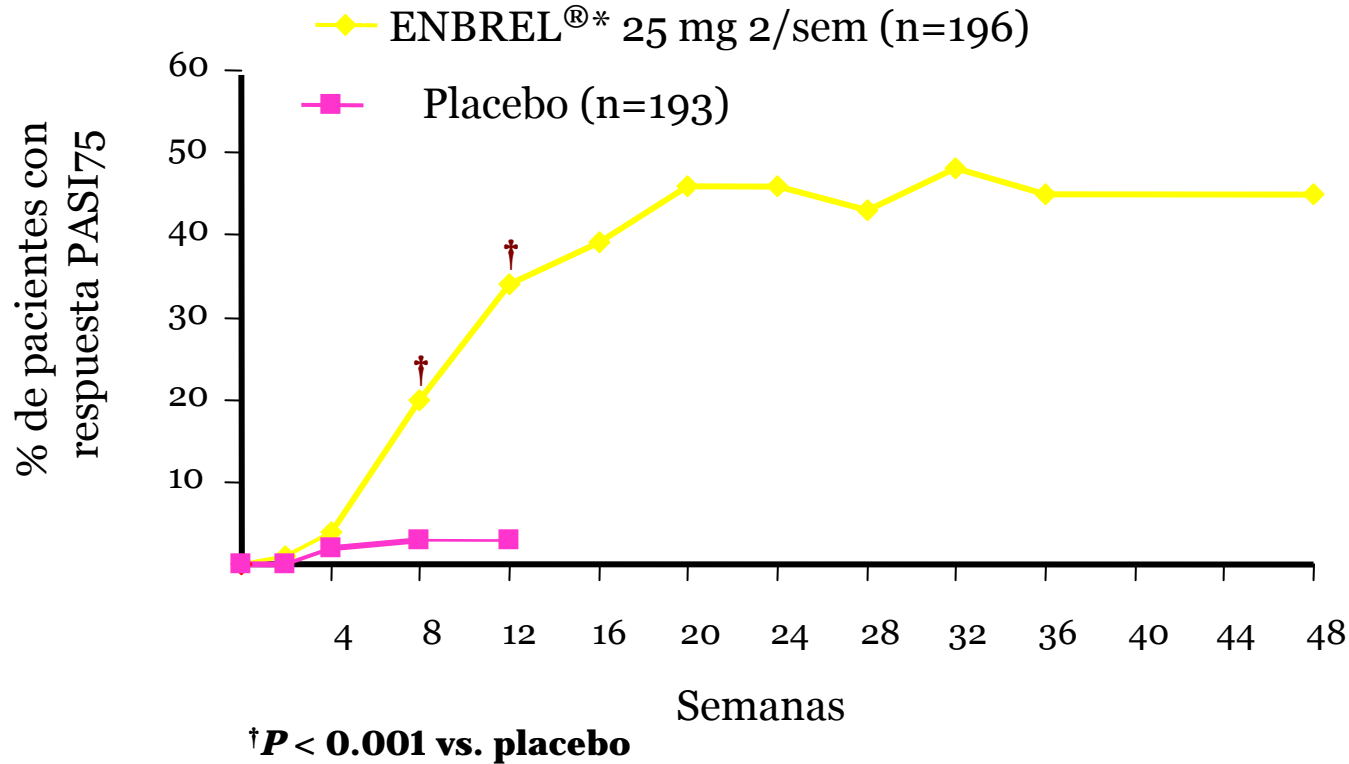


Respuesta PASI 75 sostenida luego de la reducción de dosis^{1,2}



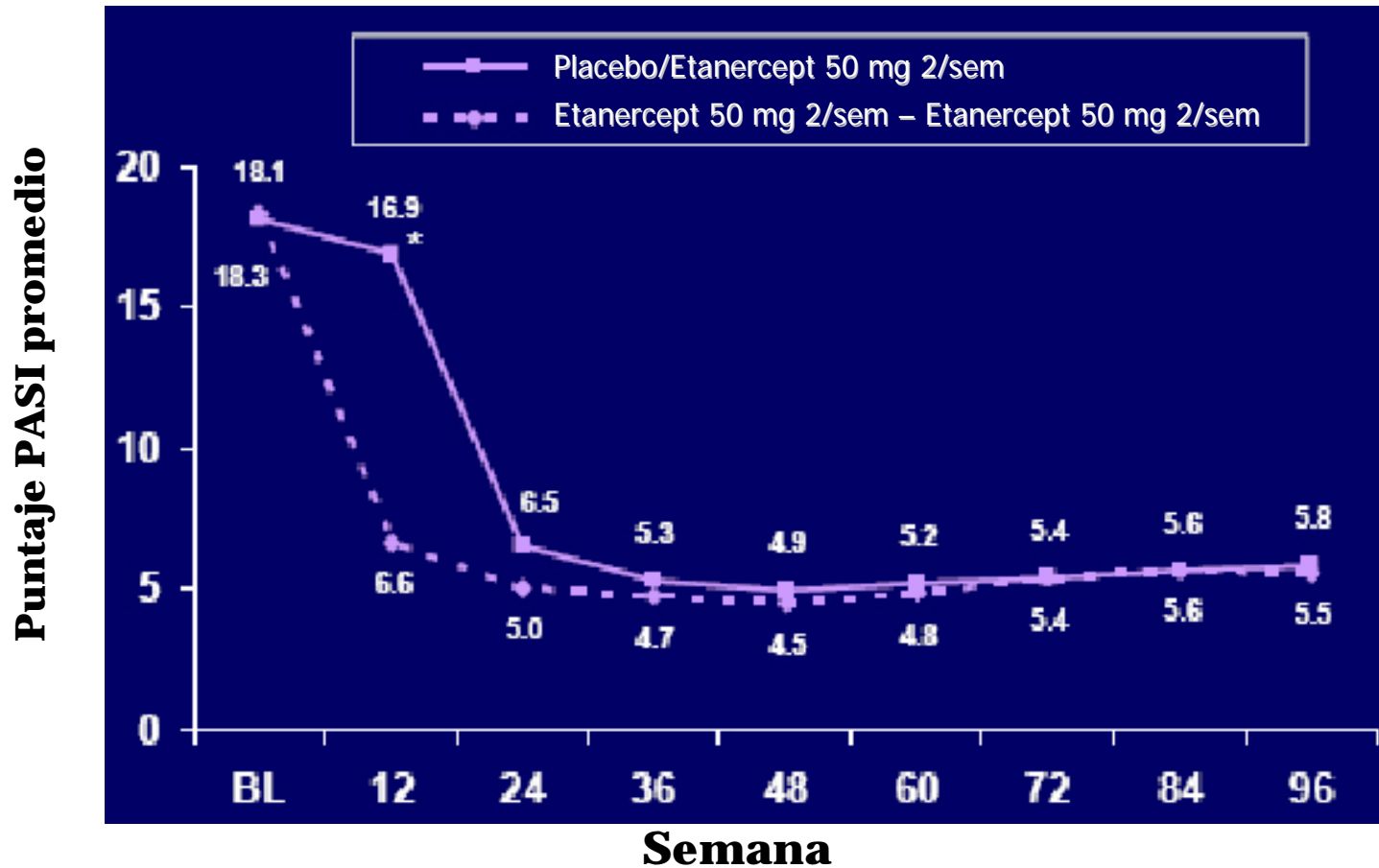
Beneficio sostenido demostrado a lo largo de 48 semanas¹

Ref 1/CSR-51822/47/1/Tabla 9.4;11/1/Tabla 14.3



ENBREL[®] está indicado para 24 semanas de tratamiento

Puntaje PASI promedio a lo largo del tiempo



*P < 0,0001; prueba de van Elteren de dos colas, estratificando por terapia antipsoriásica previa

Tiempo hasta la recaída luego del retiro de ENBREL*1,2

Estudio U.S. Fase III (Datos de retratamiento)

Dosis durante el período a doble ciego	Mediana del tiempo hasta la recaída [†] luego de la discontinuación (días)	N
Placebo/25 mg 2 veces/sem	85	95
25 mg 1 vez/sem	71	85
25 mg 2 veces/sem	85	107
50 mg 2 veces/sem	91	122
Total	85	409

[†]Definida como pérdida de $\geq 50\%$ de la mejoría del puntaje PASI en pacientes que habían logrado previamente respuesta PASI 50.

[Ref 1/abstract](#)

[Ref 2/BB-IND-9152/73/1/Tabla 10-2](#)

Referencias 1. Gottlieb AB et al. Póster presentado en el 10mo Simposio Internacional de Psoriasis, Junio 10–13, 2003, Toronto. Abstracts, p110. 2. Datos de archivo (BB-IND-9152), Amgen, Thousand Oaks, Calif.

Etanercept en Pediatría

- Estudio doble ciego randomizado, 211 ptes
- Psoriasis moderada a severa
- Etanercept 0,8 mg por kg una vez a la semana
- Respuesta a las 2 semanas
- 57% alcanzó PASI 75 a las 12 semanas

Adalimumab

ADALIMUMAB

- Aprobado en Enero 2008 por la FDA para Psoriasis Moderada a Severa
- Estudios:
 - Reveal
 - Champion

REVEAL

- Menter, Papp, Leonardi,
- 1212 pacientes Psoriasis moderada a severa (pasi mayor 12) en 81 centros.
- Doble ciego randomizado
- Periodo A:
 - Wo adalimumab 80 mg
 - W1-15 adalimumab 40 mg eow
- 70,9% pacientes PASI 75% a las 16 semanas de tratamiento vs 6,5% placebo

REVEAL

- Adalimumab:
- Buena respuesta Independiente
 - grupo etario
 - Años de evolución de psoriasis
 - Diagnóstico de PsA
 - Terapia sistémica reciente

Champion

- 271 pacientes psoriasis moderada a severa
- Adalimumab 80 mg sc wo/ 40 mg eow w1-15
- metotrexato 7,5 mg semanales hasta 25 mg
- placebo
- Resultados:

PASI 75 sem 16: 79,6% ptes adalimumab

35,5% metotrexato

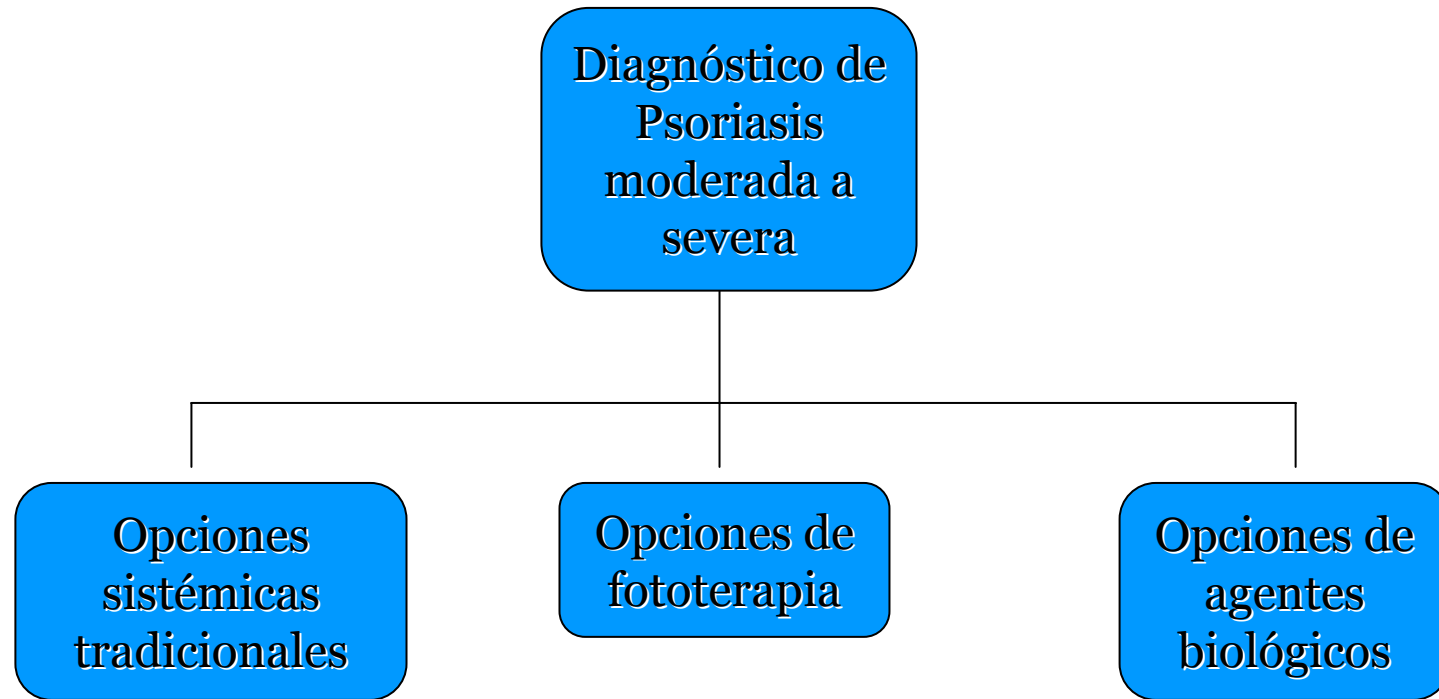
18,9% placebo

PASI 50: 28 ds adalimumab vs 84 ds mtx

¿Qué significa contar terapias biológicas?

- Más y mejores opciones de tratamiento
- Evitar la toxicidad acumulativa para un órgano específico
- Nueva opción para los pacientes que no mejoran con los tratamientos tradicionales
- Opción terapéutica para pacientes que tienen contraindicados los tratamientos tradicionales

Terapias biológicas para el abordaje sistémico de la psoriasis: Consenso Internacional



¡Alto Costo!

Criterios de Elección

- Enfermedad Severa:
 - PASI mayor 10
 - BSA mayor 10
 - Enfermedad severa por 6 meses, resistente a tratamiento
 - Candidato a otras terapias sistémicas
- Más una de las siguientes categorías:
 - Riesgo elevado de toxicidad por drogas
 - Imposibilidad de recibir terapias sistémicas clásicas
 - No responden a terapias sistémicas
 - Presentar enfermedad severa inestable, con compromiso vital (psoriasis pustular o eritrodérmica)