



CONGRESO NACIONAL  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA  
HOSPITALARIA

VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2015

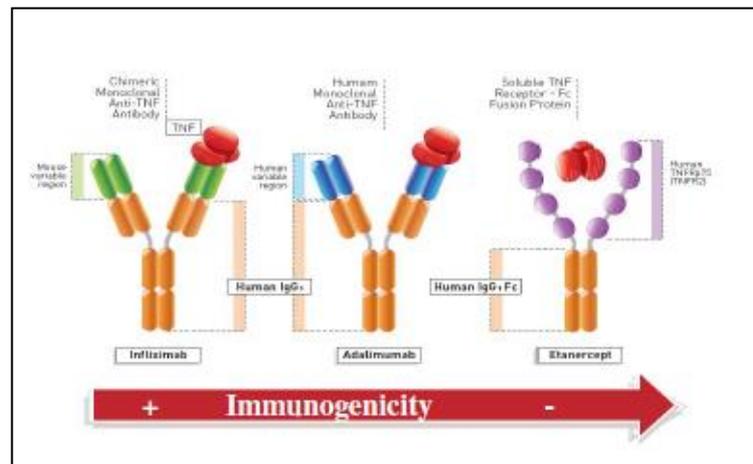
INDIVIDUALIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS  
BIOLÓGICOS EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

# MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PSORIASIS

# LA MONITORIZACIÓN DE BIOLÓGICOS COMO UNA NECESIDAD CLÍNICA

## Anticuerpos monoclonales

- Han supuesto una revolución en el tratamiento de la psoriasis.
- Diferencias estructurales condicionan la farmacocinética e inmunogenicidad.



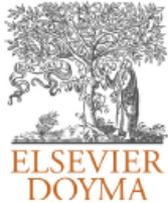
## Eficacia de los medicamentos anti-TNF

- Medicamentos muy eficaces.
- Sin embargo, en un grupo de pacientes:



# LA MONITORIZACIÓN DE BIOLÓGICOS COMO UNA NECESIDAD CLÍNICA

Actas Dermosifiliogr. 2013;104(6):471-479



## ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



### CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

## Inmunogenicidad en terapia biológica. Implicaciones en Dermatología

J.M. Carrascosa

Servei de Dermatologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

### ¿Qué puede aportarnos la monitorización?

- Cualquier fármaco biológico puede inducir una respuesta inmune en el paciente: INMUNOGENICIDAD.
- La presencia de anticuerpos anti-fármaco (ADAs) puede condicionar los niveles y la función del fármaco y, por tanto, el efecto terapéutico e incluso el perfil de seguridad.
- La inmunogenicidad es un factor a tener en cuenta sobretodo en el tratamiento a largo plazo y en la evaluación de la pérdida secundaria de respuesta.

# INMUNOGENICIDAD DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

Los fármacos biológicos, incluidos los de estructura totalmente humana, son capaces de inducir la **FORMACIÓN DE ANTICUERPOS** en los pacientes

## Naturaleza de los anticuerpos anti-fármaco (ADA- anti drug antibody)

### No neutralizantes Etanercept

✓ Se unen al fármaco en una porción no fundamental para el desarrollo de su acción terapéutica.

### Neutralizantes Infliximab Adalimumab

✓ Interfieren de forma directa en la acción terapéutica del fármaco.

✓ No suponen necesariamente la ausencia de acción terapéutica final del fármaco

dependerá del equilibrio entre niveles de fármaco y de los anticuerpos, así como los niveles necesarios de fármaco para obtener los resultados clínicos.

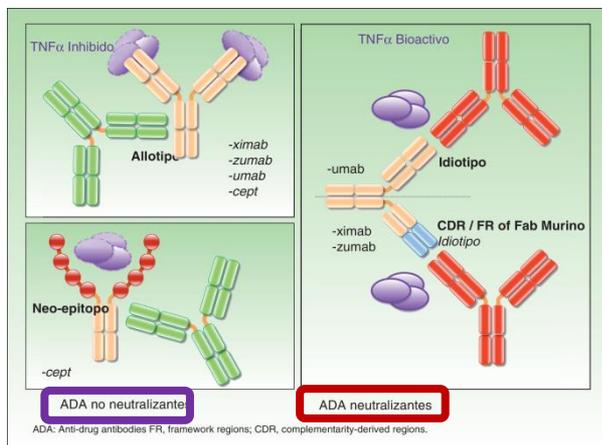


Figura 1 Clasificación de los anticuerpos anti-fármaco en función de su mecanismo de acción.

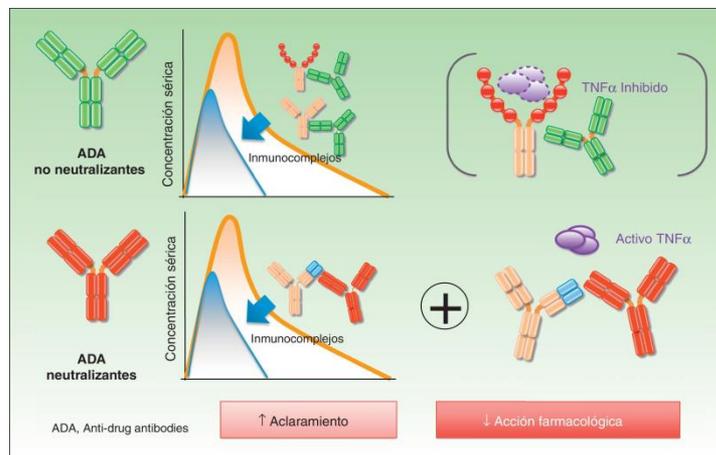


Figura 2 Eliminación del fármaco a través del aclaramiento acelerado.

# INMUNOGENICIDAD

## *Immunogenicidad en enfermedades inflamatorias y psoriasis*

### Metaanálisis de 17 estudios (865 pacientes)

- Objetivo del estudio:
  - ✓ Evaluar el efecto de ADA en la respuesta a adalimumab, infliximab y etanercept
  - ✓ Evaluar el efecto del tratamiento inmunosupresor sobre los ADAen pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal.
- No se detectaron ADA anti-etanercept
- Tratamiento concomitante inmunosupresor (metotrexato ó azatioprina/mercaptopurina) disminuye frecuencia de ADA en 47%.

#### EXTENDED REPORT

The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis

Sandra Garcês,<sup>1,2,3</sup> Jocelyne Demengeot,<sup>2</sup> Elizabeth Benito-García<sup>4</sup>



# ANTICUERPOS ANTI-FÁRMACO Y RESPUESTA CLÍNICA

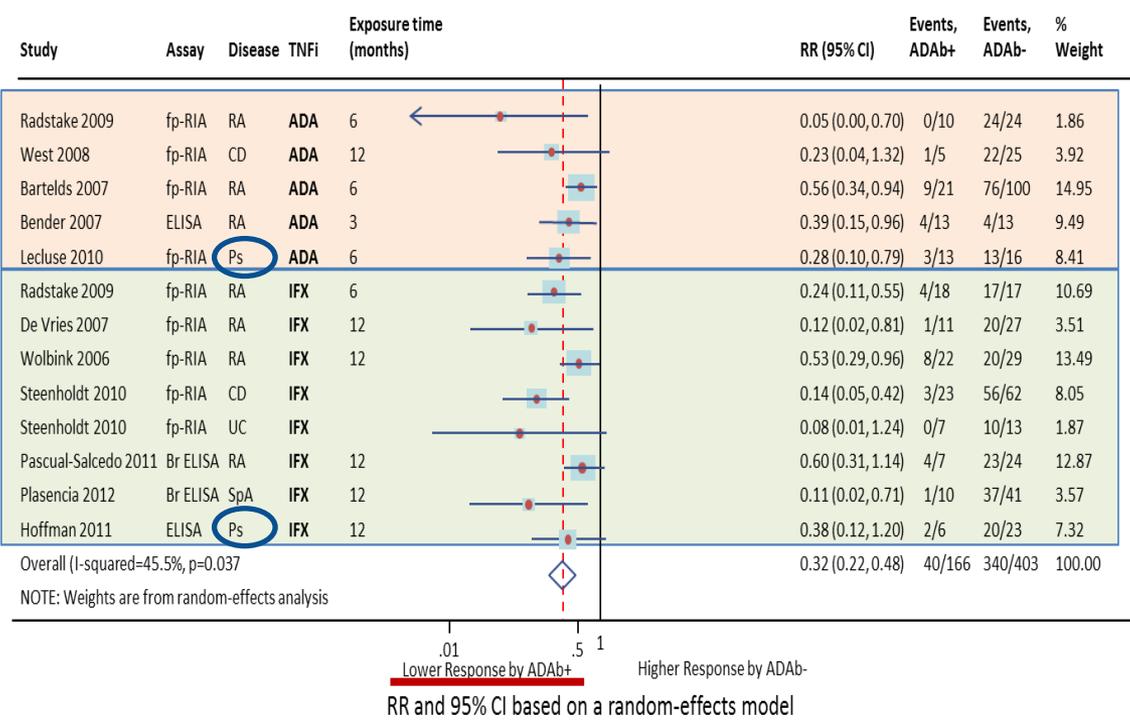
## Immunogenicidad en enfermedades inflamatorias y psoriasis

Metaanálisis 17 estudios  
(865 pacientes)

EXTENDED REPORT

The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis

Sandra Garcês,<sup>1,2,3</sup> Jocelyne Demengeot,<sup>2</sup> Elizabeth Benito-García<sup>4</sup>



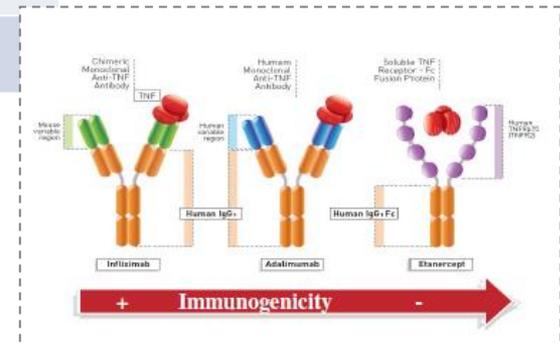
La presencia ADA anti-infliximab o anti-adalimumab disminuye la tasa de respuesta en un 68%

# PÉRDIDA DE EFICACIA, ¿POR QUÉ?

## Inmunogenicidad en psoriasis

Biologic drug	Molecule	No. of studies	No. of patients	ADA (%)	Association of ADA with:	
					Clinical response	Adverse events
Adalimumab	Humanized MAb	4	1194	6–46	Yes	No
Brodalumab	Humanized MAb	1	160	5.0–9.8	–	–
Certolizumab pegol	PEGylated Fab fragment of humanized MAb	1	188	4–25	No	–
Etanercept	Fusion protein	4	2138	1.1–18.3	No	No
Golimumab	Humanized MAb	1	405	5.4	–	–
Infliximab	Chimeric MAb	5	675	19.5–51.5	Yes	Yes
Secukinumab	Fully human MAb	2	1360	0.14–0.4	–	–
Ustekinumab	Fully human MAb	3	2328	3.8–5.1	Yes	No

ADAs aparecen en proporción variable (0-46%)





# INFLIXIMAB

## Inmunogenicidad en PSORIASIS

Biologic drug	Molecule	No. of studies	No. of patients	ADA (%)	Association of ADA with:	
					Clinical response	Adverse events
<b>Adalimumab</b>	Humanized MAb	4	1194	6–46	Yes	No
<b>Certolizumab pegol</b>	PEGylated Fab fragment of humanized MAb	1	188	4–25	No	–
<b>Etanercept</b>	Fusion protein	4	2138	1.1–18.3	No	No
<b>Golimumab</b>	Humanized MAb	1	405	5.4	–	–
<b>Infliximab</b>	Chimeric MAb	5	675	19.5–51.5	Yes	Yes
<b>Secukinumab</b>	Fully human MAb	2	1360	0.14–0.4	–	–
<b>Ustekinumab</b>	Fully human MAb	3	2328	3.8–5.1	Yes	No



# INFLIXIMAB

## Inmunogenicidad en PSORIASIS

Reference	Anti-drug antibody (%)	Association of ADA with:		
		Drug serum trough level	Clinical response	Adverse events
Gottlieb et al 2004	27.6 19.5	NR	NR	Infusion reactions
Menter et al 2007	51.5 46.2 35.8 41.5	NR	Inverse association	Mild-to-moderate infusion reactions
Reich et al 2005	27	NR	Inverse association	NR
Adisen et al 2010	33.3	NR	Inverse correlation (p=0.01)	No association
Takahashi et al 2012	30	Positive association (p<0.01)	Negative association	NR

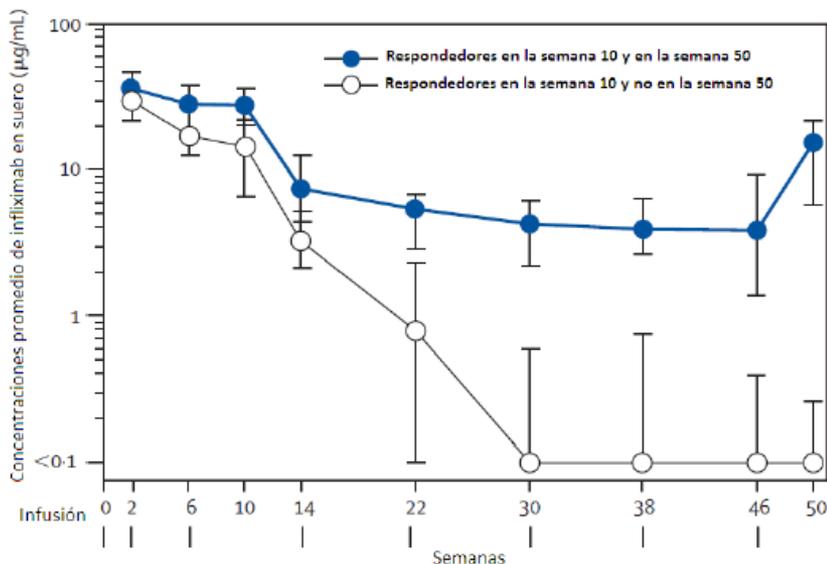
- ✓ La presencia de ADAs se correlaciona inversamente con la respuesta clínica y la aparición de reacciones a la infusión.
- ✓ Mayor frecuencia en tratamientos prolongados.

# INFLIXIMAB

## Immunogenicidad en psoriasis y respuesta clínica

- EC fase III de eficacia y seguridad de tratamiento continuo de infliximab en psoriasis moderada y grave durante 46 semanas.

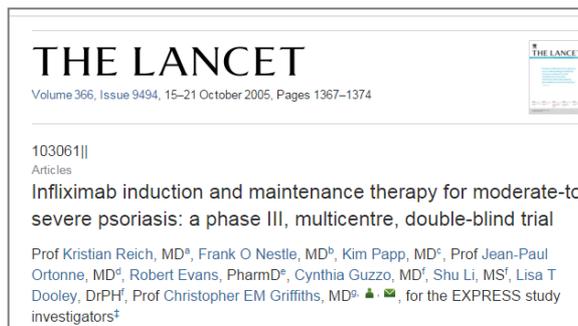
### Evolución de la concentración de infliximab en pacientes con PASI75 a la semana 10



- ✓ El mantenimiento de la respuesta clínica estuvo relacionado con el alcance de concentraciones séricas estables de infliximab:

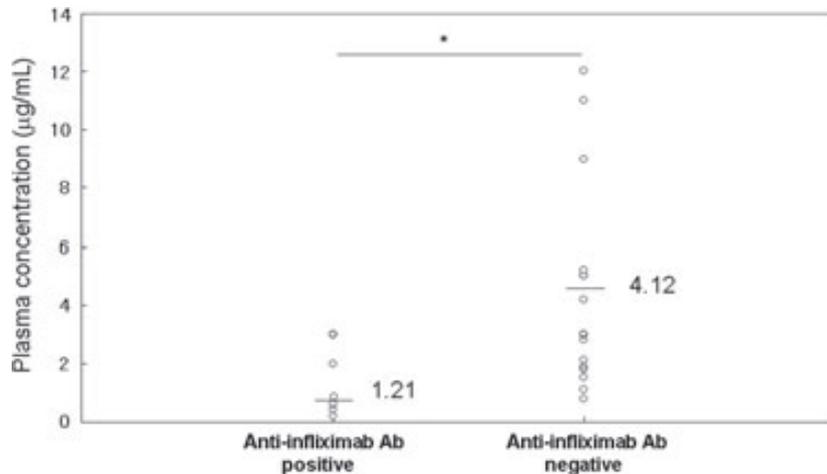
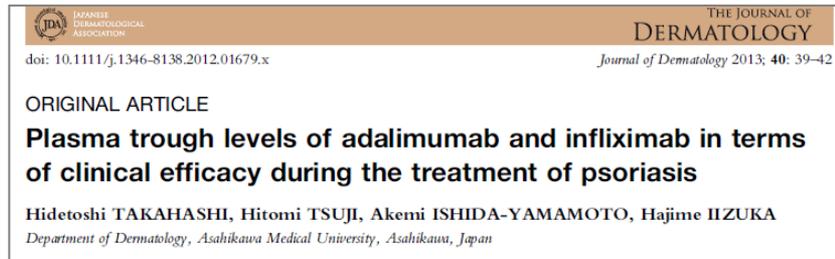
Pacientes respondedores  
>1,0 µg/mL

Pacientes no respondedores  
<1,0 µg/mL



# INFLIXIMAB

## Immunogenicidad en psoriasis y respuesta clínica



Concentración infliximab  
>0,92 µg/mL  
en pacientes respondedores

- Analizar la relación entre las concentraciones de infliximab y ADAs.
- ✓ 20 pacientes (4 ps pustulosa, 2 APs, 14 ps en placa).
- ✓ Semana 48: 30% ADA anti-infliximab.
- ✓ Los niveles de fármaco fueron significativamente menores en pacientes que desarrollaron ADA.
- ✓ Los niveles de infliximab se correlacionaron positivamente con la respuesta clínica.



# ADALIMUMAB

## Inmunogenicidad en PSORIASIS

Biologic drug	Molecule	No. of studies	No. of patients	ADA (%)	Association of ADA with:	
					Clinical response	Adverse events
<b>Adalimumab</b>	Humanized MAb	4	1194	6-46	Yes	No
Certolizumab pegol	PEGylated Fab fragment of humanized MAb	1	188	4-25	No	-
Etanercept	Fusion protein	4	2138	1.1-18.3	No	No
Infliximab	Chimeric MAb	5	675	19.5-51.5	Yes	Yes
Ustekinumab	Fully human MAb	3	2328	3.8-5.1	Yes	No



# ADALIMUMAB

## Immunogenicidad en psoriasis

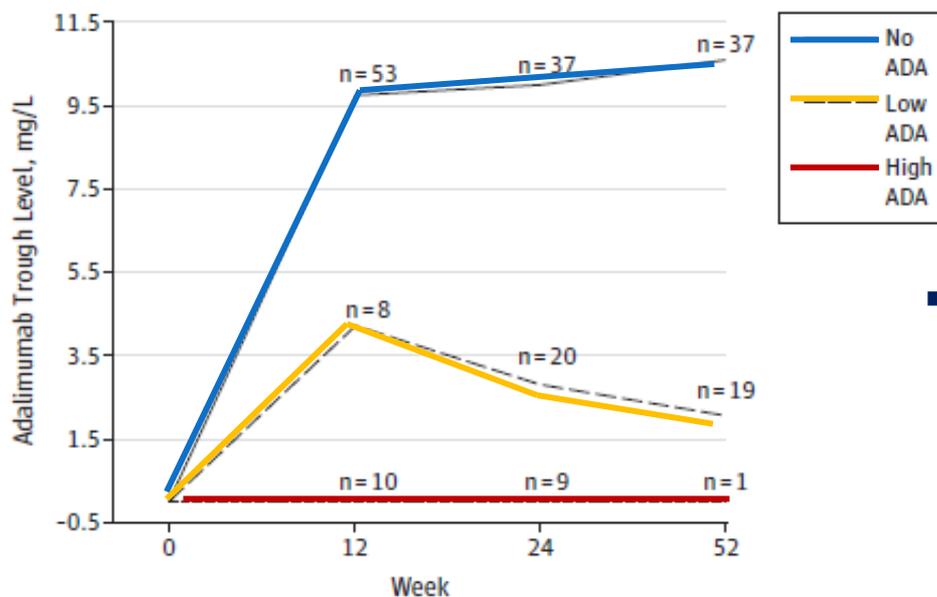
Reference	Anti-drug antibody (%)	Association of ADA with:		
		Drug serum trough level	Clinical response	Adverse events
Menter et al 2008	8.8	NR	Negative association	No association
Papp et al 2011	6	NR	Negative association	No association
Takahashi et al 2012	15.6	Positive association (p<0.01)	Negative association	NR
Menting et al 2013	45.8	Negative association	Negative association	NR



# ADALIMUMAB

## Immunogenicidad en psoriasis y respuesta clínica

Niveles medios de fármaco según títulos de anticuerpos



### Extent and Consequences of Antibody Formation Against Adalimumab in Patients With Psoriasis One-Year Follow-up

Stef P. Menting, MD; Paula P. M. van Lümig, MD; Anna-Christa Q. de Vries, MD; Juul M. P. A. van den Reek, MD; Desiree van der Kleij, PhD; Elke M. G. J. de Jong, MD, PhD; Phyllis I. Spuls, MD, PhD; Lidian L. A. Lecluse, MD, PhD

- 80 pacientes con psoriasis a tratamiento con adalimumab, seguimiento durante 52 semanas

- No ADA titers <12 UA/ml
- Low ADA titers: 12-100 UA/ml
- High ADA titers >100 UA/ml

- ✓ Se detectaron ADA en el 49% de los pacientes (90% antes de la semana 24).
- ✓ La presencia de ADA está fuertemente correlacionada con las concentraciones de fármaco.

# ADALIMUMAB

## Inmunogenicidad en PSORIASIS

Figure 1. Adalimumab Trough Level at Study Termination  
Categorized by Responder Status

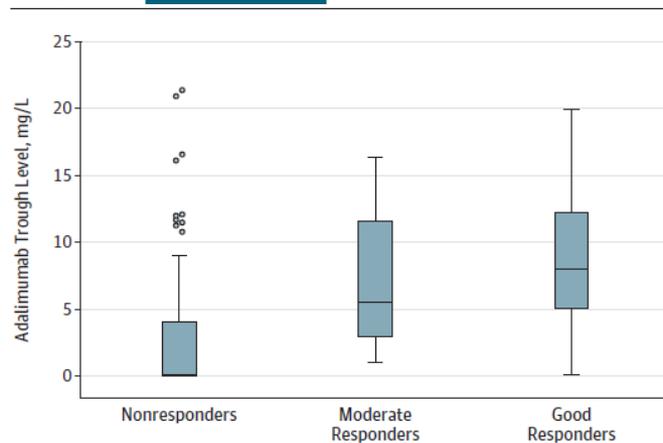
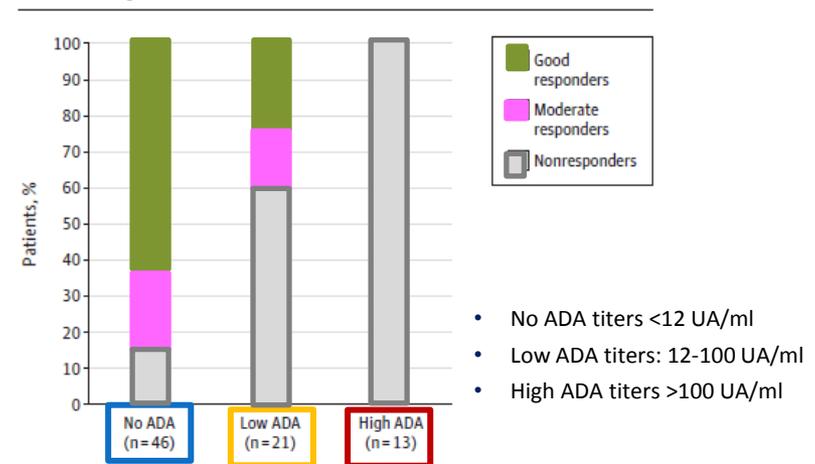


Figure 4. Responder Status by Antidrug Antibody (ADA) to Adalimumab Titer at Study Termination

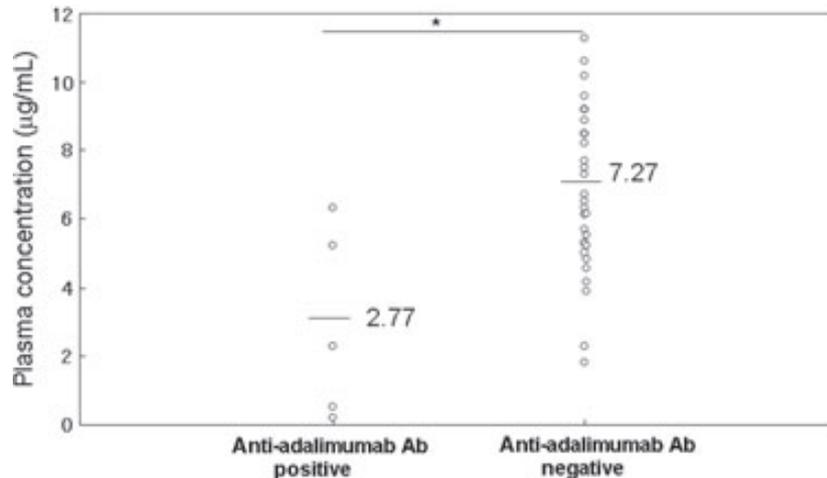
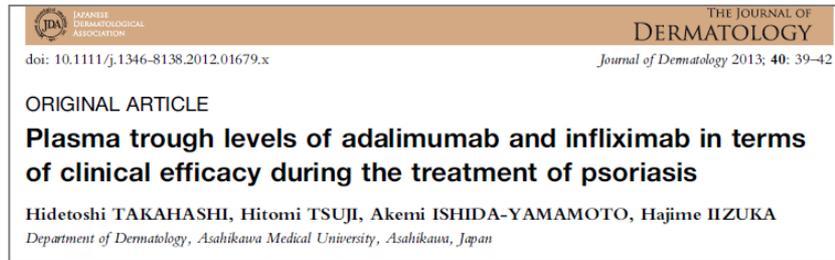


- No ADA titers <12 UA/ml
- Low ADA titers: 12-100 UA/ml
- High ADA titers >100 UA/ml

- ✓ La concentración de adalimumab se correlaciona con la respuesta clínica.
- ✓ La presencia de ADAs se correlaciona inversamente con la respuesta clínica.  
Todos los pacientes con títulos altos de ADAs fueron no respondedores.
- ✓ Los pacientes sin aparición de ADAs en las primeras 24 semanas de tratamiento tienen pocas posibilidades de desarrollo de anticuerpos en las siguientes 24 semanas.
- ✓ El acortamiento de intervalo posológico será útil si no existen ADAs.

# ADALIMUMAB

## Immunogenicidad en psoriasis y respuesta clínica



Concentración adalimumab  
>7,84 µg/mL  
en pacientes respondedores

- Analizar la relación entre las concentraciones de adalimumab y ADAs.
- ✓ 32 pacientes (7 APs, 25 Ps)
- ✓ Semana 48 15,6% (5/32) ADA.
- ✓ Los niveles de fármaco fueron significativamente menores en pacientes que desarrollaron ADA.
- ✓ Los niveles de adalimumab se correlacionaron positivamente con la respuesta clínica.

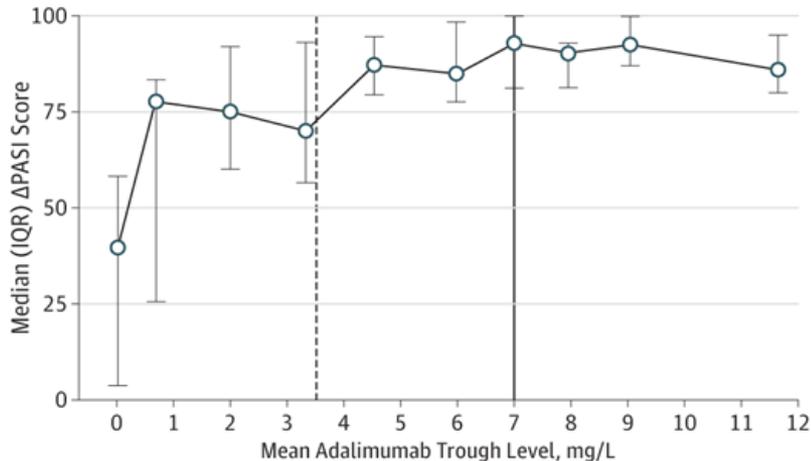
# ADALIMUMAB

## Immunogenicidad en psoriasis y respuesta clínica

### Original Investigation

### Developing a Therapeutic Range of Adalimumab Serum Concentrations in Management of Psoriasis A Step Toward Personalized Treatment

Stef P. Menting, MD; Emma Coussens, MD; Mieke F. Pouw, MSc; Juul M. P. A. van den Reek, MD;  
Linda Temmerman, MD; Hugo Boonen, MD; Elke M. G. J. de Jong, MD, PhD; Phyllis I. Spuls, MD, PhD;  
Jo Lambert, MD, PhD



Propuesta de rango terapéutico de  
adalimumab en psoriasis  
3,51-7 mg/L

- Establecer rango terapéutico de concentración de adalimumab en pacientes con psoriasis.

- ✓ Estudio multicéntrico (135 pacientes)
- ✓ Concentración de adalimumab por encima de 7 mg/L no aporta valor adicional a la respuesta clínica.



# ETANERCEPT

## Inmunogenicidad en PSORIASIS

Biologic drug	Molecule	No. of studies	No. of patients	ADA (%)	Association of ADA with:	
					Clinical response	Adverse events
Adalimumab	Humanized MAb	4	1194	6-46	Yes	No
Certolizumab pegol	PEGylated Fab fragment of humanized MAb	1	188	4-25	No	-
<b>Etanercept</b>	Fusion protein	4	2138	1.1-18.3	No	No
Infliximab	Chimeric MAb	5	675	19.5-51.5	Yes	Yes
Ustekinumab	Fully human MAb	3	2328	3.8-5.1	Yes	No



# ETANERCEPT

## Immunogenicidad en psoriasis

ADA: anticuerpos antifármaco;  
NR: no reportado

Reference	No of patients	Duration	Dose	Detection method	Anti-drug antibody (%)	Association of ADA with:		
						Drug serum trough level	Clinical response	Adverse events
Tyring et al 2007	591	12 weeks	50 mg biw	ELISA	18.3	NR	No association	
Leonardi et al 2003	653	24 weeks	25 mg ow or biw, or 50 mg biw	ELISA	1.6	NR	No association	
Papp et al 2005	583	24 weeks	25/50 mg biw, then 25 mg biw	ELISA	1.1 (1–12 wks) 1.6 (12–24 wks)	NR	No association	
Tyring et al 2006	311	12 weeks	50 mg biw	ELISA	1.5	NR	No association	



Carrascosa JM et al. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: Implications for treatment strategies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Nov;28(11):1424-30.

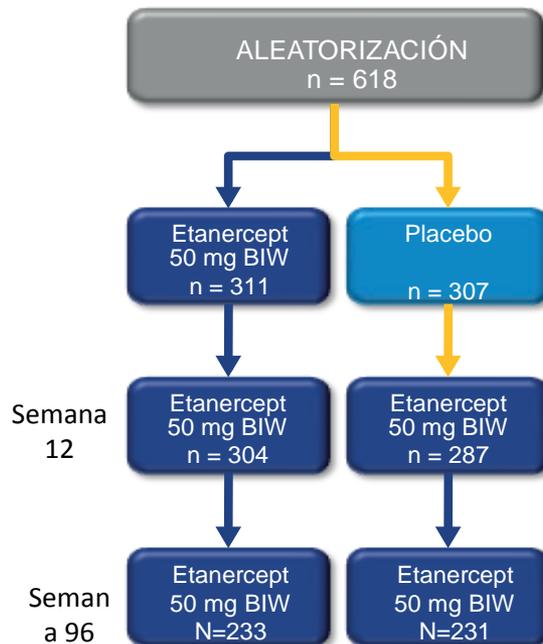
# ETANERCEPT

## Immunogenicidad en psoriasis y respuesta clínica

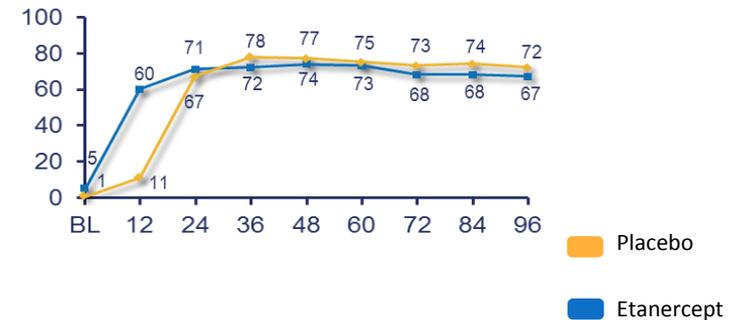
- Ensayo clínico para valorar la eficacia y la seguridad en psoriasis moderada/grave del tratamiento con etanercept (50 mg/2 veces semana).

### Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis

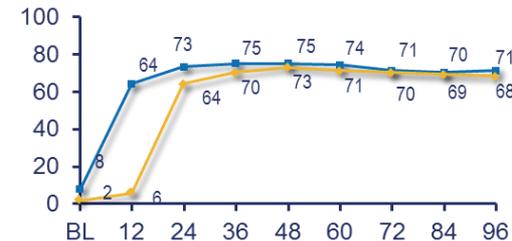
Stephen Tying, MD, PhD; Kenneth B. Gordon, MD; Yves Poulin, MD; Richard G. Langley, MD; Alice B. Gottlieb, MD, PhD; Meleana Dunn, MS, MBA; Angelika Jahreis, MD, PhD



% de mejoría PASI75 en pacientes **CON** anticuerpos anti-ETN



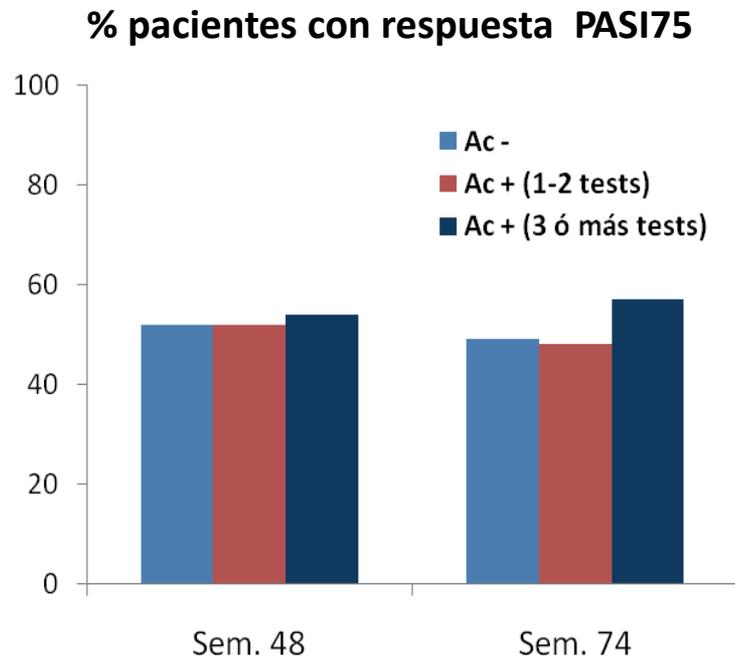
% de mejoría PASI75 en pacientes **SIN** anticuerpos anti-ETN



- ✓ 18,3% pacientes desarrollaron anticuerpos anti-ETN
- ✓ No tuvieron impacto en la eficacia a largo plazo

# ETANERCEPT

## Immunogenicidad en psoriasis y respuesta clínica



- Análisis de pacientes de 3 ensayos clínicos fase III durante 1,5 años en psoriasis moderada/grave.

- ✓ 15,2% de los pacientes desarrollaron anticuerpos no neutralizantes anti-ETN.
- ✓ La presencia de anticuerpos anti-ETN no se relacionó con pérdida de eficacia ni aumento de reacciones adversas



# USTEKINUMAB

## Inmunogenicidad en PSORIASIS

Biologic drug	Molecule	No. of studies	No. of patients	ADA (%)	Association of ADA with:	
					Clinical response	Adverse events
Adalimumab	Humanized MAb	4	1194	6–46	Yes	No
Certolizumab pegol	PEGylated Fab fragment of humanized MAb	1	188	4–25	No	–
Etanercept	Fusion protein	4	2138	1.1–18.3	No	No
Infliximab	Chimeric MAb	5	675	19.5–51.5	Yes	Yes
<b>Ustekinumab</b>	Fully human MAb	3	2328	3.8–5.1	Yes	No



# USTEKINUMAB

## Inmunogenicidad en PSORIASIS

Referencia	Patología	n	Prevalencia ADA	Relación con eficacia	Relación con toxicidad
<b>Leonardi et al, 2008</b>	Psoriasis	746	5,1%	NR	No
<b>Papp et al, 2008</b>	Psoriasis	747	4,2%	ADA+ en el 12,7% de respondedores parciales (20/158) ADA+ en el 2,9% de buenos respondedores (12/589)	NR

ADA: anticuerpos antifármaco; NR: no reportado



# ¿ES POSIBLE DISMINUIR LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS?

## *Tratamiento concomitante inmunosupresor*

- ✓ Metotrexato reduce la aparición de ADAs y retrasa su formación en AR y EII, bibliografía limitada en Dermatología.
  - Aclaramiento de ADAs tras la introducción de metotrexato a dosis de 5-15 mg/semana.
- ✓ Aumenta la concentración de fármaco y la supervivencia al tratamiento con anti-TNF.
- ✓ Mecanismo de acción desconocido.
- ✓ Efecto independiente de la vía de administración (oral o subcutánea).

# ¿ES POSIBLE DISMINUIR LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS?

## Metotrexato como tratamiento concomitante

- ✓ Revisión publicada en mayo 2015 sobre el potencial efecto de metotrexato como inhibidor de la inmunogenicidad en pacientes con psoriasis.

REVIEW ARTICLE

### Immunogenicity of Biologic Treatments for Psoriasis: Therapeutic Consequences and the Potential Value of Concomitant Methotrexate

Michael E. Farhangian<sup>1</sup> · Steven R. Feldman<sup>1,2,3</sup>

**Table 2** Rates of ADA development in patients with psoriasis according to concomitant methotrexate use

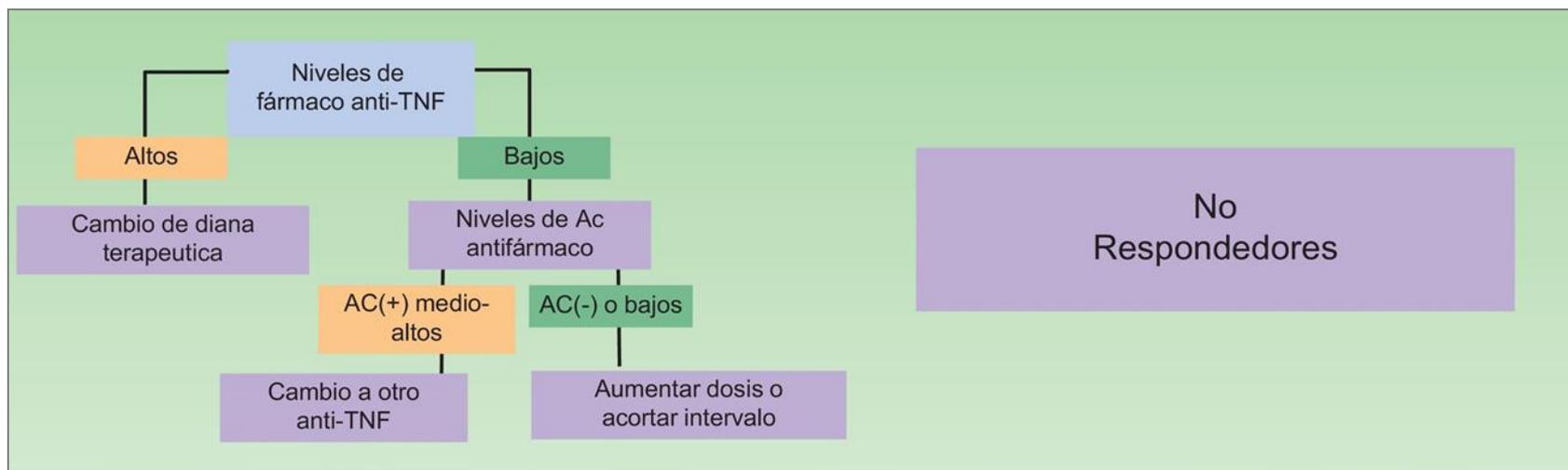
Study	Biologic agent	Concomitant methotrexate		No concomitant methotrexate		Method of ADA detection	
		Methotrexate dose (mg/week)	ADA-positive patients [n (%)]	ADA-negative patients [n (%)]	ADA-positive patients [n (%)]		ADA-negative patients [n (%)]
Chiu et al. [43]	Adalimumab	10 ± 3.2 (median ± SD)	4 (13.8) <sup>a</sup>	25 (86.2) <sup>a</sup>	9 (37.5) <sup>a</sup>	15 (62.5) <sup>a</sup>	Radioimmunoassay
Hoffmann et al. [44]	Infliximab	NR	1 (14.3)	6 (85.7)	5 (22.7)	17 (77.2)	ELISA
Lecluse et al. [31]	Adalimumab	12 (mean)	0 (0)	3 (100)	13 (50.0)	13 (50.0)	Radioimmunoassay
Menting et al. [45]	Adalimumab	2.5–20	3 (37.5)	5 (62.5)	36 (50)	36 (50)	Radioimmunoassay

ADA antidrug antibody, ELISA enzyme-linked immunosorbent assay, NR not reported, SD standard deviation

<sup>a</sup> ADA categories compared were non-detectable to intermediate titre versus high titre

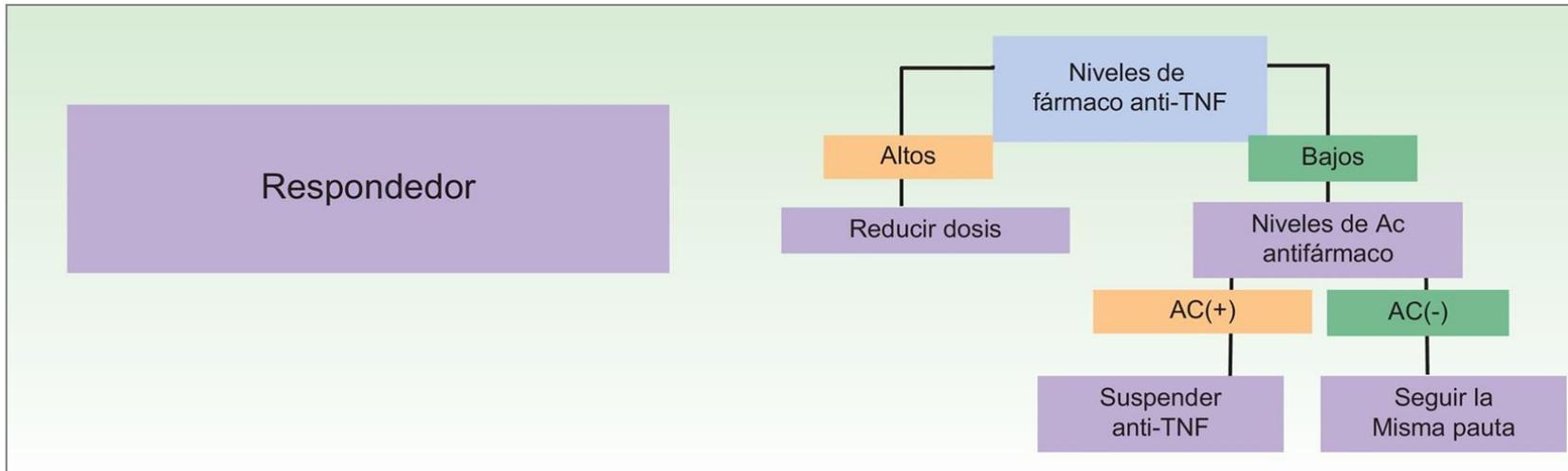
# ALGORITMOS TERAPÉUTICOS SEGÚN INMUNOGENICIDAD

## Propuesta de algoritmo de práctica clínica en PSORIASIS



# ALGORITMOS TERAPÉUTICOS SEGÚN INMUNOGENICIDAD

## Propuesta de algoritmo de práctica clínica en PSORIASIS



# CONCLUSIONES



- × La inmunogenicidad de los agentes anti-TNF juega un papel muy importante en la psoriasis.
  - + La presencia de anticuerpos anti-infliximab y anti-adalimumab se relaciona con pérdida de eficacia al tratamiento, y desarrollo de efectos adversos en el caso de infliximab.
  - + La determinación de anticuerpos ayuda a detectar la pérdida de respuesta clínica y anticiparnos a la aparición de reacciones adversas e intensificaciones de tratamiento.
  - + El tratamiento concomitante con metotrexato disminuye la formación de ADAs.
  
- × Hasta el momento no hay estudios que hayan podido establecer un rango terapéutico de estos medicamentos para psoriasis.
  
- × Los algoritmos terapéuticos pueden ser de gran ayuda para adoptar estrategias de tratamiento en la práctica clínica tanto en casos de pérdida o falta de respuesta como en pacientes respondedores.