

Novetats terapèutiques en malalties inflammatòries reumàtiques

Andrés Ponce

Unitat de Reumatologia. Medicina Interna
Hospital General de Granollers

Curs CAMFIC Reumatologia i Aparell Locomotor
Granollers, 14 Febrer 2013

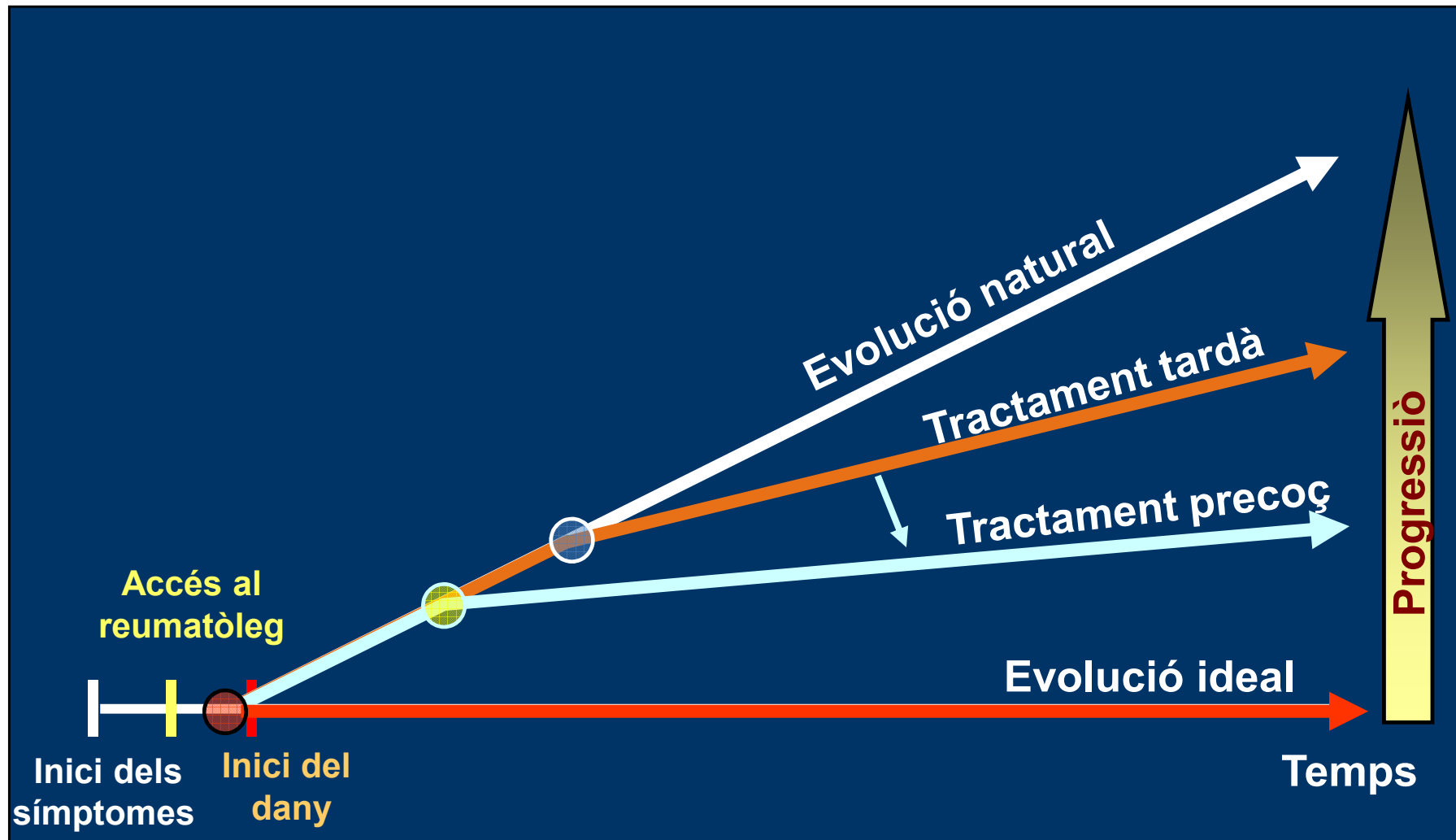
Paper del MAP en artritis d' inici

- És el primer metge que contacta amb el pacient:
Importància sospita clínica d'artritis d'inici
- Període de “finestra terapèutica d'oportunitat”:
Instauració tractament adequat



Reducció inflamació
Evitar erosió òssia

Resposta al tractament segons el moment de l'evolució

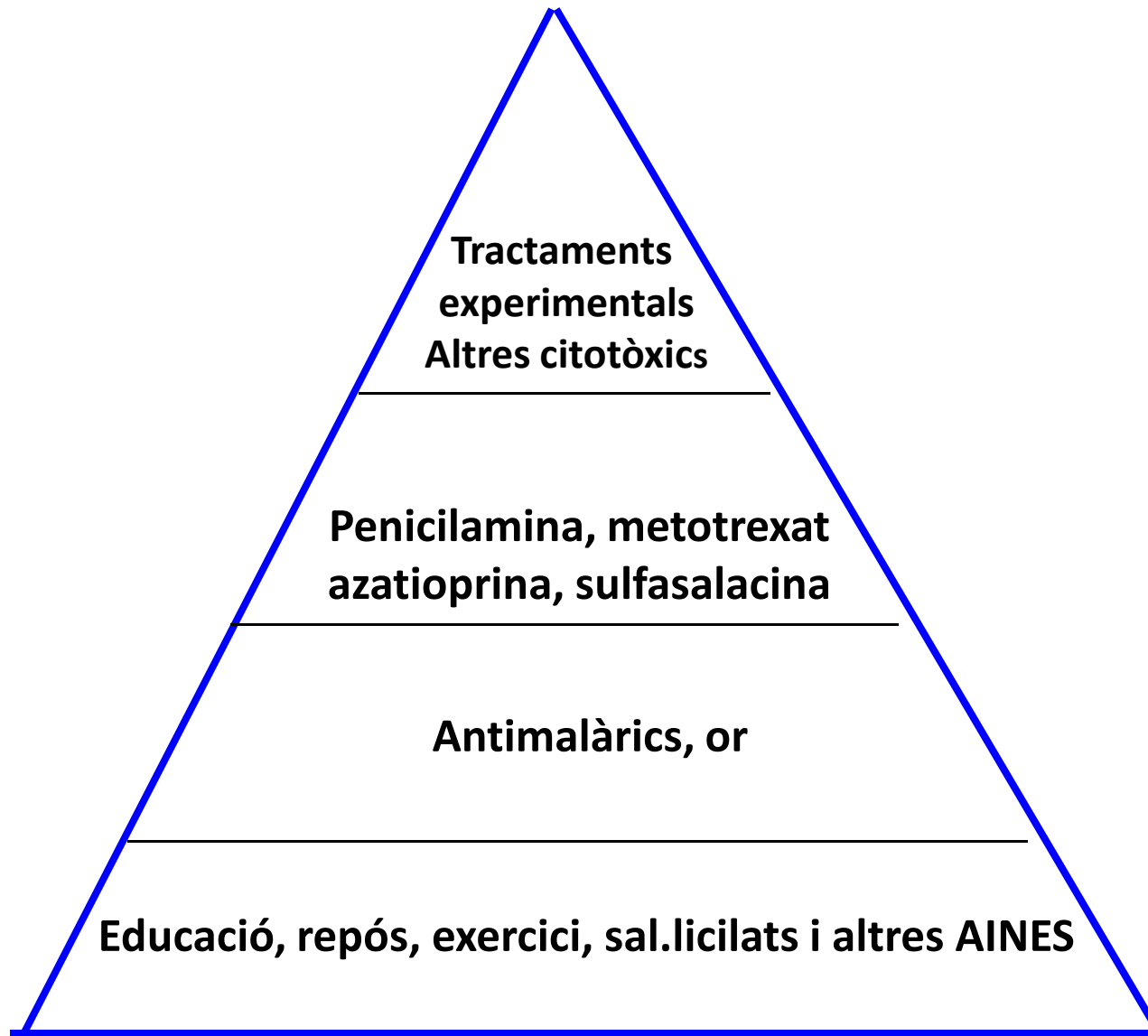


Relació MAP - Reumatòleg



Malalties cròniques que requereixen tractament i control continu:

- **Conèixer les característiques bàsiques dels fàrmacs és necessari**
- **Moltes vegades es demana consell al MAP
(confiança, efectes secundaris)**



ESTRATÈGIA PIRAMIDAL DE TRACTAMENT

Estratègia actual de tractament

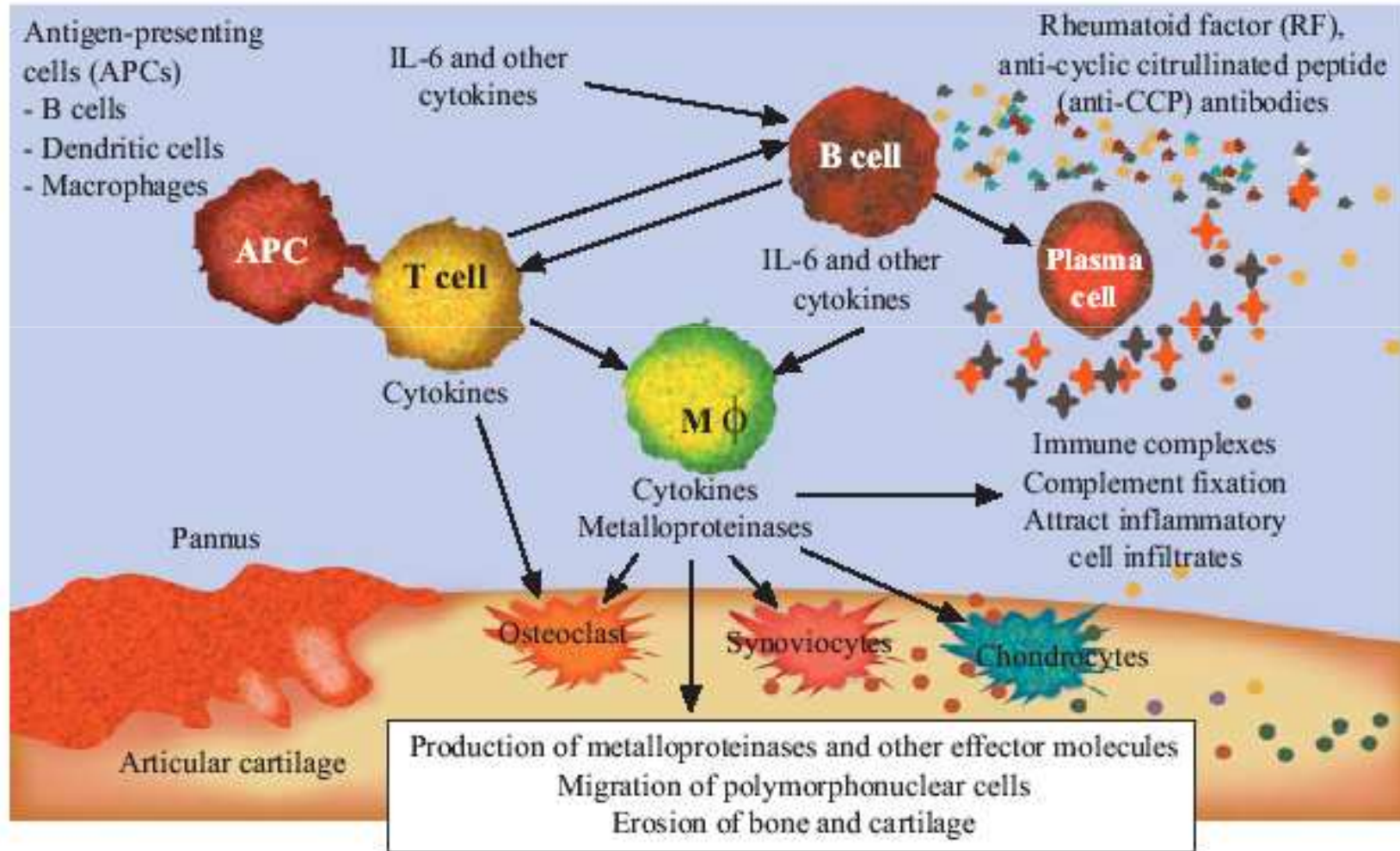
- **Tractament precoç FAME**
- **Objectius terapèutics**
- **Mesures objectives de resposta al tractament**
- **Control estricte de la malaltia**
- **Us de fàrmacs biològics**



Tractaments biològics

- **Actuen sobre dianes terapèutiques específiques dins del procés patogènic de la malaltia**
- **Bloqueig de citocines proinflamatores o el seu receptor**

Etiopatogènia



TNF α

Estudis en animals : paper principal del TNF-a en la patogènia de l'artritis

Nivells elevats de TNF-a en sèrum i líquid sinovial de pacients amb AR activa

La neutralització del TNF-a a la sinovial disminueix la secreció d'altres mediadors proinflamatoris

-La inhibició de TNF-a  teràpia en artritis reumatoide

Inhibidors del TNF- α

Artritis reumatoide

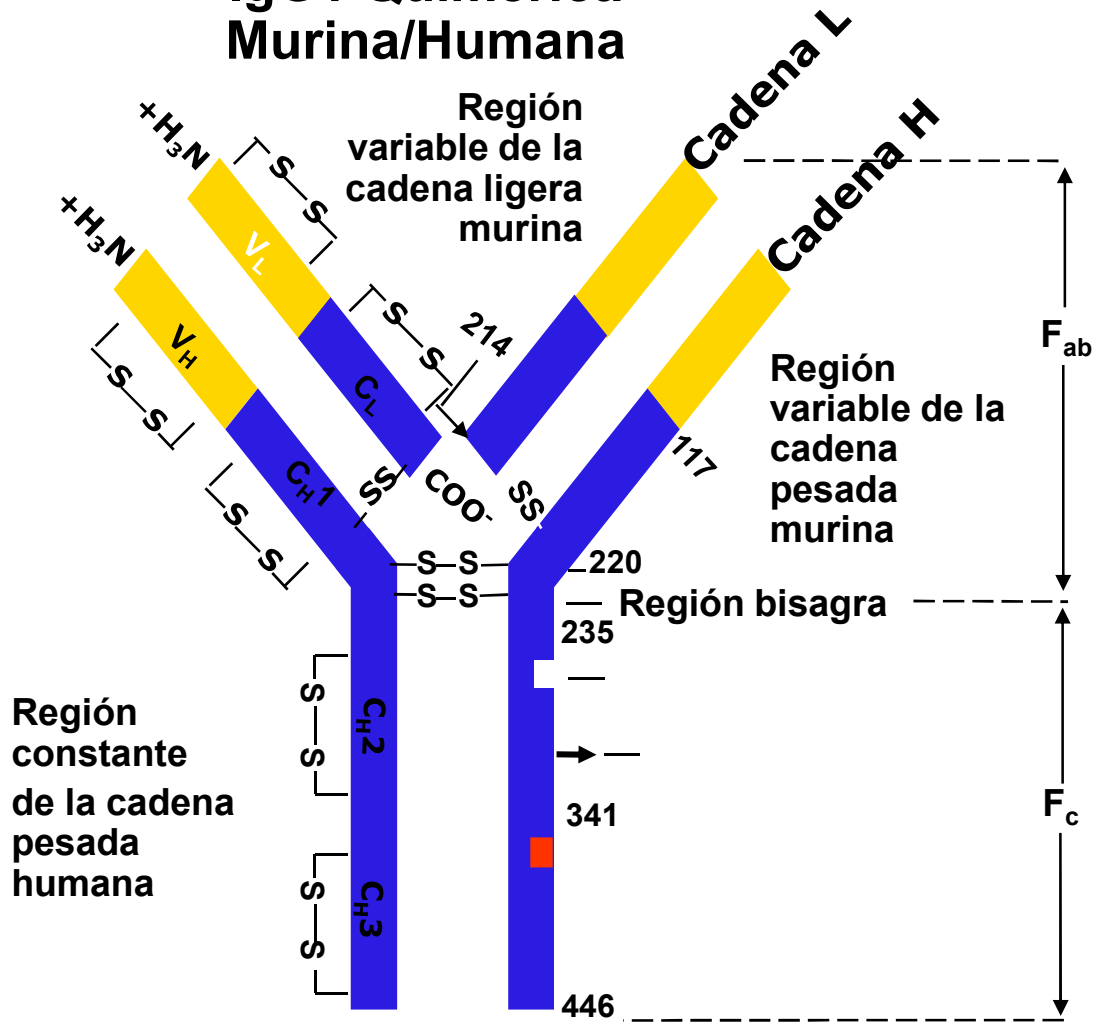
- . Infliximab
- . Etanercept
- . Adalimumab

Indicació també en EA, APs, EII, psoriasis, AIJ

- . Certolizumab: AR
- . Golimumab: AR, APs, EA

Infliximab

**IgG1 Quimerica
Murina/Humana**



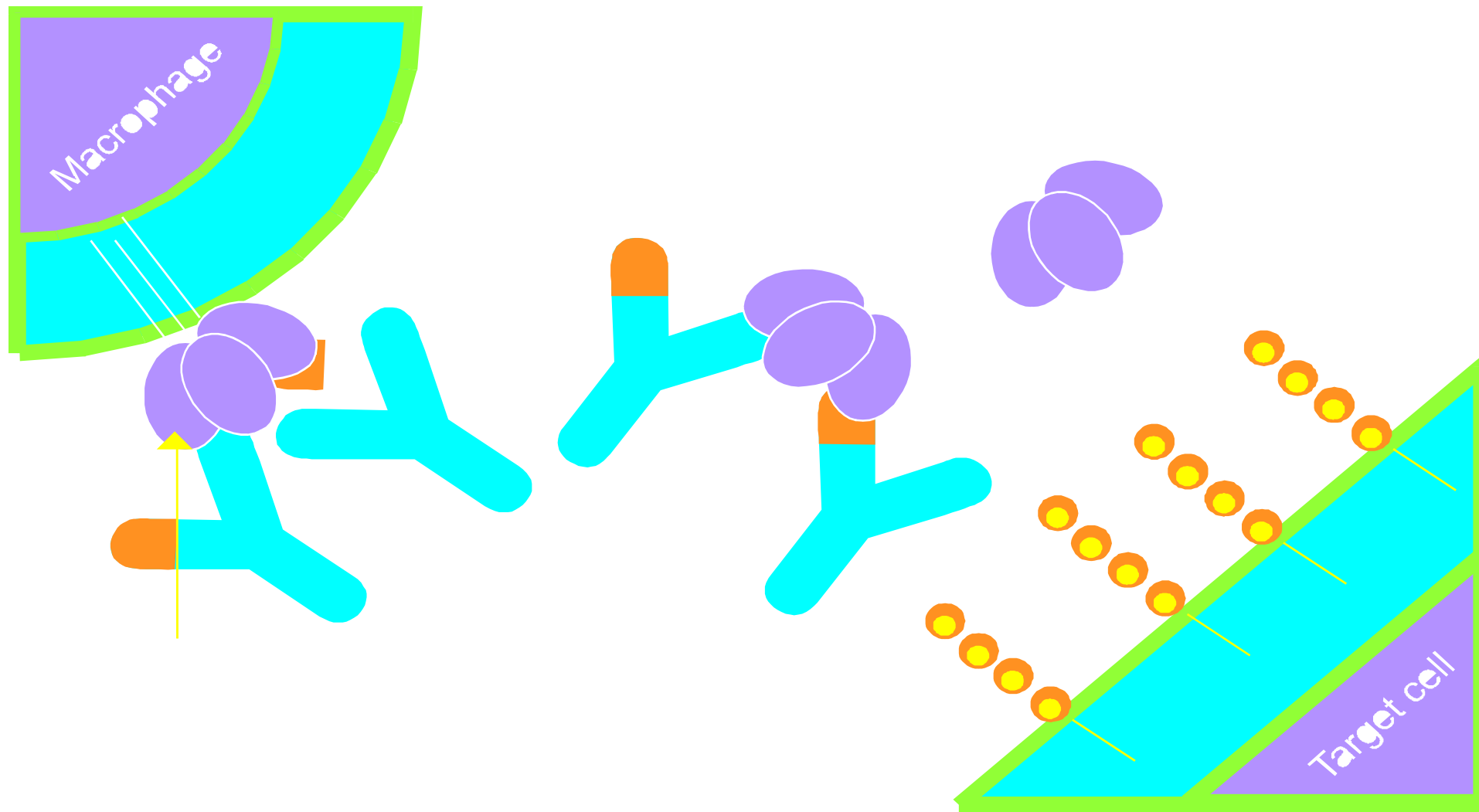
Infliximab

**Unió a la forma soluble i transmembrana:
neutralitza l'activitat biològica del TNF-a**

**Capacitat per produir la lisi de cèl·lules
productores de TNF-a (citotoxicitat)**

Vida mitja: 8-9.5 d.

Infliximab: mecanisme d'acció



Infliximab

**Administració ev, a
dosi de 3-5 mg/kg, en
setmanes 0, 2, 6 i
posteriorment
cada 8 setmanes**



Etanercept

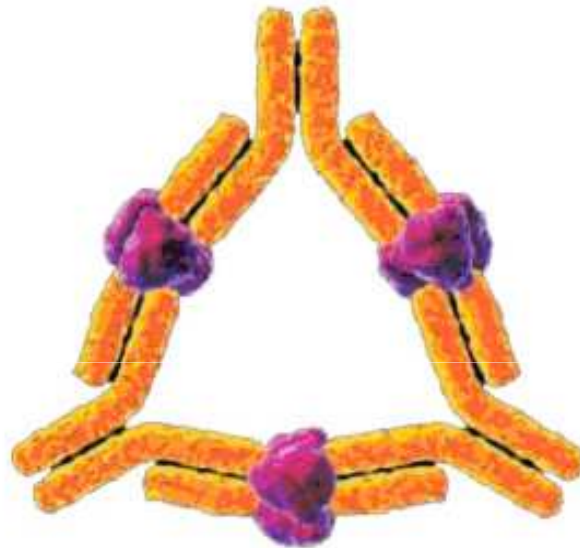
Ac antireceptor TNF:

S' uneix al TNF- a soluble, bloquejant els receptors de la superfície cel.lular

Capacitat per a actuar sobre linfoxina- a

Administració SC a dosi de 50 mg/ semana

Adalimumab



Primer anticòs monoclonal completament humà

Adalimumab

Unió a la forma soluble i transmembrana:

Neutralitza la actividad biológica del TNF-a

**Capacitat per producir lisi de cèlul.les productores de
TNF-a (citotoxicidad)**

Administració SC: 40 mg/ 15 dies

Etanercept/ Adalimumab



Cronologia antiTNF

S' han utilitzat des de l'any 2000:

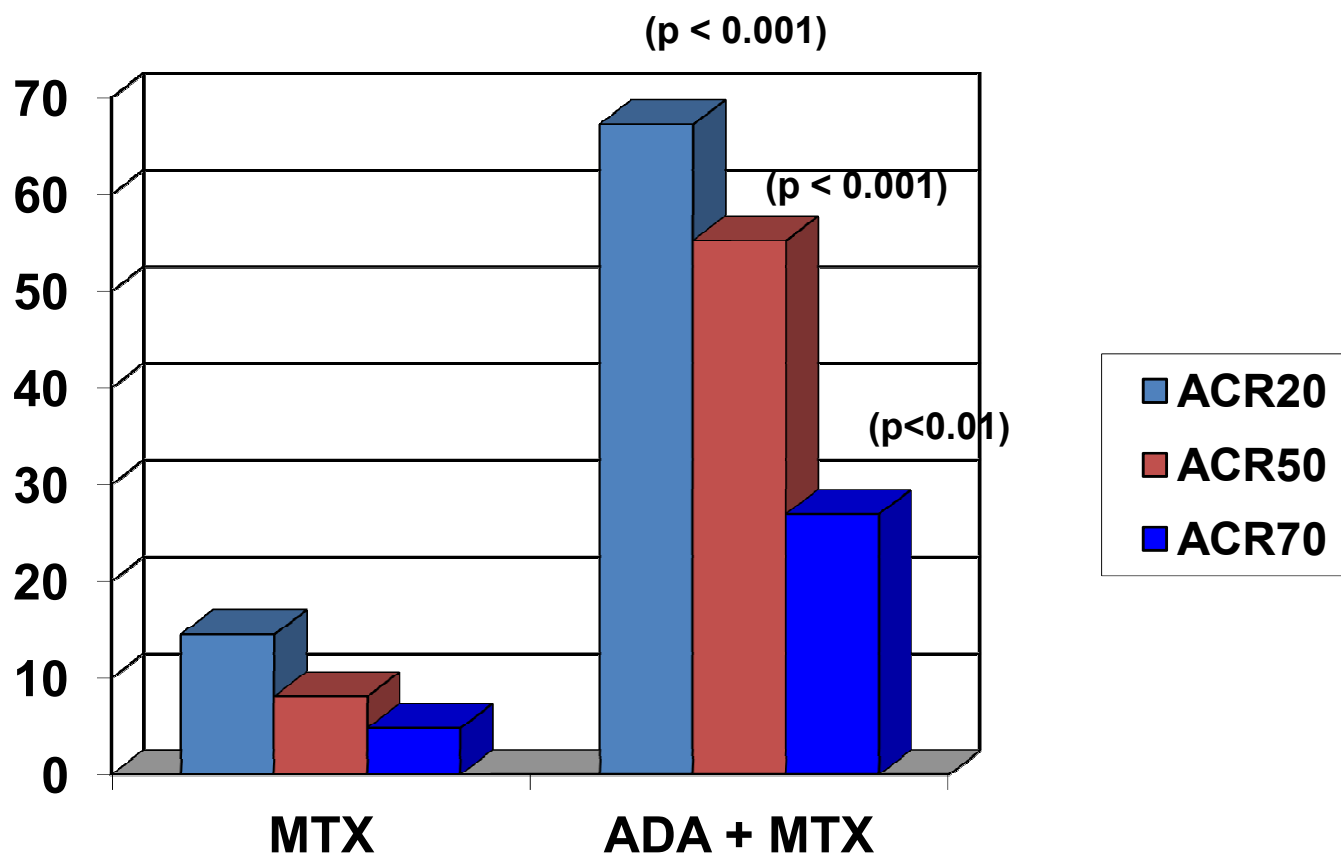
**el primer disponible va ser l'infliximab (2000)
etanercept (2002) i adalimumab (2003)**

**Taxa de resposta terapèutica similar i un perfil de
seguretat acceptable**

**Eficàcia clínica: 60-70% de pacients sense resposta a
MTX aconseguixen ACR 20 amb anti-TNF**

Eficàcia clínica en AR

Adalimumab



Arthritis Rheum 2003; 48: 35-45.

Nous fàrmacs

anti-TNF-a

Nous inhibidors del TNF

S'han desenvolupat nous agents biològics per el tractament de AR.

Dos anti-TNF: Certolizumab pegol (Cimzia®)

Golimumab (Simponi®)

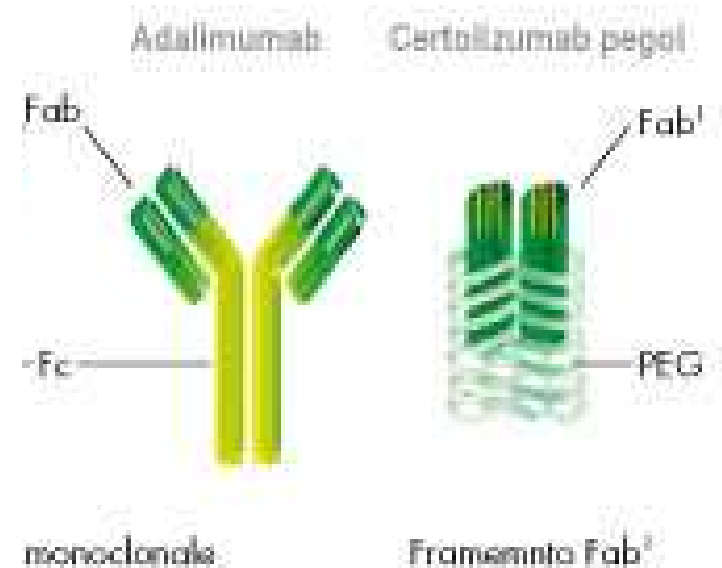
Certolizumab

**CZM: fragment fab
pegilat humanitzat
amb especificitat per TNF**

Dosi 200 mg

Administració SC cada 2 setmanes

**- Dosis 'carrega' 400 mg en setmanes
0, 2 i 4**



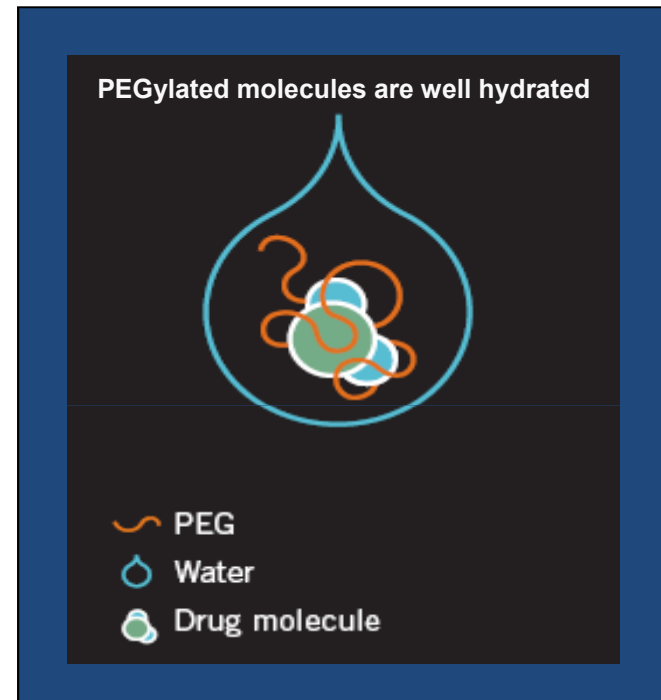
Avantatges PEGilació

Millora la farmacocinètica de l' agent terapèutic

Millora la biodisponibilitat

Millora la penetració i la retenció de les macromolècules en diversos teixits patològics^{1,2}

Redueix la immunogenicitat de les proteïnes^{1,3}

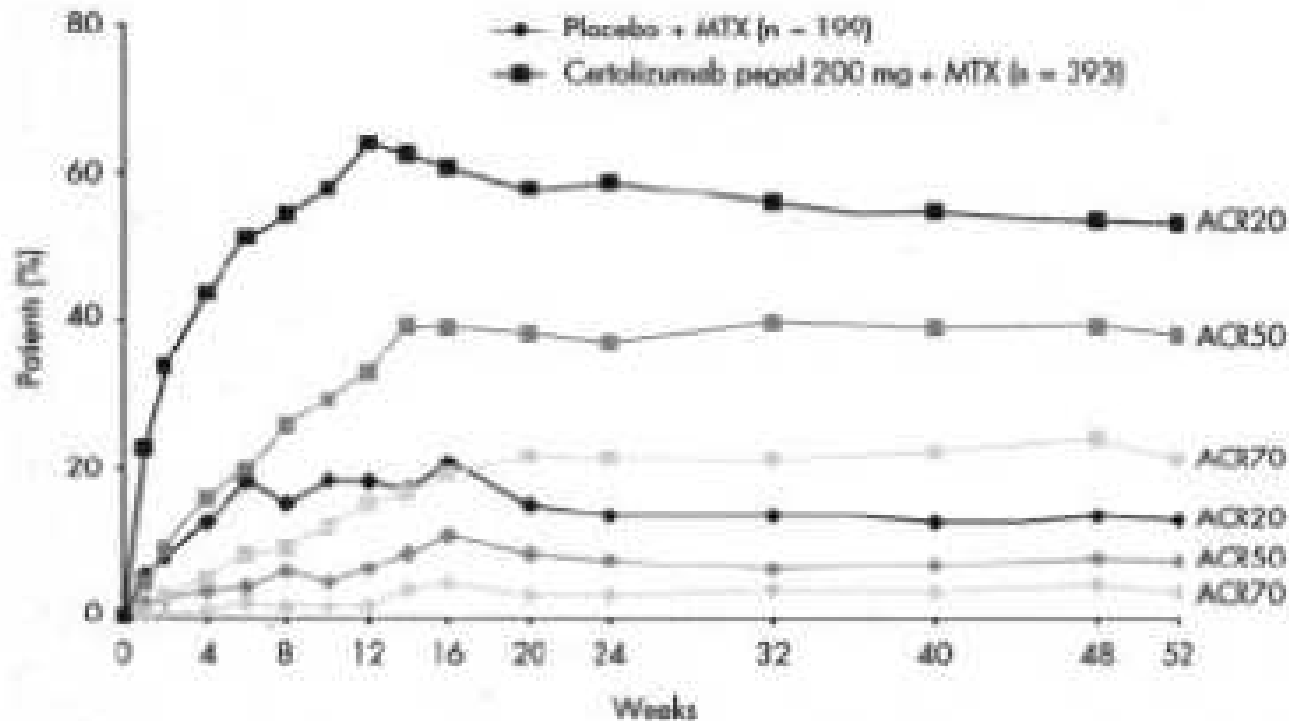


http://www.nektar.com/platform_technologies.html

1. Chapman et al. Adv Drug Deliv Rev 2002;54:531-545.
2. Palframan R. Ann Rheum Dis 2007; 66 (Suppl): A117.
3. Harris et al. Clin. Pharmacokinet 2005;44:331-347.

Certolizumab

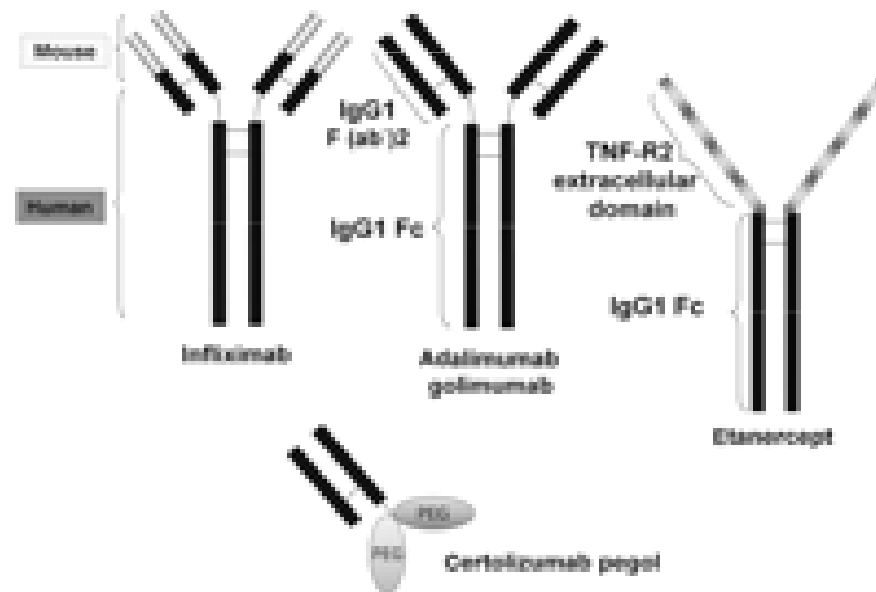
Resposta ACR similar que altres anti-TNF però major rapidesa en adquisició de resposta ACR 50 i 70.



Nous inhibidors del TNF

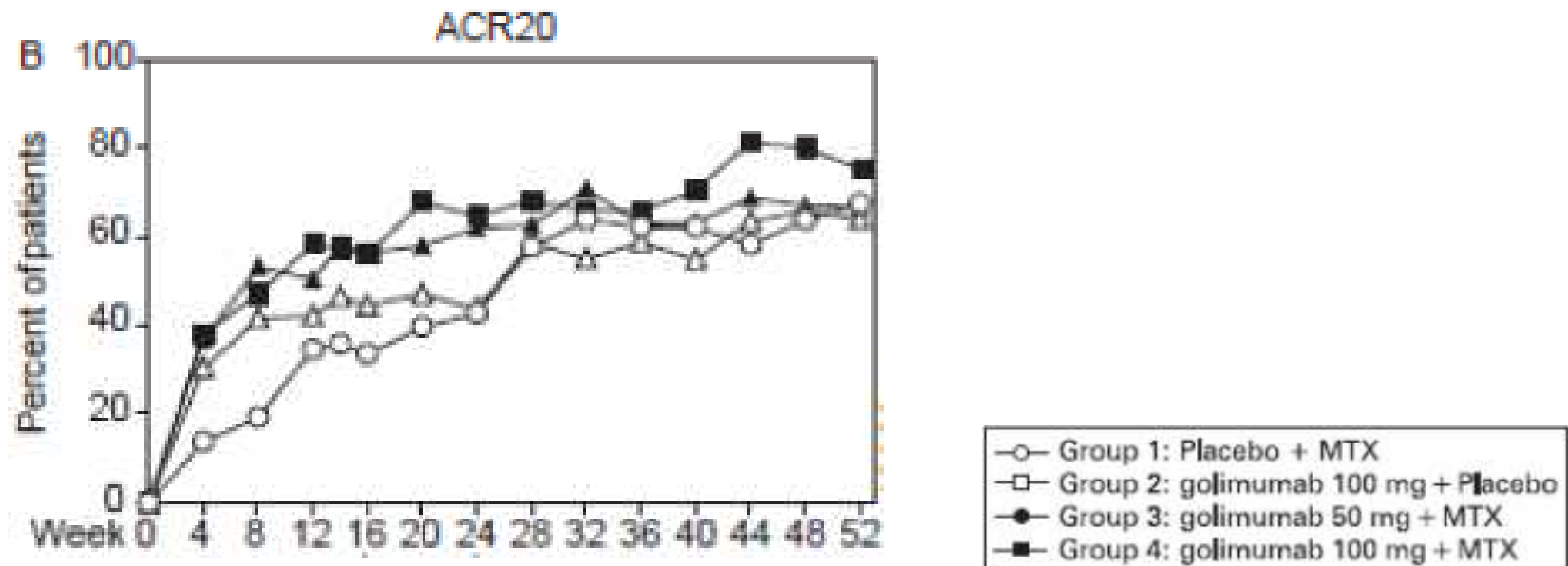
Golimumab:

AC monoclonal anti-TNF totalment humanitzat



Golimumab

Reducció de signes i símptomes similar a altres anti-TNF.
Administració mensual sc



Quins pacients han de ser tractats amb anti-TNF?

-Com s'han de tractar aquests pacients ?

Guías para la utilización de anti-TNF basadas en la evidencia científica:

“Pacientes con moderada-severa actividad de AR a pesar de tratamiento con MTX u otros DMARD”

Sociedad Española de Reumatología

Reumatología Clínica 2010; 6: 23-36

Eficàcia radiològica

Progressió RX



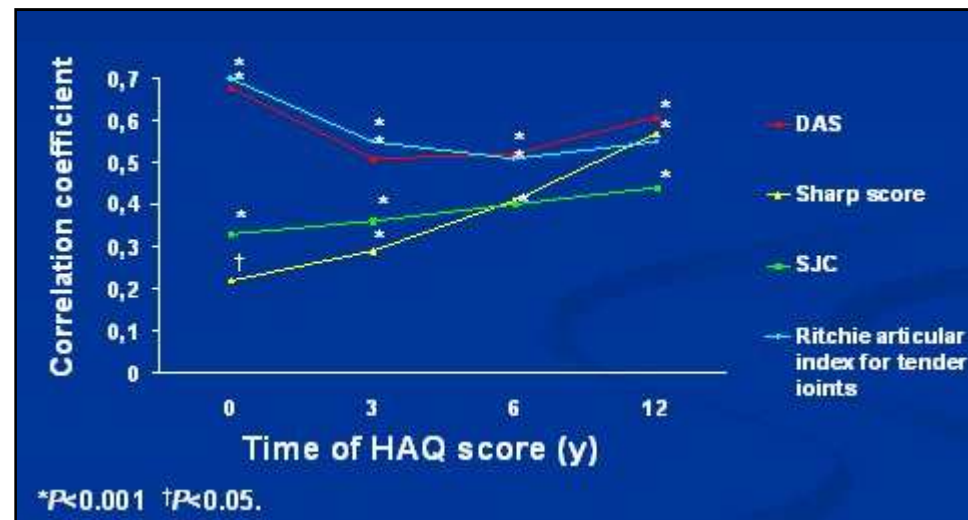
Progressió RX



Remissió

Remissió: absència absoluta de sinovitis clínica i per tècnica d'imatge.

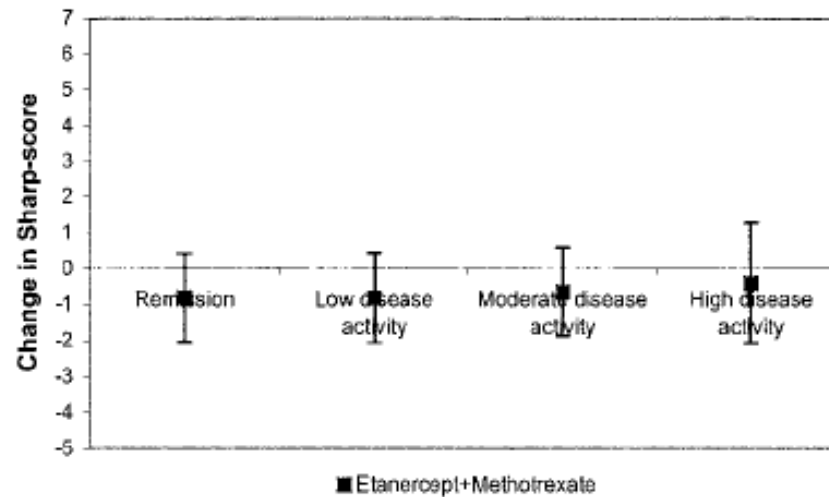
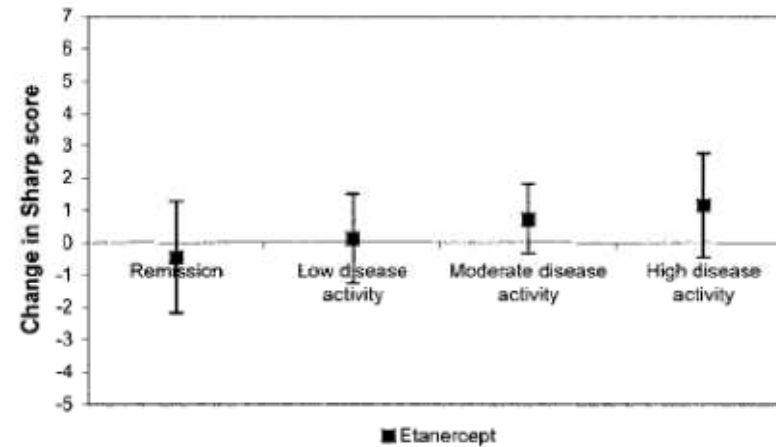
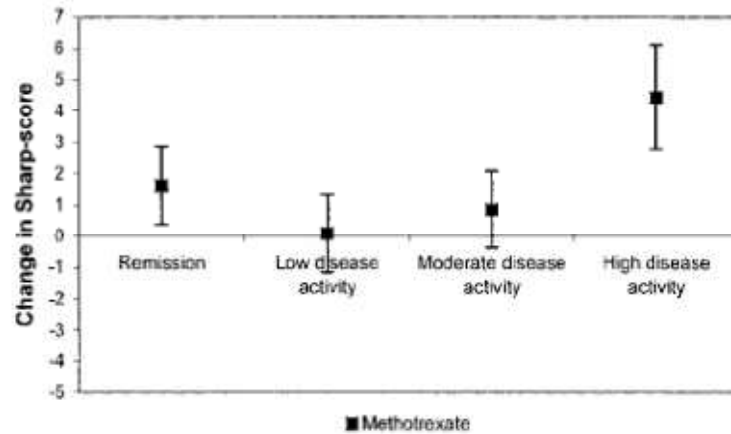
Remissió: implica la absència de progressió radiològica.



Absència de progressió Rx es l'objectiu crucial, donat el seu efecte sobre la capacitat funcional del pacient i la qualitat de vida.

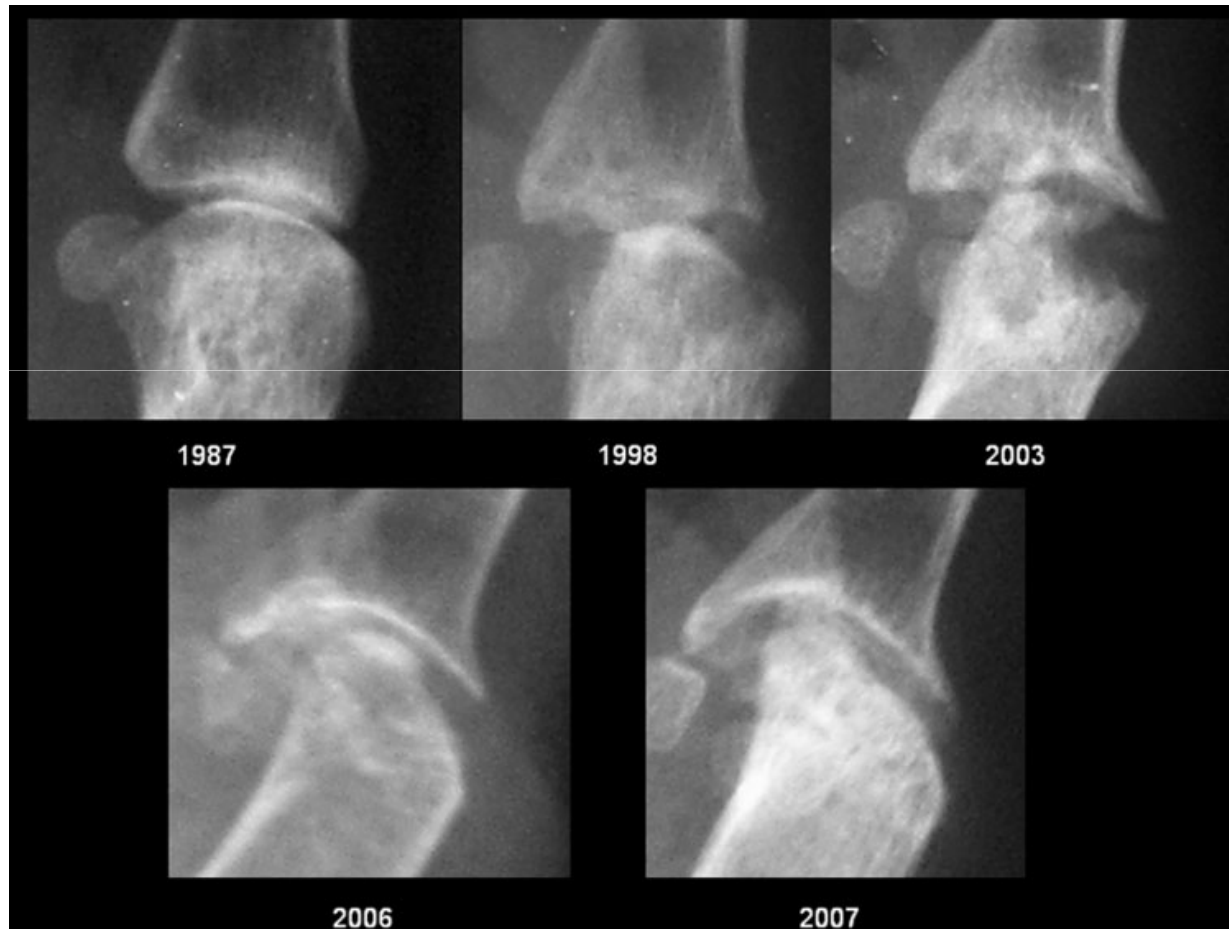
Stop progressió Rx

Etanercept: estudi [TEMPO](#)



Landewé R. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3119-25.

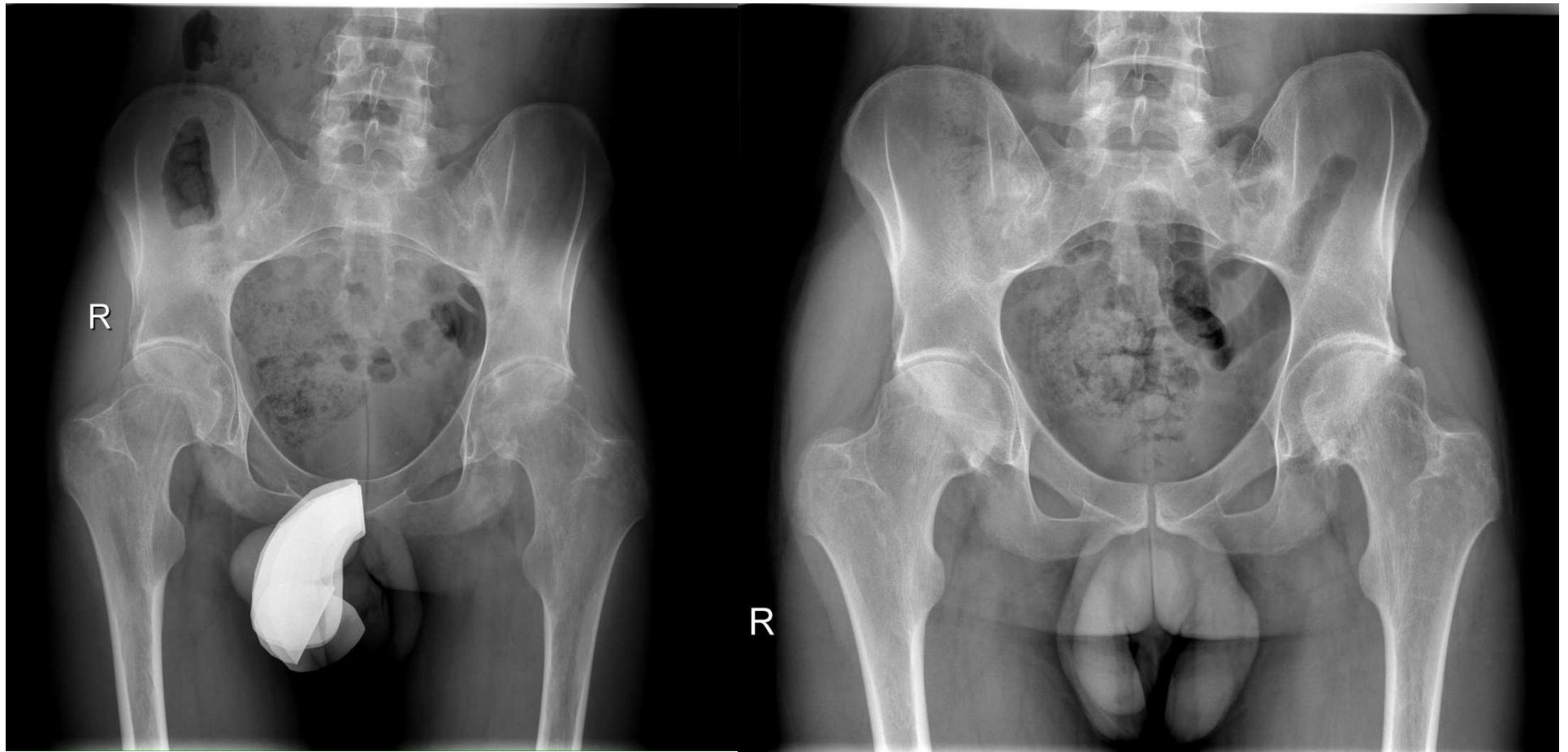
Reparació del dany estructural



Silva L. *Rheumatology* 2008; 47: 1433–5.

Reparació del dany estructural

+ adalimumab



2010

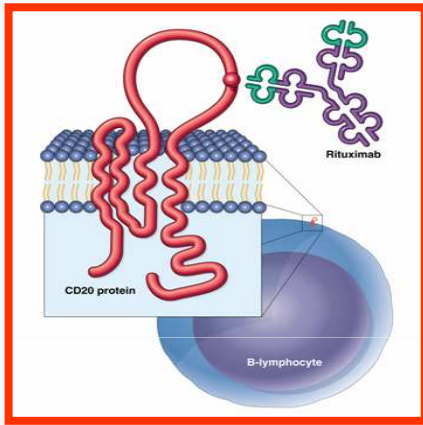
2012



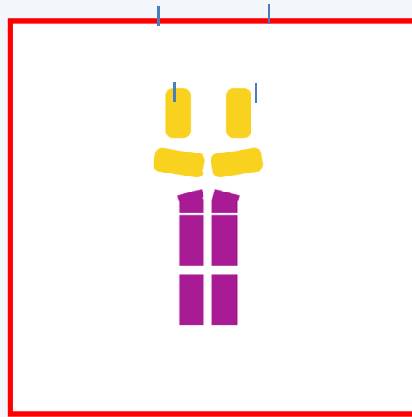
R



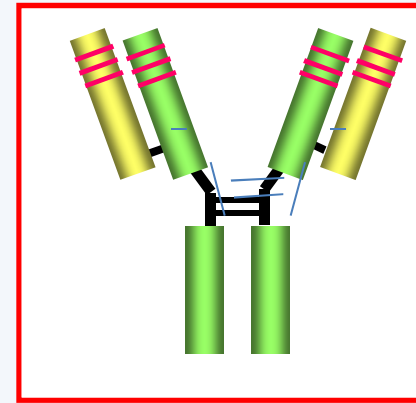
**Altres biològics
no anti-TNF-a**



Rituximab



Abatacept



Tocilizumab

Rituximab en AR

Fàrmac autoritzat al juny de 1998

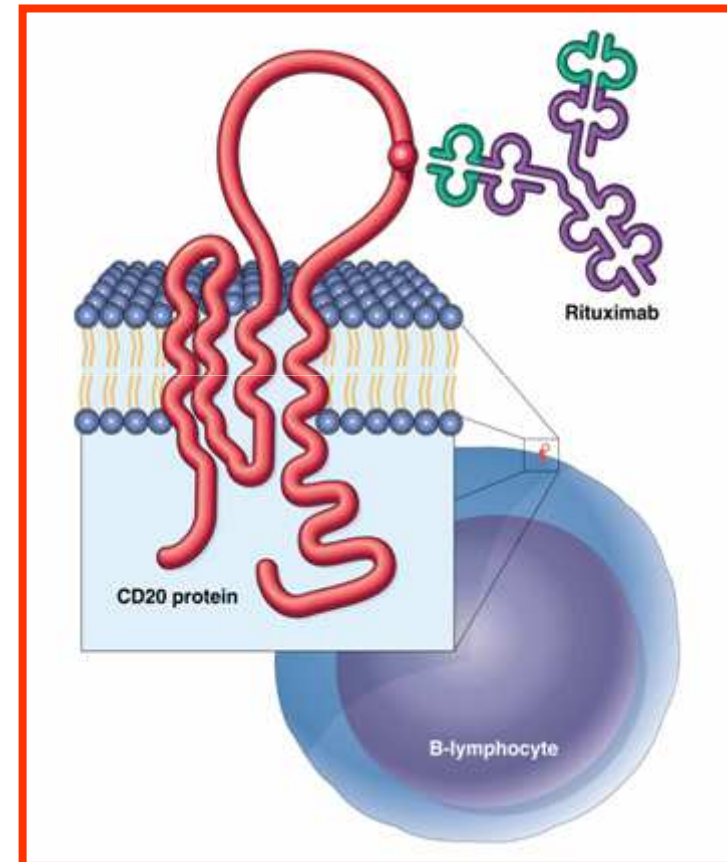
Indicat en limfomes no Hodgkin (LNH) de cèl·lules B i LLC

Rituximab, en combinació MTX: indicat a la AR activa severa, amb resposta inadequada a FAMES i un o mes tractaments amb anti-TNF

Aprovat per EMEA 2005

Rituximab en AR

- Anticòs monoclonal quimèric IgG1 murí (regió variable)-humà (regió constant)- anti CD-20
- Domini Fab s'uneix al antigen CD20 i el domini Fc realitza la lisi de cèl·lules B i produeix depleció limfocítica



Rituximab en AR

Mecanisme d' acció

- Ràpida eliminació de cèl·lules B circulants en plasma
- Aquesta depleció limfocitària se associa a milloria clínica i analítica de l' artritis

Milloria activitat s' observa a partir de sem. 16

- Recuperació de nº de cèl·lules B pot reiniciar -se a partir de setmana 16-20

Rituximab en AR

2 infusions (dies 1 i 15) de 1g rituximab

**Administració: - 1^a infusió: 50 mg/h augmentant ritme infusió
50 mg cada 30 min fins màxim de 400 mg/h**

**Pre medicació: - paracetamol (1 gr/vo)
- polaramine (1 vial 5 mg/ev)
- metilprednisolona (100 mg/ev)
diluits en 100 ml sèrum fisiològic en perfusió lenta)**

**Iniciar tractament 30 minuts després de finalitzada la
administració de glucocorticoids**

Rituximab en AR

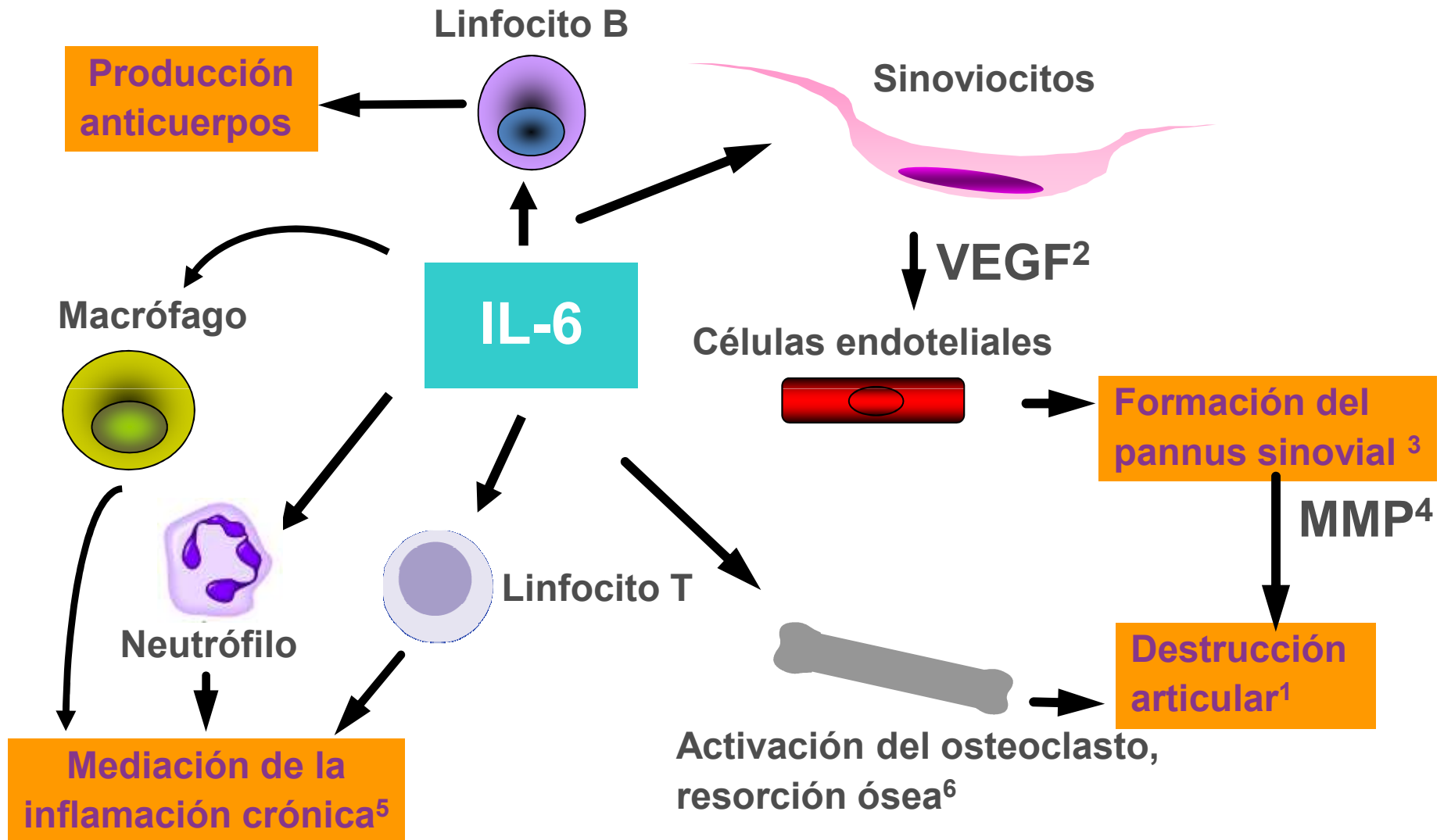
Possibilitat de re tractament:

- segons activitat clínica
- al menys 6 mesos després de l'últim cicle
- només en aquells pacients amb resposta prèvia a RTX

-Administració: - Igual al primer cicle

- infusions successives: es pot iniciar 100 mg/h augmentant 100 mg cada 30 minuts fins màxim de 400 mg/h

Efectes de la IL-6 a la AR

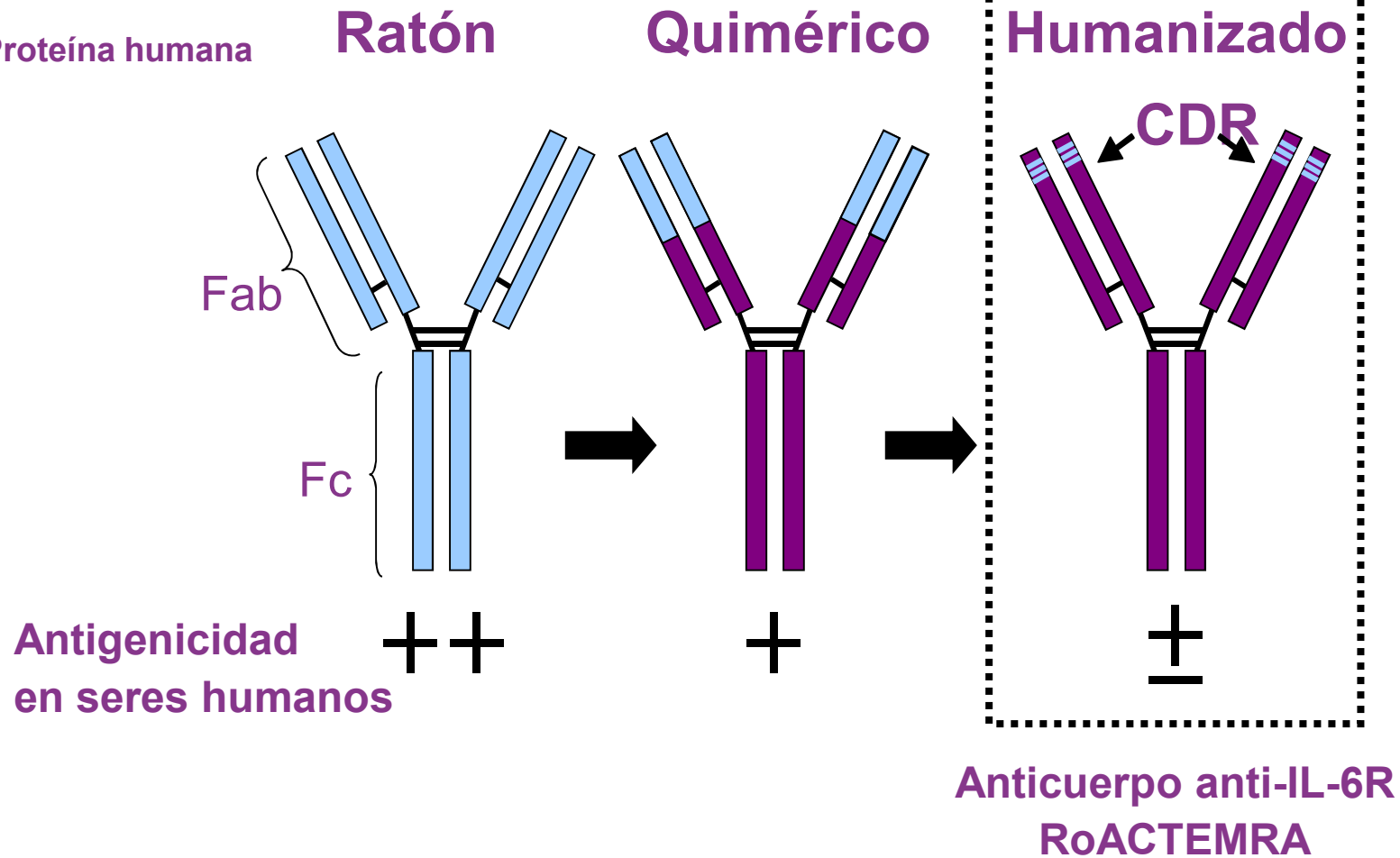


¹Choy E. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;**30**:405–415. ²Nakahara H, et al. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1521–1529.
³Yoshizaki K, et al. *Springer Semin Immunopathol* 1998;**20**:247–259. ⁴Smolen J, et al. *Nat Rev Drug Disc* 2003;**2**:473–488.
⁵Gabay C. *Arthritis Res Ther*. 2006;**8** (Suppl 2):S3. ⁶Schett G. *Arthritis Res Ther* 2009;**11**:210–215.

Tocilizumab: Ac monoclonal anti IL6 humanitzat

■ Proteína de roedor

■ Proteína humana



Fab = fragmento con unión específica al antígeno

Fc = fragmento cristizable

CDR= región determinante de la complementariedad

Yoshizaki K, et al. *Springer Semin Immunopathol* 1998;**20**:247–259.

Supervivència de les teràpies biològiques

Resposta al tractament antiTNF

En estudis realitzats i en pràctica clínica:

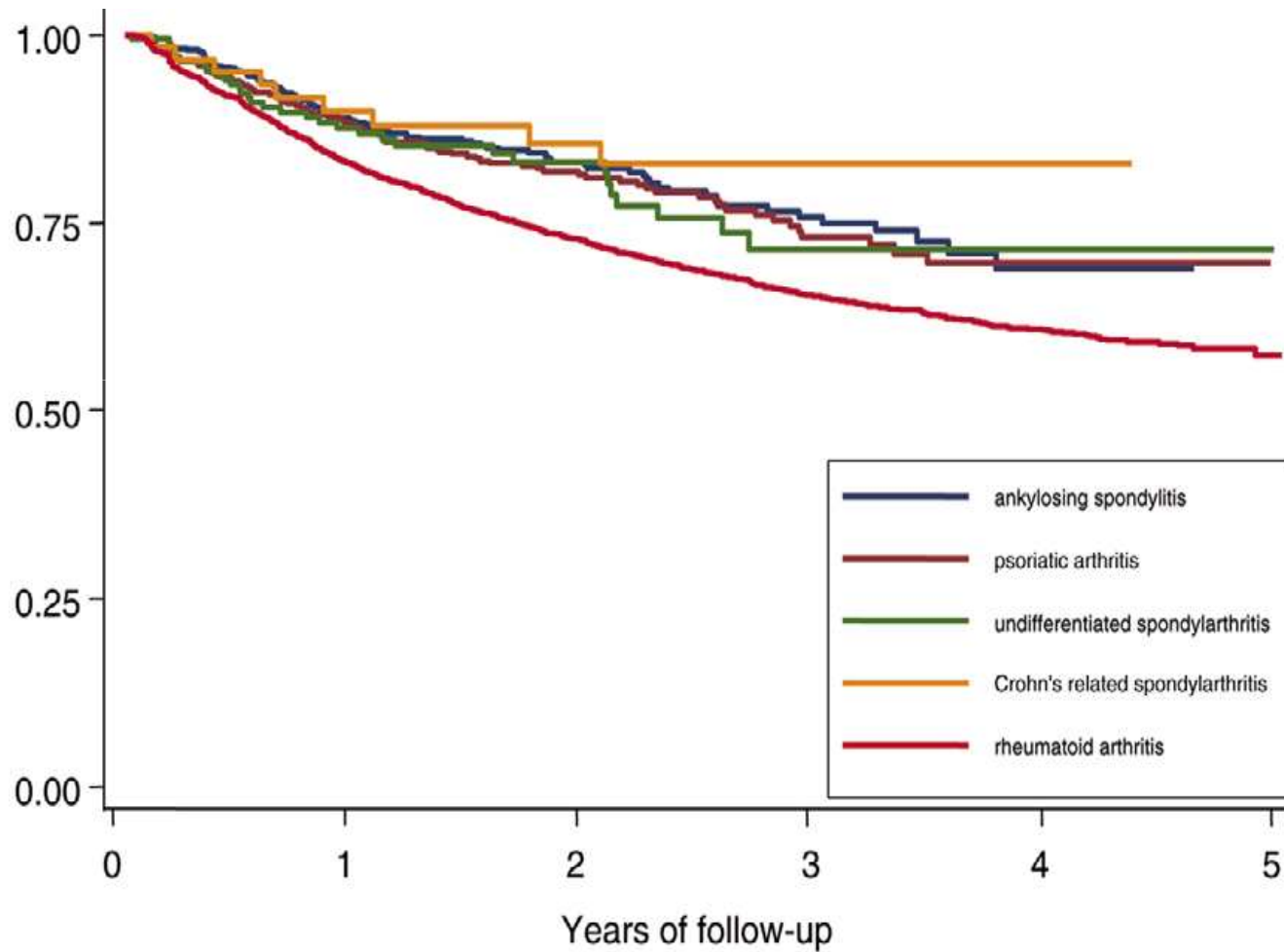
$\frac{1}{4}$: excel·lent resposta

$\frac{1}{2}$: “responedors parcials”

$\frac{1}{4}$: no responen

Supervivència diferent segons patologies

Supervivència de les teràpies biològiques



Una realitat a la pràctica clínica

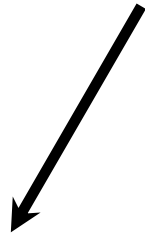
Un percentatge de pacients amb AR abandonen els anti-TNF per efectes adversos o per ineficàcia (12% - 48% al primer any)

- no resposta clínica **ineficàcia primària**
- resposta inicial i posterior pèrdua de l'efecte terapèutic:
ineficàcia secundària

Registres de pacients : 12% - 33% dos o mes anti-TNF-alfa.

Si falla un anti TNF...

No resposta a anti-TNF-alfa



Altres antagonista TNF-alfa

No antagonista TNF-alfa



Rituximab Abatacept Tocilizumab

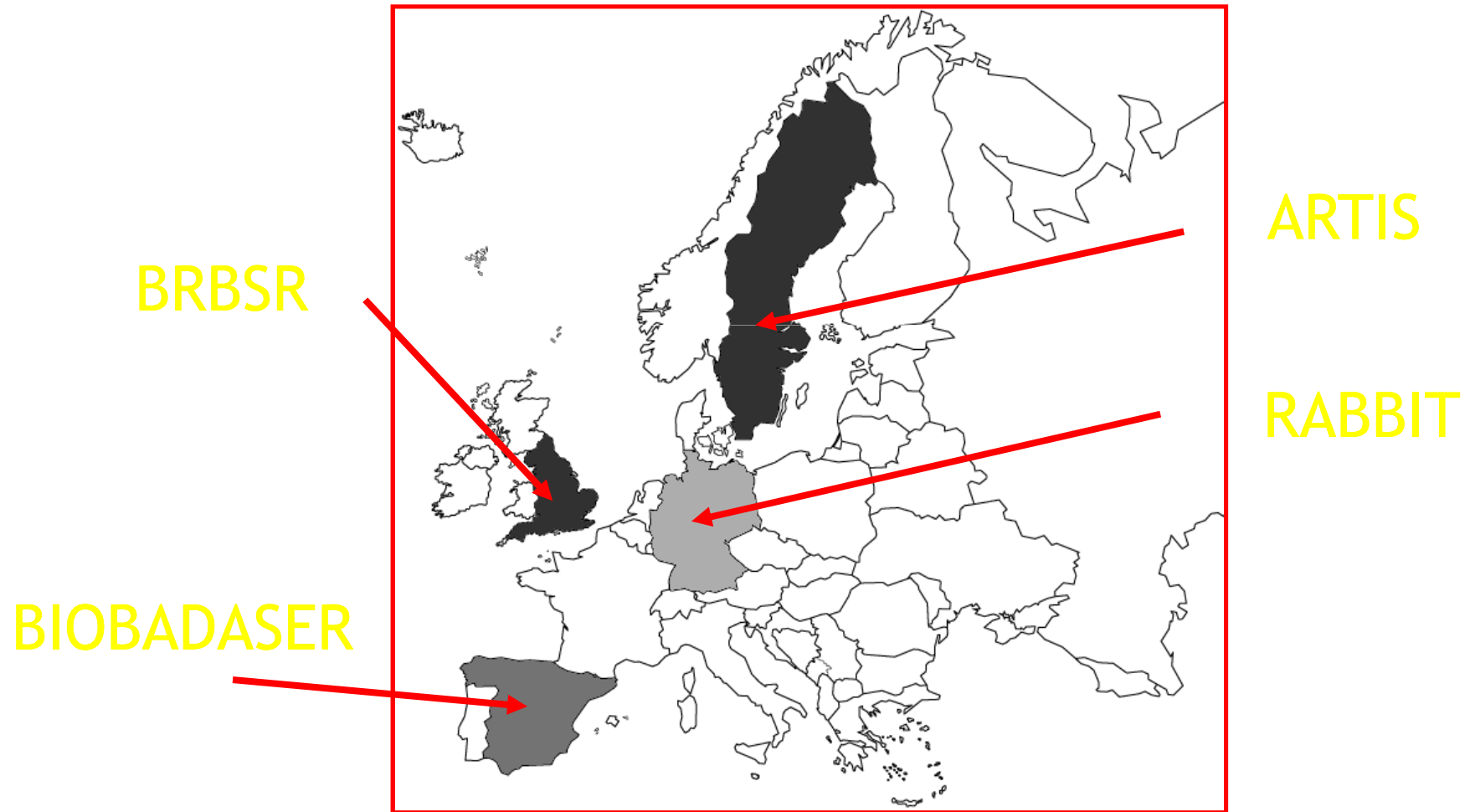


Estudis observacionals de pràctica clínica

Estudis aleatorizats i controlats

Seguretat dels tractaments biològics

Registres



BIOBADASER

- **Motivo más frecuente de retirada son las reacciones adversas (41%) seguido por la ineficacia (40%)**
- **Acontecimientos adversos: infecciones (36%), reacciones infusionales (20%), trastornos cutaneos (10%)**
- **Las infecciones suelen localizarse en tracto respiratorio superior/ inferior y genitourinario**

Reacció infusional

Efectes adversos relacionats amb la infusió

Reaccions més greus

- Reacció anafilàctica i de hipersensibilitat. Síntomes d'aparició immediata (minuts després iniciat el tractament)
- Sd. alliberació de citocines (1^a- 2^a hora després)

Dispnea, broncospasme, hipòxia, I respiratòria

Febre, urticària, angioedema

Infiltrats pulmonars intersticials

Efectes adversos: risc atribuïble

**Risc afegit al
bloquejar el TNF**



**Risc basal de la
malaltia**

Infeccions en AR

AR tenen més risc de presentar infeccions:

Doran MF: Arthritis Rheum 2002; 46: 2287-93

Estudio EMECAR: J Rheumatol 2003; 30: 1436-9

Predictors de infecció en AR : (Doran MF: A & R 2002)

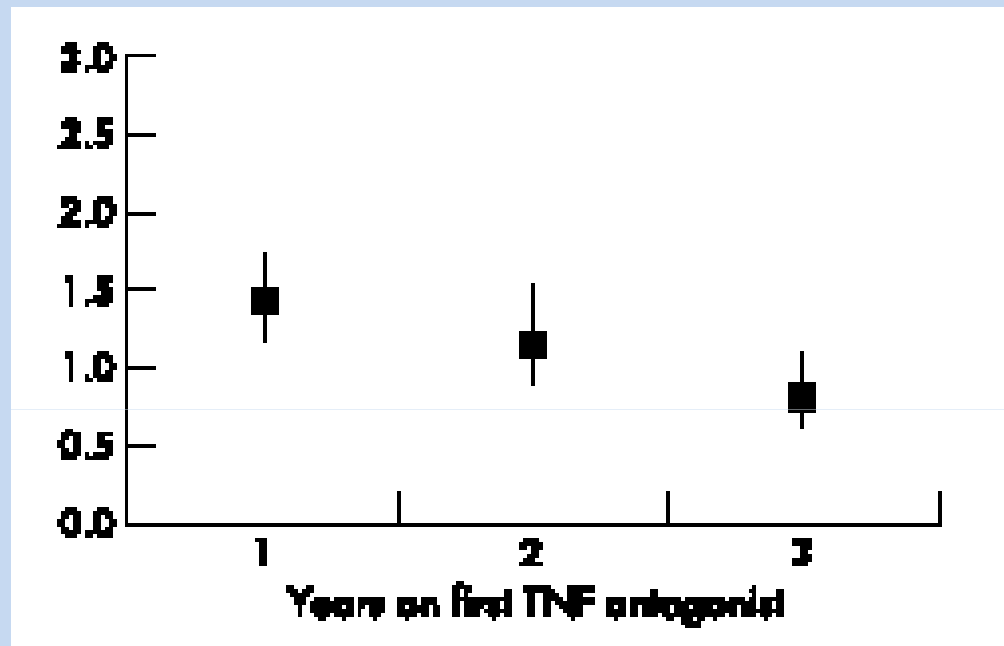
- edat avançada**
- manifestacions extraarticulars de AR**
- leucopenia**
- comorbiditats (MPOC, alcoholisme, , DM)**
- tractament amb glucocorticoids**

Teràpia anti TNF + infecció

- **TNF : citocina involucrada en la defensa front microorganismes (intracel·lulars) / formació de granulomes.**
- **Teràpia anti-TNFalfa:**
 - **Infeccions bacterianes**
 - **infeccions oportunistes / granulomatoses**

Contraindicació absoluta en cas de infecció activa

Hospitalització per infecció en anti TNF



. El tractament anti-TNF se associa amb un augment lleu - moderat del risc de hospitalització (primers mesos), que disminueix a partir del 1er any de seguiment .

Teràpia anti TNF i tuberculosi

Pocs casos als assajos clínics. Increment notable de la freqüència a la pràctica clínica post comercialització (Europa)

Amb freqüència extra pulmonar/ disseminada.

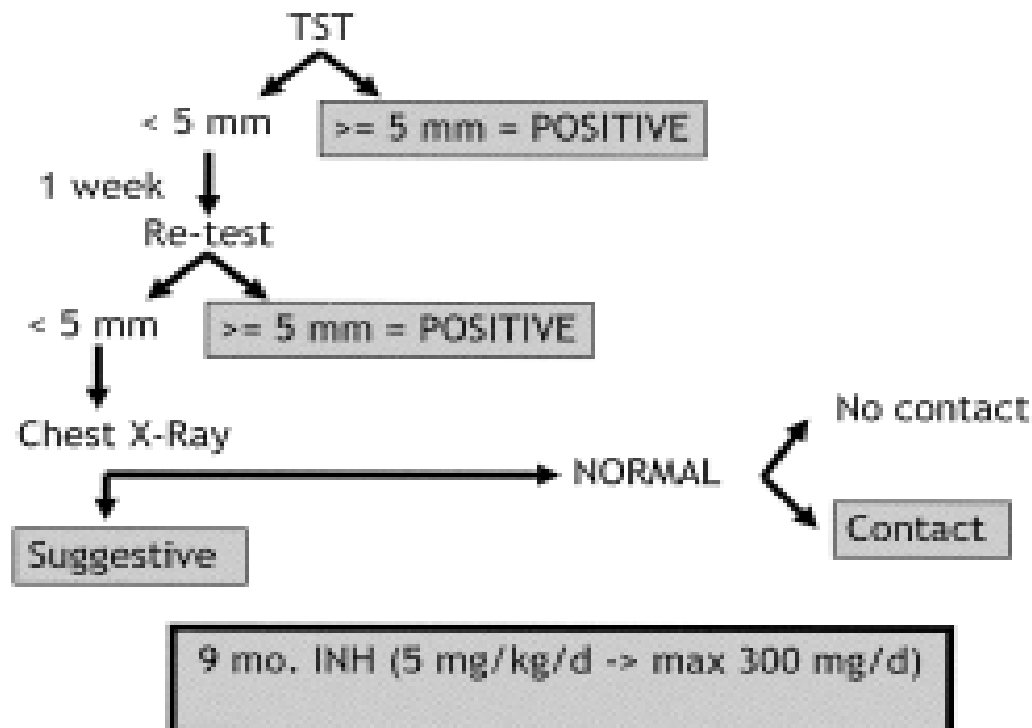
Als pocs mesos de iniciada la teràpia: reactivació de TBC latent

Altres infeccions granulomatoses: histoplasmosis, listeriosis, candidiasis, coccidioidomicosis, nocardiosis, e infeccions per mycobacterium no tuberculosis.

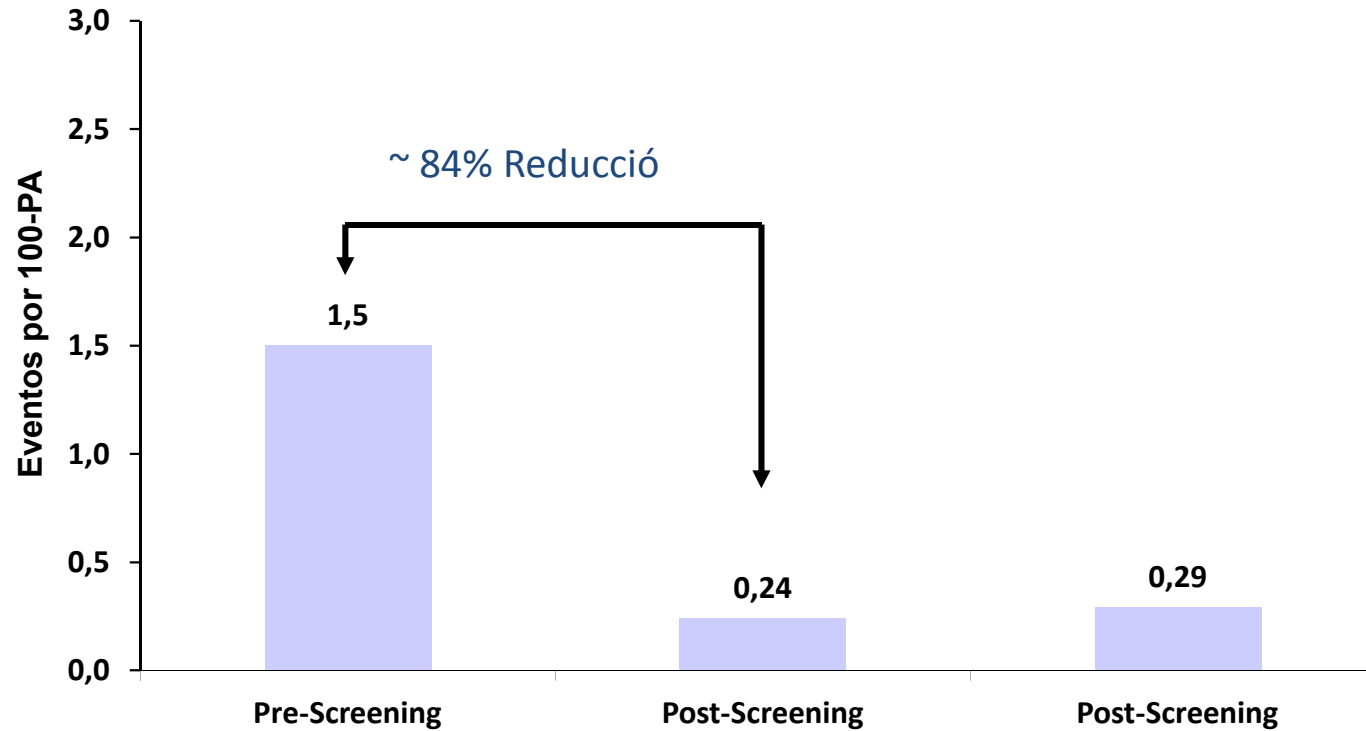
Teràpia anti TNF i tuberculosi

Recomanació:

Realitzar detecció de infecció TBC latent en pacients que han d' iniciar teràpia biològica



Taxa de TB en estudis de ADA i AR



# casos	8	48	53
Exposición (PA)	534	17.336	18.284

Teràpia anti TNF

Hepatitis B :

- . **Anti-TNF pot reactivar infecció crònica per hepatitis B: casos de hepatitis fulminant (també amb RTX)**
- . **Realitzar serologies hepatitis B abans inici tractament anti-TNF (HBsAg, AC anti-HBs i AC anti-core).**
- . **En pacients amb hepatitis B crònica, valorar utilització i si es decideix, iniciar el tractament combinat amb fàrmacs antivirals (lamivudina) i realitzar seguiment analític (transaminases, DNA viral HBV).**

Hepatitis C:

- . **Teràpia anti-TNF sembla segura, però es recomana la realització de controls periòdics (transaminases i carrega viral HCV).**

Teràpia anti TNF i cirurgia

- Risc infecció post- cirurgia ortopèdica: major en pacients en tractament anti-TNF: OR 4.4 i OR ajustada (edat, sexe, duració malaltia, GC, DM, FR) 5.3.
- Aquests pacients han de discontinuar el tractament anti-TNF abans de la cirurgia (1 injecció o entre infusions).

Teràpia anti - TNF i infecció

Conclusions

- . Risc relatiu de infeccions es 2.0 (duplica grup control)
- . Risc hospitalització per infecció bacteriana en AR amb anti-TNF es el doble que en AR amb FAME
- . Augmenta en els primers 3-6 mesos de tractament (aprox. 4 vegades)
- . Major risc d'infeccions cutànies e intracel·lulars
- . Major risc de infeccions oportunistes / granulomatoses: detecció de TBC latent.
No augment de risc con abatacept/ rituximab/ tocilizumab
- . Precaució en pacients amb hepatitis crònica

Anti TNF i càncer

Neoplàsies en AR

. A L Smitten . *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R45.

Metanàlisi incidència neoplàsies en AR: 21 publicacions

SIR limfoma: 2.08 (1.80-2.39)

SIR n. pulmó: 1.63 (1.43-1.87)

SIR n. colo-r ectal: 0.77 (0.65-0.90)

SIR n. mama: 0.84 (0.79-0.90)

Major risc de limfoma i n. pulmó i risc menor que població general de neoplàsia colo-rectal i mama.

Teràpia anti-TNF i càncer

Consideracions:

- . Precaució a l'inici anti-TNF en pacients amb antecedents de neoplàsia (> 5 anys lliure de malaltia / control rigorós)
- . Control en pacients amb lesions premalignes (cutànies)
- . Consensuar amb oncologia

Alteracions analítiques

- **Alteració perfil lipídic: Tocilizumab**
 - **elevació de colesterol y LDL**
 - **no símptomes, no events cardiovasculars**
 - **Tractament hipolipemiant: estatines**

Precaucions abans i durant la teràpia biològica

Screening previ

Rx tòrax

PPD / Booster

Serologies hepatitis B i C

Nivells basals de Inmunoglobulines (RTX)

Vacunació

Prèvia, al menys 4 setmanes abans de 1^a infusió
No administrar vacunes de microorganismes vius

Embaràs (categoria B)

No aconsellable durant el tractament i fins
3-12 meses després
No indicis de embriotoxicidad intrauterina

Contraindicacions

**Infeccions severes actives (agudes o cròniques)
I Cardíaca grau IV (anti-TNF y RTX)
Tractament concomitant amb altres fàrmacs biològics
Malaltia desmielinizant prèvia
Antecedents neoplàsia recent (excepte limfoma: RTX)**

Precaucions

Si el pacient presenta una infecció durant el tractament amb TB, s'ha monitoritzar fins la seva resolució, i discontinuar el tractament si la infecció es greu.

En pacients amb antecedents d'infeccions recurrents o malalties subjacents, principalment MPOC, precaució al considerar utilització de TB, i control d'infeccions durant la seva administració.

GRÀCIES!!

