

# REDUCCIÓ DE DOSI DEL TRACTAMENT ANTI-TNF $\alpha$ A L'ARTRITIS PSORIÀSICA

L López-Vives, P Estrada, I Martín-Esteve, M Aparicio, JM Nolla, J Rodríguez-Moreno  
Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

1 de febrer de 2013



# Conflictes d'interès

● Cap



# Introducció



# Introducció

- ◆ L'artritis psoriàsica (APs) és una malaltia inflamatòria musculoesquelètica crònica
- ◆ Afecta a diferents estructures de l'aparell locomotor
- ◆ Pot produir un dany estructural i una discapacitat física potencialment importants

# Introducció

- ◆ Les teràpies actuals inclouen: AINE, glucocorticoides i FAME (sintètics i biològics)
- ◆ Agents anti-TNF $\alpha$  avanç terapèutic més significatiu a l'APs
- ◆ L'eficàcia d'infliximab, etanercept, adalimumab ha estat demostrada en diversos estudis controlats randomitzats \*

\* Mease PJ *et al.* Arthritis Rheum. 2004 Jul;50(7):2264-72

Virkki LM *et al.* J Rheumatol 2010; 37;2362-2368

Chimenti MS *et al.* Autoimmun Rev. 2011 Aug;10(10):636-40

Schabert VF *et al.* J Med Econ. 2012;15(2):264-75

# Introducció

- ◆ Estructura i mecanisme d'acció diferents, però similars en eficàcia i seguretat seguits a curt termini \*
- ◆ Els agents anti-TNF estan relacionats:
  - ◆ Risc augmentat d'efectes secundaris
  - ◆ Alt cost econòmic a curt plaç
- ◆ Ús òptim resulta essencial

\* Schabert VF *et al.* J Med Econ. 2012;15(2):264-75  
Braun J *et al.* J Rheumatol. 2000; 27:2185-92  
Collantes *et al.* Reumatol Clin. 2007;3 Supl 2:S61-71  
Tenga G *et al.* Joint Bone Spine. 2011 Jan;78(1):50-5.

# Introducció

- ◆ Objectiu terapèutic a l'APs:
  - ◆ Reduir l'activitat fins:
    - ◆ la remissió clínica o
    - ◆ l'activitat mínima de la malaltia (AMM)
  - ◆ Mantenir-la el major temps possible

# Introducció

- ◆ Quan hi ha estabilitat clínica: règims de reducció de dosis d'anti-TNF $\alpha$ ?
- ◆ La reducció de dosis és comú a la pràctica clínica, però el material disponible és escàs



# Estudis previs



Original article

## A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs

Ginette Tenga<sup>a,1</sup>, Vincent Goëb<sup>b,1</sup>, Thierry Lequerré<sup>b</sup>, Hélène Bacquet-Deschryver<sup>b</sup>, Alain Daragon<sup>b</sup>, Sophie Pouplin<sup>b</sup>, Karine Lanfant-Weybel<sup>b</sup>, Xavier Le Loët<sup>b</sup>, Bernard Dieu<sup>a</sup>, Olivier Vittecoq<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> *Department of Pharmacy, Rouen University Hospital, 76031 Rouen cedex, France*

<sup>b</sup> *Inserm U905, IFR-MP 23, Department of Rheumatology, Institute for Biomedical Research, University of Rouen, Rouen University Hospital, 76031 Rouen cedex, France*

Joint Bone Spine 78 (2011) 50–55



A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs

- ◆ Estudi retrospectiu d'històries clíniques
- ◆ Avaluen l'eficàcia, tolerància i cost d'iniciar IFX 3mg/kg a l' EA i APs
- ◆ Criteri de resposta ASAS-20:
  - ◆  $\leq 20\%$  milloria: augment 5mg/kg
  - ◆  $\geq 20\%$  milloria: es mantenia 3mg/kg
    - ◆ Si l'eficàcia  $> 8$  setmanes: interval prolongat a IFX 3mg cada 9 setmanes

A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs

- ◆ 45 patients biològic naïve (35 EA i 10 APs)
- ◆ APs:
  - ◆ Mitja duració malaltia: 6,5 anys (1-15)
  - ◆ 3/10 forma axial, 7/10 axial mixta i perifèric
  - ◆ 7/10 FAME sintètic

A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs

- ◆ APs:
  - ◆ Mantenien dosis baixes: 9/10 als 6 mesos i 6/10 a l'any
  - ◆ 4/10 reducció interval 8 a 7 setmanes
  - ◆ Criteri ASAS-20: 5/10 als 6 mesos i a l'any
  - ◆ 7 pacients afectació perifèrica: DAS28 4,56 basal → 2,35 a l'any
  - ◆ Suspès: 1/10 pacients neutropènia immunoal·lèrgica
- ◆ Estalvi 33% cost total

# Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: a long-term follow-up study

Fabrizio Cantini  
Laura Niccoli  
Emanuele Cassarà  
Olga Kaloudi  
Carlotta Nannini

Division of Rheumatology,  
Misericordia e Dolce Hospital  
of Prato, Prato, Italy



# Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted?

- ◆ Estudi cas-control prospectiu
- ◆ Casos: pacients amb APs (criteris CASPAR), <24m de duració, candidats a anti-TNF $\alpha$  (ADA)
- ◆ Controls: pacients AR criteris ACR 1987, tractats amb ADA
- ◆ Objectiu: avaluar la proporció pacients APs mantenen remissió clínica després de reducció de dosi d'ADA comparat amb pacients amb AR

# Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted?

- ◆ Criteri de remissió ACR 1981 amb modificació APs:
  - ◆ Absència: entesitis, dactilitis, característiques extraarticulars
  - ◆ Normalitat de RFA
  - ◆  $DAS28 \leq 2,6$  (formes perifèriques) i  $BASDAI \leq 4$  (formes axials)
  - ◆ **No avaluen psoriasi**
- ◆ Si remissió: reducció dosi ADA 40mg/mes



# Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted?

- ◆ 76 patients APs i 55 AR van ser tractats amb ADA en 3 anys
- ◆ 53 (69,7%) APs van aconseguir la remissió clínica vs 17 (31%) AR (p<0.001)
- ◆ Temps en aconseguir la remissió:
  - ◆ APs: 5,1 ± 1,2 mesos
  - ◆ AR: 6,3 ± 1,6 mesos
- ◆ Després de la reducció de dosi, van mantenir la remissió:
  - ◆ APs: 47/53 (88,6%)
  - ◆ AR: 3/17 (17,6%)

# Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted?

- ◆ Psoriatic Arthritis Severity Index score:
  - ◆ Inici:  $8,7 \pm 5,9$
  - ◆ Remissió:  $3,1 \pm 1,8$  ( $p < 0,001$ )
  - ◆ Després de la reducció ADA:  $3,9 \pm 2,6$  ( $p$  no significativa)
- ◆ Recaigudes de la malaltia: 6 pacients en 8,3 mesos (van aconseguir la remissió de nou:  $5,1 \pm 2,4$  mesos)
- ◆ Anàlisi multivariat: no identifiquen factors predictors de remissió

Objectius



# Objectius

## ◆ Analitzar

- ◆ Possibilitat d'optimització de dosi del tractament amb anti-TNF $\alpha$  a l'APs un cop aconseguida la remissió clínica o l'AMM
- ◆ Variables associades al tractament amb anti-TNF $\alpha$  i a la reducció de dosi

# Material i mètode



# Material i mètode

## estudi

- ◆ Estudi retrospectiu d'una cohort observacional APs (1992 – 2011)
- ◆ Seguiment protocol·litzat pel mateix metge
- ◆ Criteris CASPAR
- ◆ Visitats com a mínim un cop durant 2010

# Material i mètode

## Registre

### ◆ Dades demogràfiques

- ◆ Edat, gènere
- ◆ Inici de la psoriasi i l'artritis
- ◆ Duració malaltia

### ◆ Característiques clíniques

- ◆ Patró articular perifèric (oligoarticular, polyarticular) i afecció axial
- ◆ Dactilitis, entesitis, osteolisis, afecció IFD
- ◆ Història familiar de psoriasi o APs en familiars primer grau
- ◆ Serologia: FR, anti-CCP, HLA B27, ANA

### ◆ Avaluació periòdica d'activitat

- ◆ NAT I NAD
- ◆ Reactants de fase aguda (VSG, PCR)
- ◆ HAQm
- ◆ EVA, DAS28, BASDAI

### ◆ Tractament

- ◆ Glucocorticoides
- ◆ FAME: MTX, LEF, SSZ, CSA
- ◆ Anti TNF: IFX, ETN i ADA (agents aprovats a l'APs a Espanya durant el període de l'estudi)

# Material i mètode

## tractament anti-TNF

- ◆ Motius d'indicació: cutània, articular o ambdues \*
- ◆ Duració del tractament
- ◆ Reducció de dosi
- ◆ Motiu de la retirada: remissió, ineficàcia, efectes adversos, motius personals: decisió pacient, desig gestació, cirurgia
- ◆ Retractament i resposta al reintroduir-lo



# Material i mètode

## dosi inicial anti-TNF

- ◆ **Infliximab: 3 mg/kg/8 setmanes**
- ◆ **Etanercept: 50 mg/ setmana o 25 mg dos cops a la setmana**
- ◆ **Adalimumab: 40 mg/2 setmanes**

# Material i mètode

## criteris reducció dosi

- Criteris per reducció de dosi d'anti-TNF → **activitat mínima de la malaltia (mínim en dues visites):**

DAS28 <2.6

BASDAI ≤ 4

o / i

No articulacions tumefactes, no dactilitis, no entesitis clínica

+

Reactants de fase aguda normals

+

Afectació cutània mínima

# Material i mètode

## Optimització

- La selecció del patró de reducció de dosis:
  - Criteri reumatòleg responsable
  - Resposta clínica
  - Preferències del pacient

# Material i mètode

## Optimització

- ◆ **Reducció de dosi** va ser definida com:
  - ◆ Influximab < 3 mg/kg/8 setmanes
  - ◆ Etanercept < 50 mg/ setmana
  - ◆ Adalimumab < 40 mg/2 setmanes
- ◆ **Optimització** del tractament:
  - ◆ Intervals prolongats: INF, ETN i ADA
  - ◆ Reducció de dosi: ETN

# Material i mètode

- ◆ L'ús concomitant de FAME sintètic es va mantenir en la majoria dels pacients si era ben tolerat
- ◆ Exclusió de l'anàlisi si la indicació de l'agent biològic havia estat pel dermatòleg

# Resultats



# Característiques basals

	<b>Serie global (n=225)</b>	<b>Tractament anti-TNF (n=54)</b>	<b>p</b>	<b>Reducció anti-TNF (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>Edat mitja al moment de l'estudi (anys) ± DE</b>	55,3 ± 14,5	53,5 ± 13		53,4 ± 12,5	
<b>Edat mitja a l'inici de la psoriasi (anys) ± DE</b>	32,9 ± 15,9	28,6 ± 16	0,024	29,1 ± 17,2	
<b>Duració de la psoriasi (anys) ± DE</b>	22,5 ± 13,9	24,7 ± 11,9		24,3 ± 11,6	
<b>Edat mitja a l'inici de l'artritis (anys) ± DE</b>	40,7 ± 14,4	38,5 ± 15,3		38,4 ± 15,3	
<b>Duració de l'artritis (anys) ± DE</b>	14,5 ± 11,3	15,4 ± 9,6		15 ± 9,9	
<b>Dactilitis (%)</b>	105/222 (47,3)	32/54 (59,6)	0,031	16/22 (72,7)	
<b>Criteris espondilitis</b>	20/221 (9)	7/54 (13)		3/19 (15,8)	
<b>HLA B27 +</b>	25/188 (13,3)	7/47 (14,9)		5/22 (22,7)	
<b>Osteolisi radiogràfica</b>	16/215 (7,4)	8/51 (15,7)	0,016	3/18 (14,3)	
<b>Psoriasi moderada/severa</b>	64/221 (29)	17/53 (32,1)		6/22 (27,3)	
<b>Glucocorticoids</b>	44/225 (19,5)	17/54 (31,5)	0,012	7/22 (31,8)	
<b>Metotrexato</b>	168/225 (74,7)	47/54 (87)	0,011	20/22 (90,9)	
<b>Patró articular</b>					
Poliarticular	114/218 (52,3)	40/52 (77)	0,000	13/21 (61,9)	0,038*
Oligoarticular	104/218 (47,7)	12/52 (23)		8/21 (38,1)	

# Resultats

225 pacients

Infliximab: 17/71 (24%)  
Etanercept: 33/71 (46%)  
Adalimumab: 21/71 (30%)

**anti-TNF**  
79 p (35%)  
116 ttm

**articular**  
54 p (24%)  
71 ttm

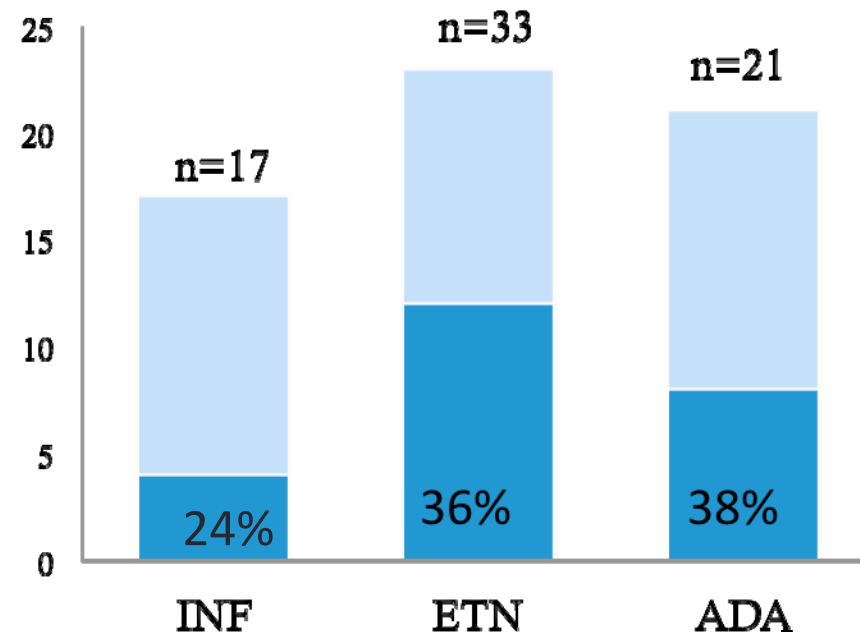
**cutània**  
18 p (8%)  
34 ttm

**missing**  
7 p (3%)  
11 ttm

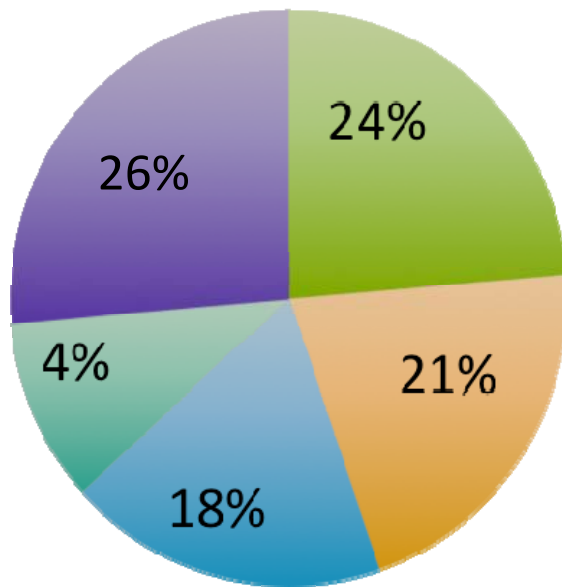


# Ús en monoteràpia

- Infliximab: 4/17
- Etanercept: 12/33
- Adalimumab: 8/21



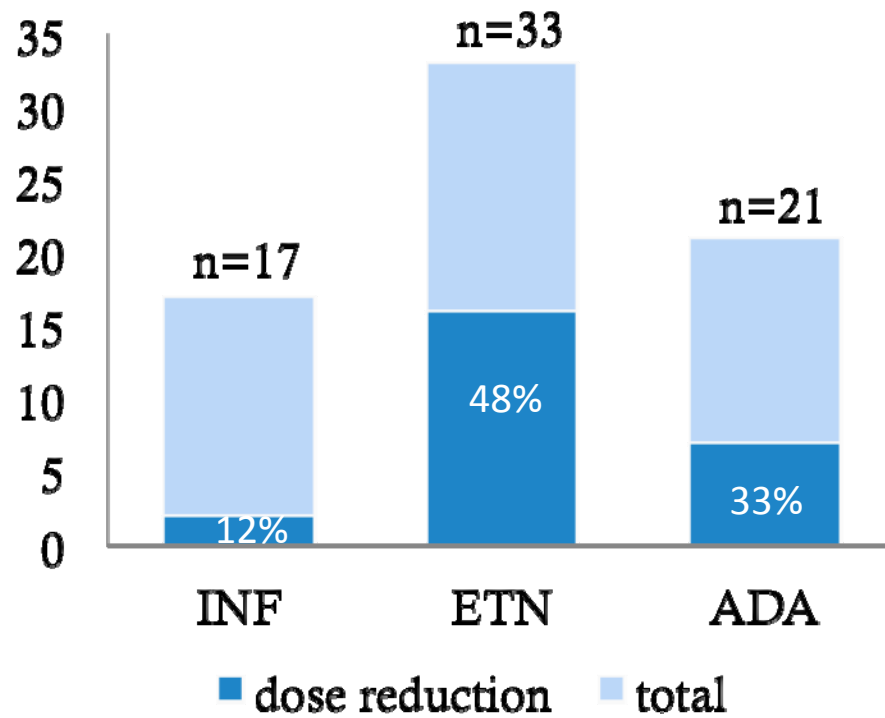
# Motiu de retirada



■ Indicació articular	9/38
■ Indicació cutània	8/38
■ Efectos adversos	7/38
■ Motius personals	4/38
■ AMM	10/38

# Resultats

## Reducció dosis



46% reducció o retirada anti-TNF

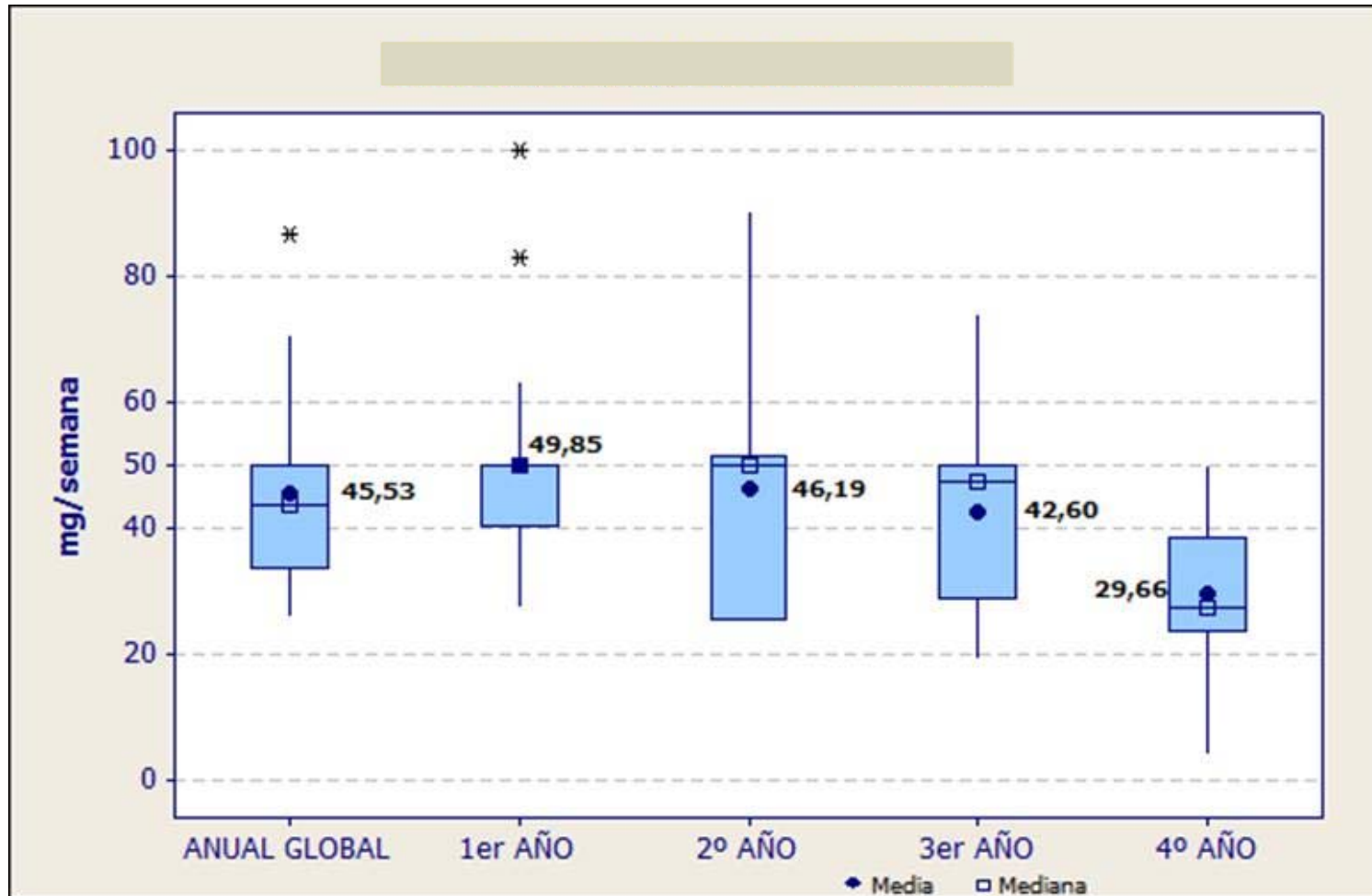
	Reducció dosi	AMM	Mitja retirada tractament
INF n (%)	2 (12%)	No	
ETN n (%)	16 (48%)	5 (15%)	5 mesos
ADA n (%)	7 (33%)	5 (24%)	8 mesos

# Resultats

## Reducció dosis

- ◆ El tractament es va reintroduir en el 100% per recaiguda:
  - ◆ ETN: 4/5 bona resposta
  - ◆ ADA: 2/5
- ◆ IFX, retirada del fàrmac motiu diferent a la remissió i posteriorment es va reintroduir:
  - ◆ 1/2 bona resposta
  - ◆ 1/2 ineficàcia secundària

# Etanercept dosis setmanal



# Associació significativa amb l'ús anti-TNF

	Serie global (n=225)	Tractament anti-TNF (n=54)	P	Reducció anti-TNF (n=25)	P
Edat mitja al moment de l'estudi (anys) ± DE	55,3 ± 14,5	53,5 ± 13		53,4 ± 12,5	
Edat mitja a l'inici de la psoriasi (anys) ± DE	32,9 ± 15,9	28,6 ± 16	0,024	29,1 ± 17,2	
Duració de la psoriasi (anys) ± DE	22,5 ± 13,9	24,7 ± 11,9		24,3 ± 11,6	
Edat mitja a l'inici de l'artritis (anys) ± DE	40,7 ± 14,4	38,5 ± 15,3		38,4 ± 15,3	
Duració de l'artritis (anys) ± DE	14,5 ± 11,3	15,4 ± 9,6		15 ± 9,9	
Dactilitis (%)	105/222 (47,3)	32/54 (59,6)	0,031	16/22 (72,7)	
Críteris espondilitis	20/221 (9)	7/54 (13)		3/19 (15,8)	
HLA B27 +	25/188 (13,3)	7/47 (14,9)		5/22 (22,7)	
Osteolisi radiogràfica	16/215 (7,4)	8/51 (15,7)	0,016	3/18 (14,3)	
Psoriasi moderada/severa	64/221 (29)	17/53 (32,1)		6/22 (27,3)	
Glucocorticoids	44/225 (19,5)	17/54 (31,5)	0,012	7/22 (31,8)	
Metotrexato	168/225 (74,7)	47/54 (87)	0,011	20/22 (90,9)	
Patró articular	Poliarticular	114/218 (52,3)	0,000	13/21 (61,9)	0,038*
	Oligoarticular	104/218 (47,7)		8/21 (38,1)	

# Associació significativa amb la reducció de dosi

	Serie global (n=225)	Tractament anti-TNF (n=54)	P	Reducció anti-TNF (n=25)	P
Edat mitja al moment de l'estudi (anys) ± DE	55,3 ± 14,5	53,5 ± 13		53,4 ± 12,5	
Edat mitja a l'inici de la psoriasi (anys) ± DE	32,9 ± 15,9	28,6 ± 16	0,024	29,1 ± 17,2	
Duració de la psoriasi (anys) ± DE				24,3 ± 11,6	
Edat mitja a l'inici de l'artritis (anys) ± DE				38,4 ± 15,3	
Duració de l'artritis (anys) ± DE				15 ± 9,9	
Dactilitis (%)				16/22 (72,7)	
Criteris espondilitis				3/19 (15,8)	
HLA B27 +				5/22 (22,7)	
Osteolisi radiogràfica				3/18 (14,3)	
Psoriasi moderada/severa	64/221 (29)	17/53 (32,1)		6/22 (27,3)	
Glucocorticoids	44/225 (19,5)	17/54 (31,5)	0,012	7/22 (31,8)	
Metotrexato	168/225 (74,7)	47/54 (87)	0,011	20/22 (90,9)	
Patró articular					
Poliarticular	114/218 (52,3)	40/52 (77)	0,000	13/21 (61,9)	0,038*
Oligoarticular	104/218 (47,7)	12/52 (23)		8/21 (38,1)	

Predictor de reducció de dosi:  
**Patró oligoarticular p<0.05**

# Conclusions





# Conclusions

- ◆ La remissió i la AMM és possible en un percentatge elevat de pacients amb APs en tractament amb anti-TNF $\alpha$
- ◆ La reducció de dosi es pot mantenir sense augmentar l'activitat durant un temps prolongat

# Conclusions

- ◆ Aquesta estratègia de pràctica clínica suposa:
  - ◆ una reducció significant del cost
  - ◆ podria suposar una reducció de la toxicitat
- ◆ És més factible a les formes oligoarticulars

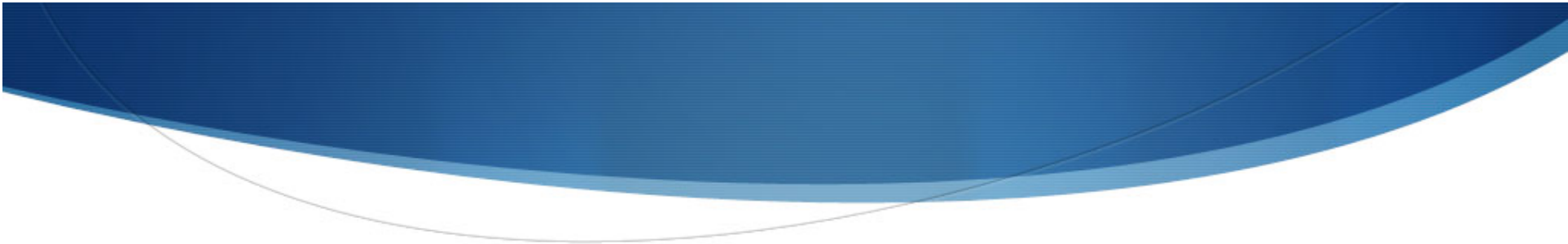
# Conclusions

## Limitacions

- ◆ Nombre de casos a la nostra sèrie és limitat
- ◆ Estudi de pràctica clínica diària pot diferir d'assajos clínics randomitzats
- ◆ Com podria afectar aquest règim de tractament en la immunogenicitat, dany estructural?



**Gràcies**



# Estadística

- Estadística descriptiva: dades demogràfiques i característiques de la malaltia
- Anàlisi de la variància, test  $\chi^2$ -quadrat o test de Fisher
- $p < 0,05$
- SPSS, versió 15.0