

3º JORNADAS NACIONALES CONJUNTAS DE ALERGIA E INMUNOLOGIA EN PEDIATRIA

Inmunomoduladores en Enfermedades Reumáticas

Dra. María T. Apaz

Servicio de Reumatología - Clínica Universitaria Reina Fabiola

Universidad Católica de Córdoba

2016

mariateresa_apaz@yahoo.com.ar

Avance en la comprensión de la patogénesis de las enfermedades reumáticas



Desarrollo biotecnológico



Diseño de agentes biológicos



Dirigidos a la restauración de una respuesta inflamatoria normal y a la supresión de ciertos mecanismos de daño tisular

Décadas atrás



Cambios



Tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil

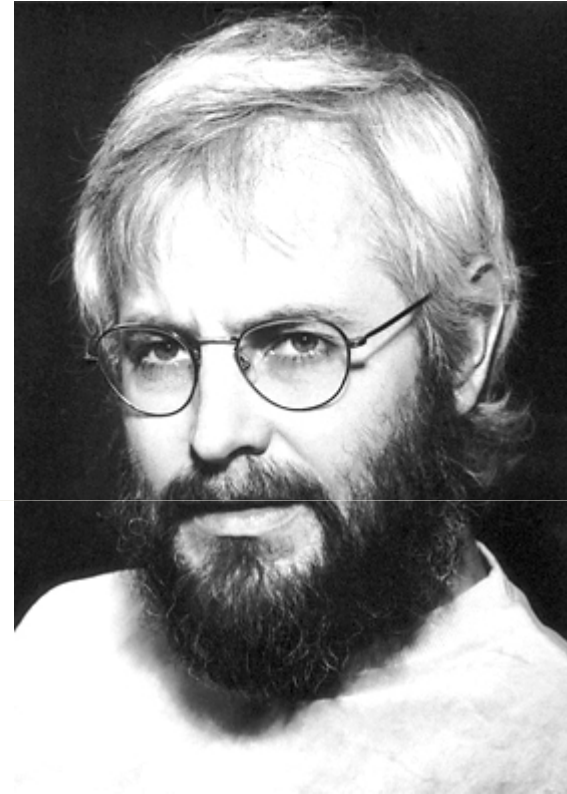
- ✓ Drogas Antiinflamatorias no Esteroideas (DAINES)
- ✓ Corticoides sistémicos e intra-articulares
- ✓ DMARDS: **Metotrexate**, Leflunomide, Sulfasalazina
- ✓ Gamma Globulina IV *
- ✓ Terapia Experimental
- ✓ **Inmunomoduladores, Terapia Biológica**

* Orellana JC, et al. IVIG for juvenile idiopathic arthritis (Protocol for a Cochrane Review).
In: The Cochrane Library, Issue 6, 2015.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina
1984



Cesar Milstein
1927-2002

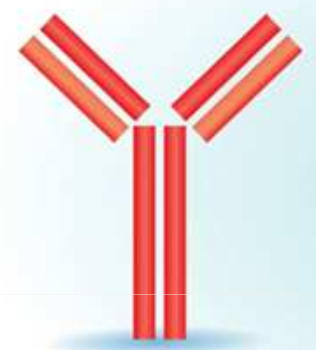


George F. Kohler
1946-1995

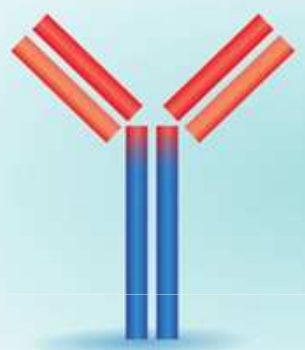
Ingeniería Genética



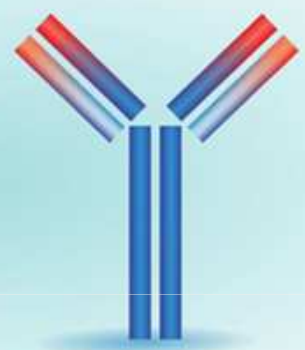
Murine
(0% human)



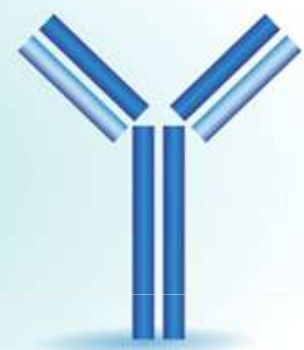
Chimeric
(65% human)



Humanized
(> 90% human)



Fully Human
(100% human)



Generic suffix

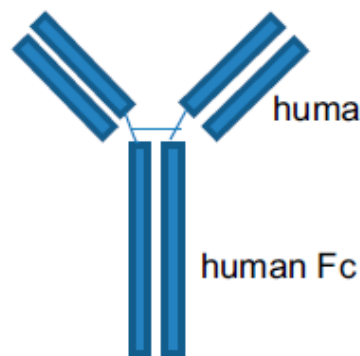
-omab
OKT3
(Anti-CD3)

-ximab
Infliximab

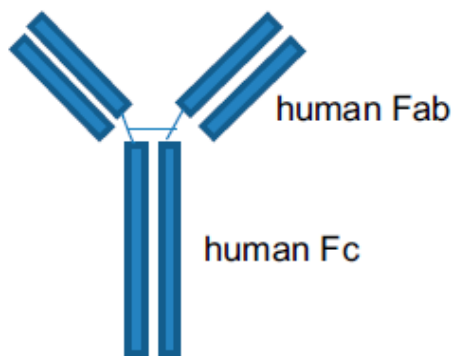
-zumab
Tocilizumab

-umab
Adalimumab

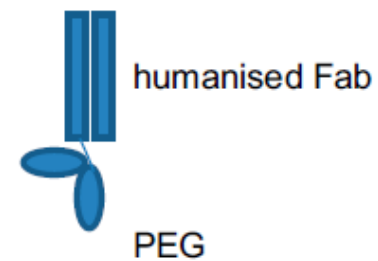




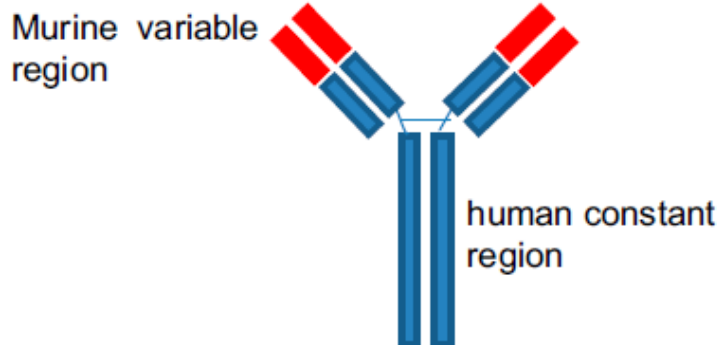
adalimumab



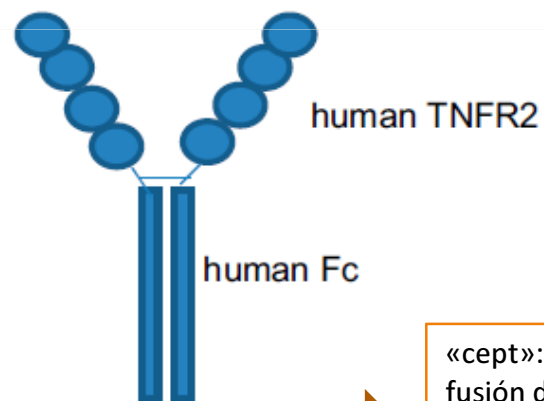
Golimumab



Certolizumab

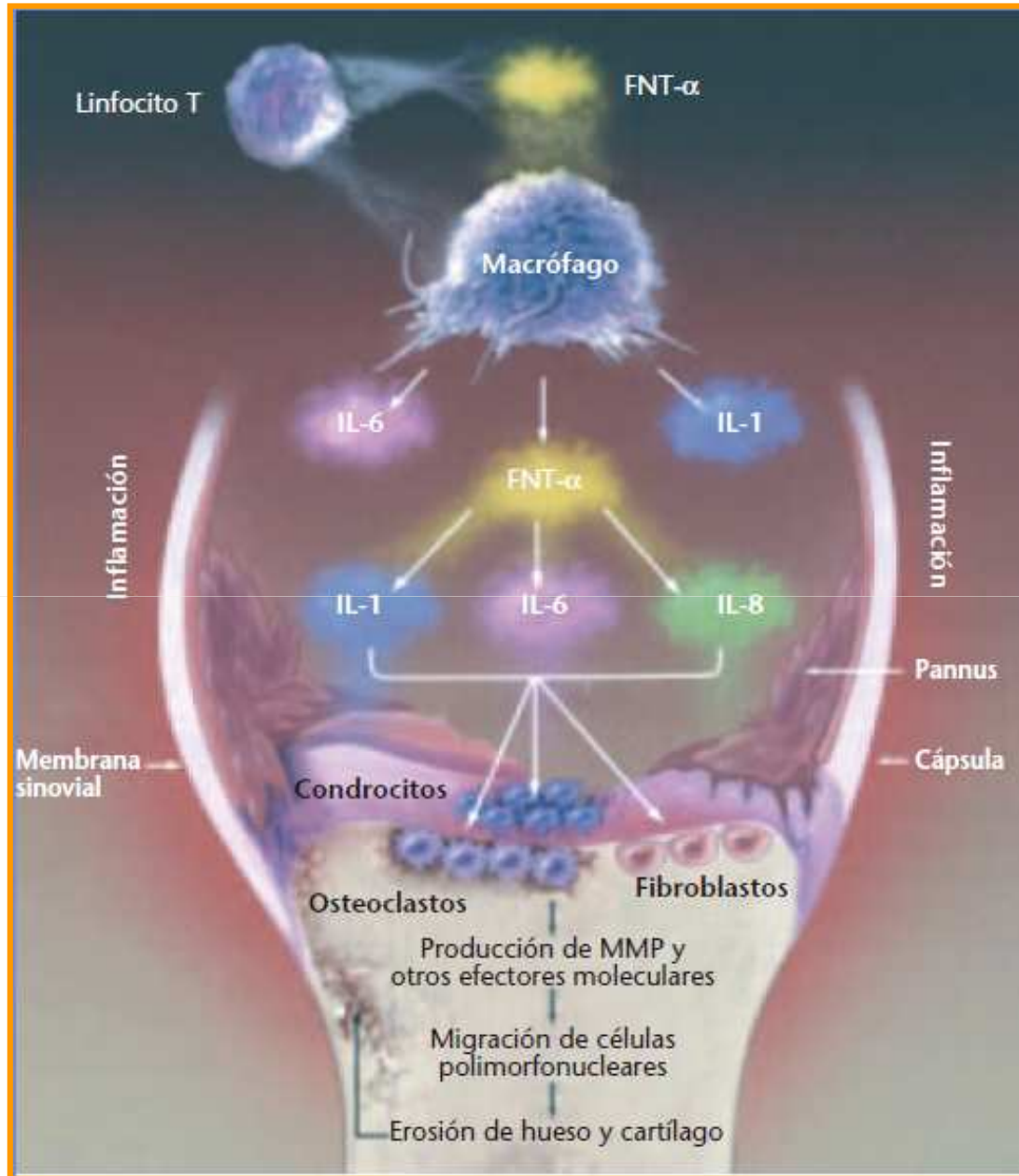


Infiximab



Etanercept

«cept»: Se refiere a la fusión de un receptor para la fracción Fc de la IgG1 humana



AIJ CRITERIOS DE CLASIFICACION (ILAR, Edmonton 2001)*

Artritis Sistémica

Oligoartritis

Persistente

Extendida

Poliartritis

FR positivo

FR negativo

Artritis Psoriásica

Artritis relacionada con
entesitis (ARE)

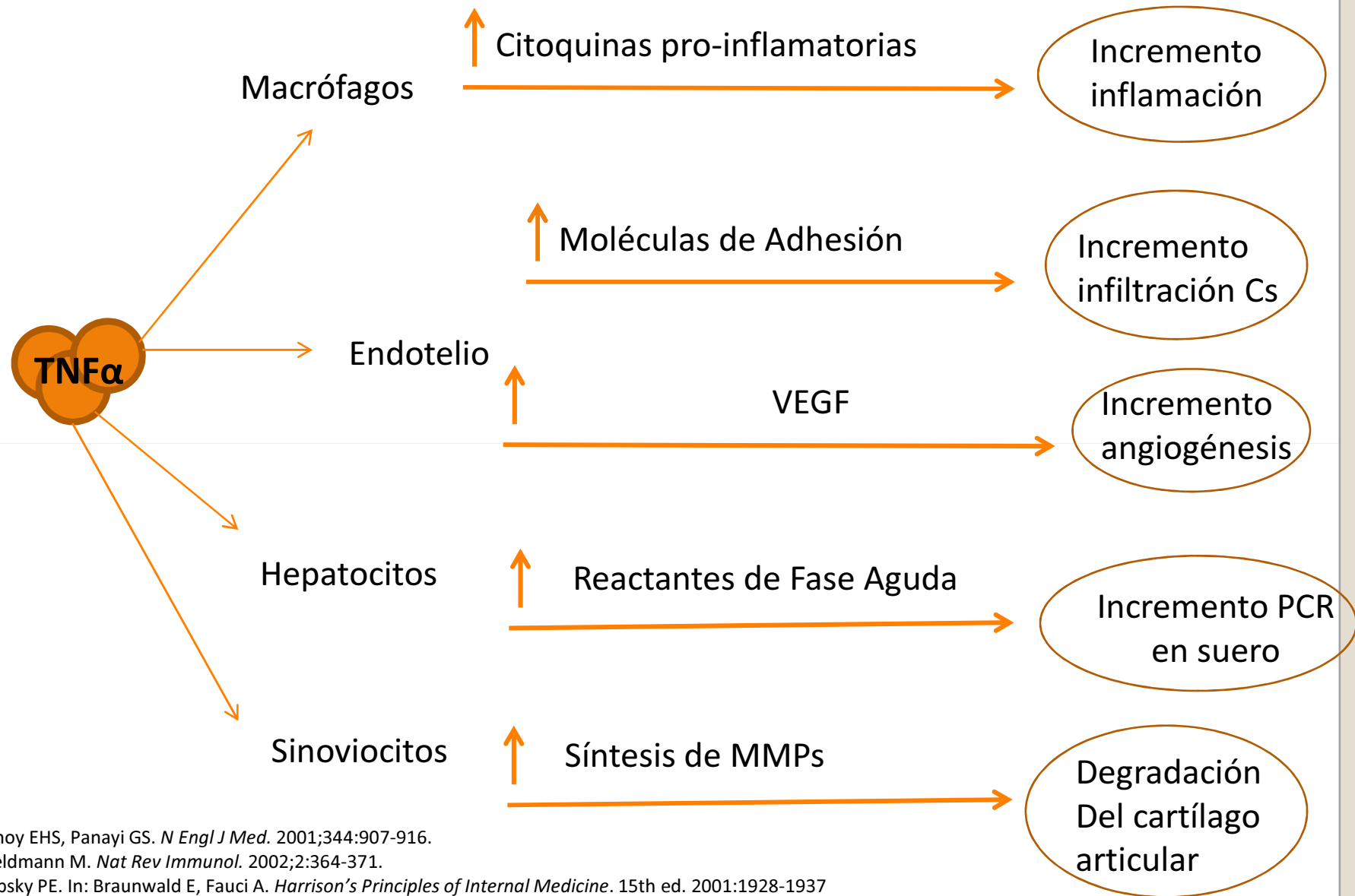
Artritis no diferenciada

**Petty et al J Rheum 2004;31:390–2*

Eng S et al, Arthritis & Rheumatology, Vol. 66, No. 12, December 2014, pp 3463–3475

De Benedetti F, EULAR Roma, 2015

Acciones clave atribuidas a TNF α



VEGF: vascular endothelial growth factor, MMPs: metaloproteinas

Citoquinas en AIJs

Fiebre

Rash

Anemia microcítica

Hipergammaglobulinemia

Hipoalbuminemia

VSG, PCR ↑

Fibrinógeno

Trombocitosis

Amiloidosis Secundaria

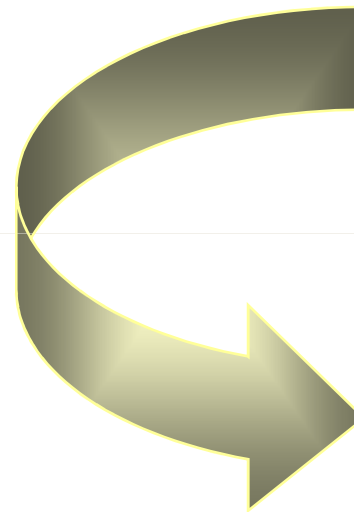
Inflamación sinovial

Activación de osteoclastos

Osteoporosis Sistémica

Retardo del crecimiento

Es AIJs una enfermedad mediada por IL-6...???*



IL-1

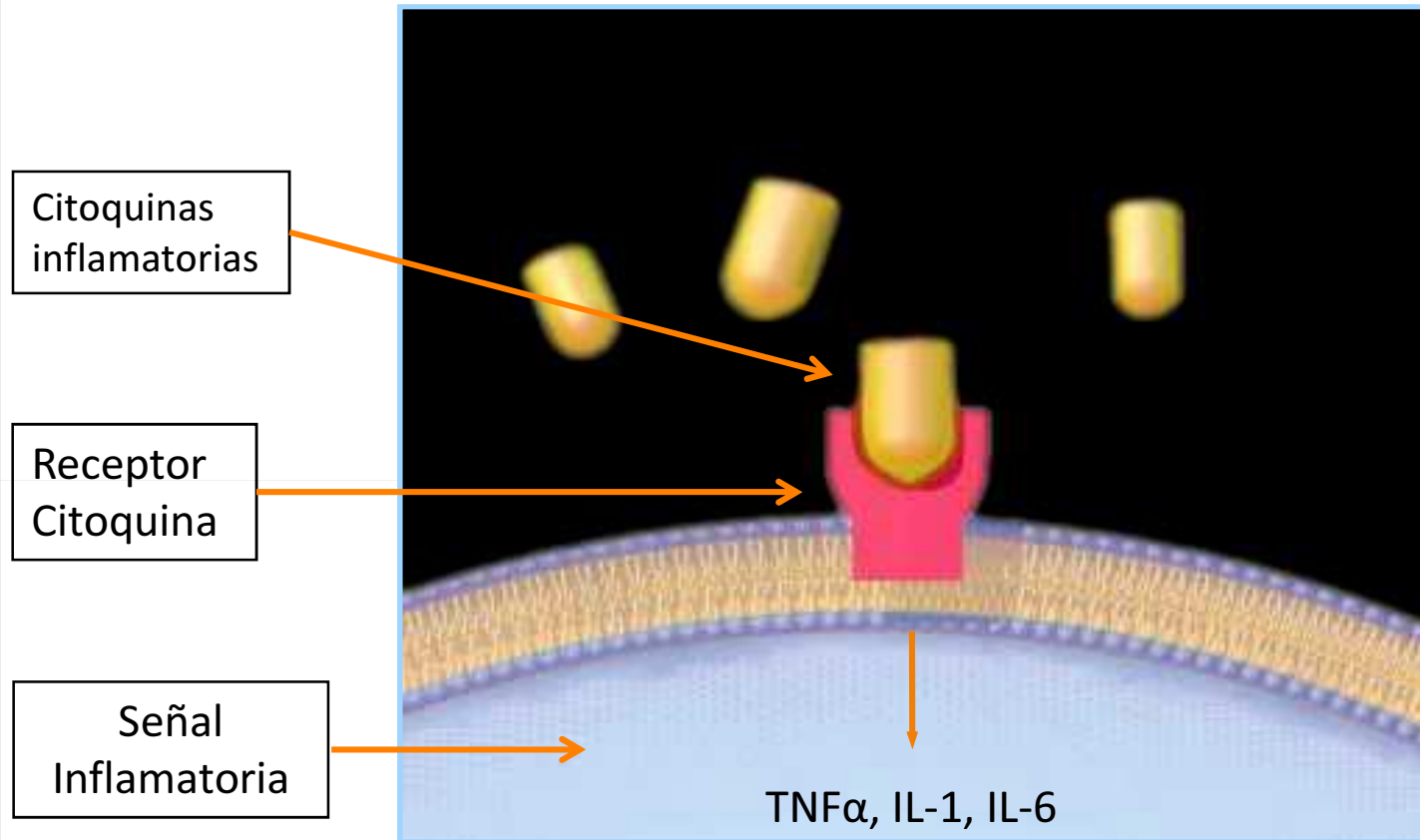
IL-6 ↑

FNT-α <

Ramanan AV, 2005

*** De Benedetti, Martini, J Rheumatol, 1998*

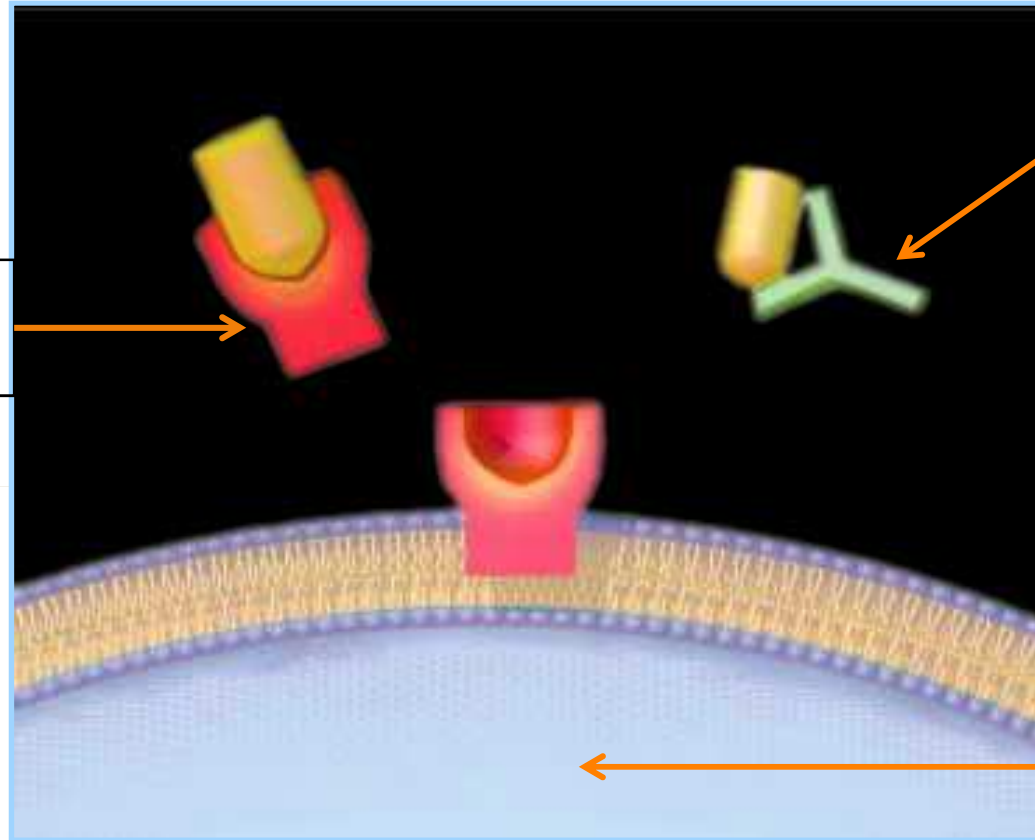
Interacción Normal



Choy EHS, Panayi GS. *N Engl J Med.* 2001;344:907–916.

Neutralización of Citoquinas

Receptor Soluble. ETN, IL1-ra



Anticuerpo Monoclonal
IFX, ADA,
TCZ

Sin Señal

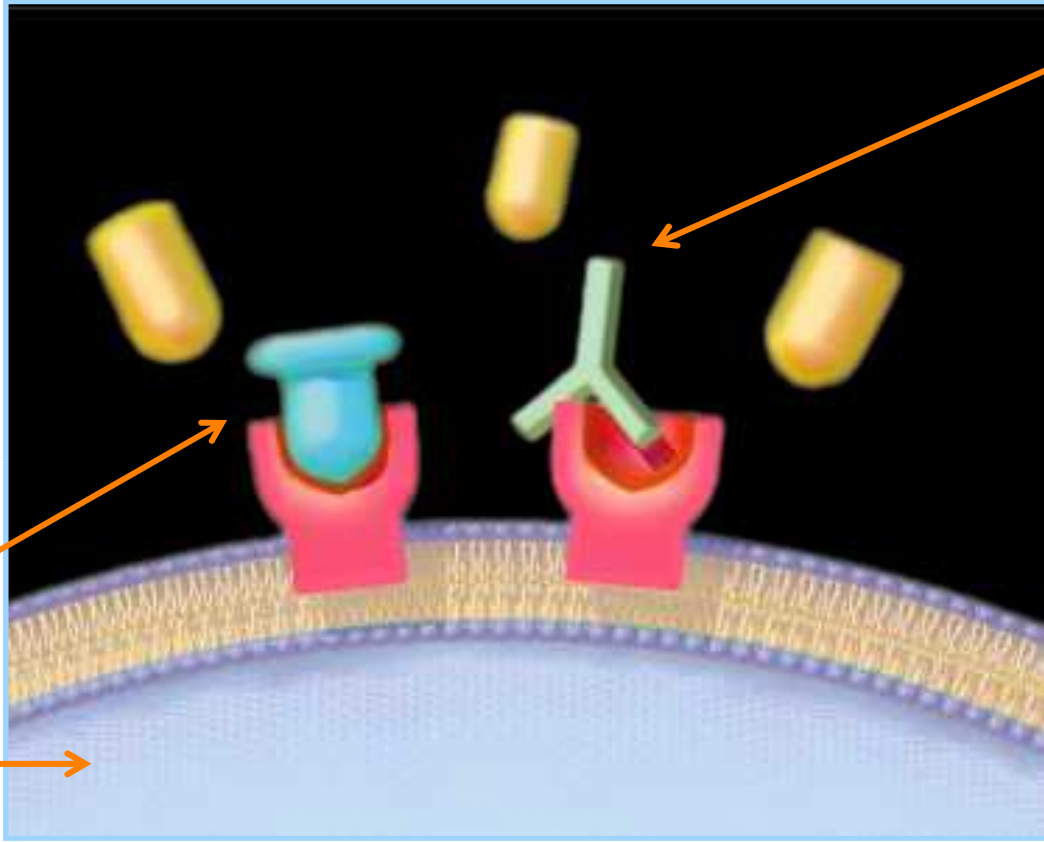
ETN: Etanercept, IL-1ra: antagonista receptor IL-1, IFX: Infliximab, ADA: Adalimumab, TCZ: Tocilizumab

Bloqueo de Receptor

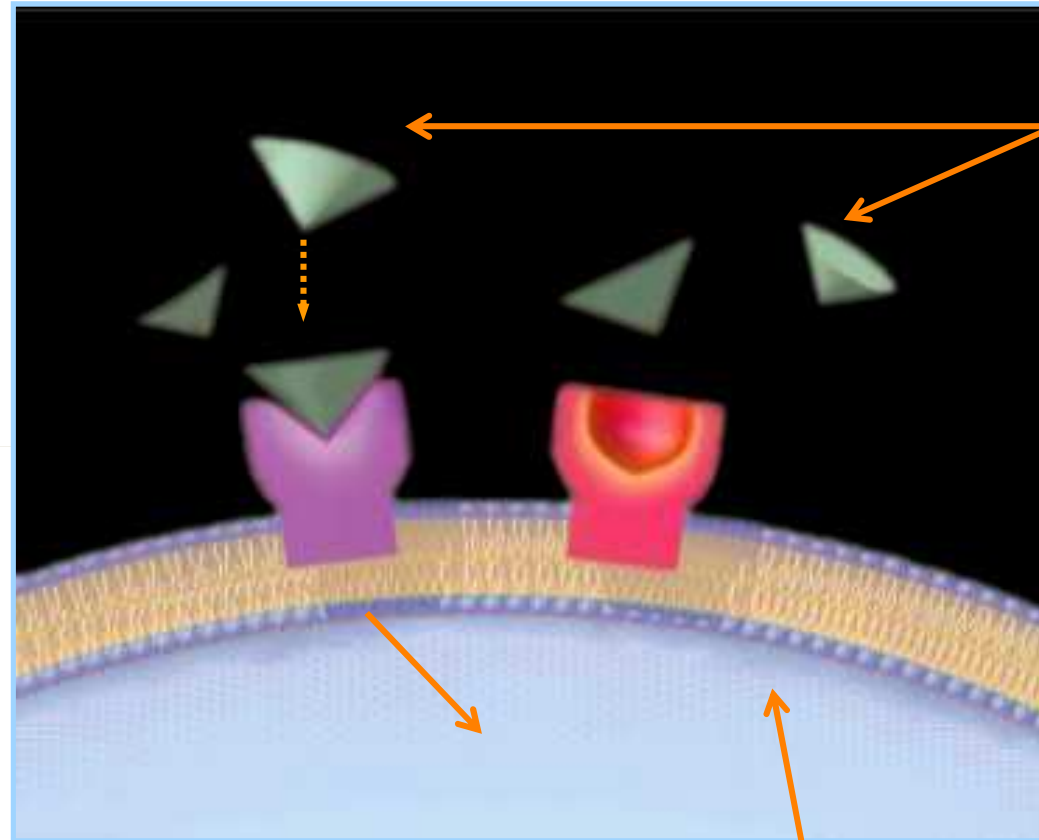
Antagonista del Receptor IL1-ra

Sin Señal

Anticuerpo Monoclonal. IL-6ra



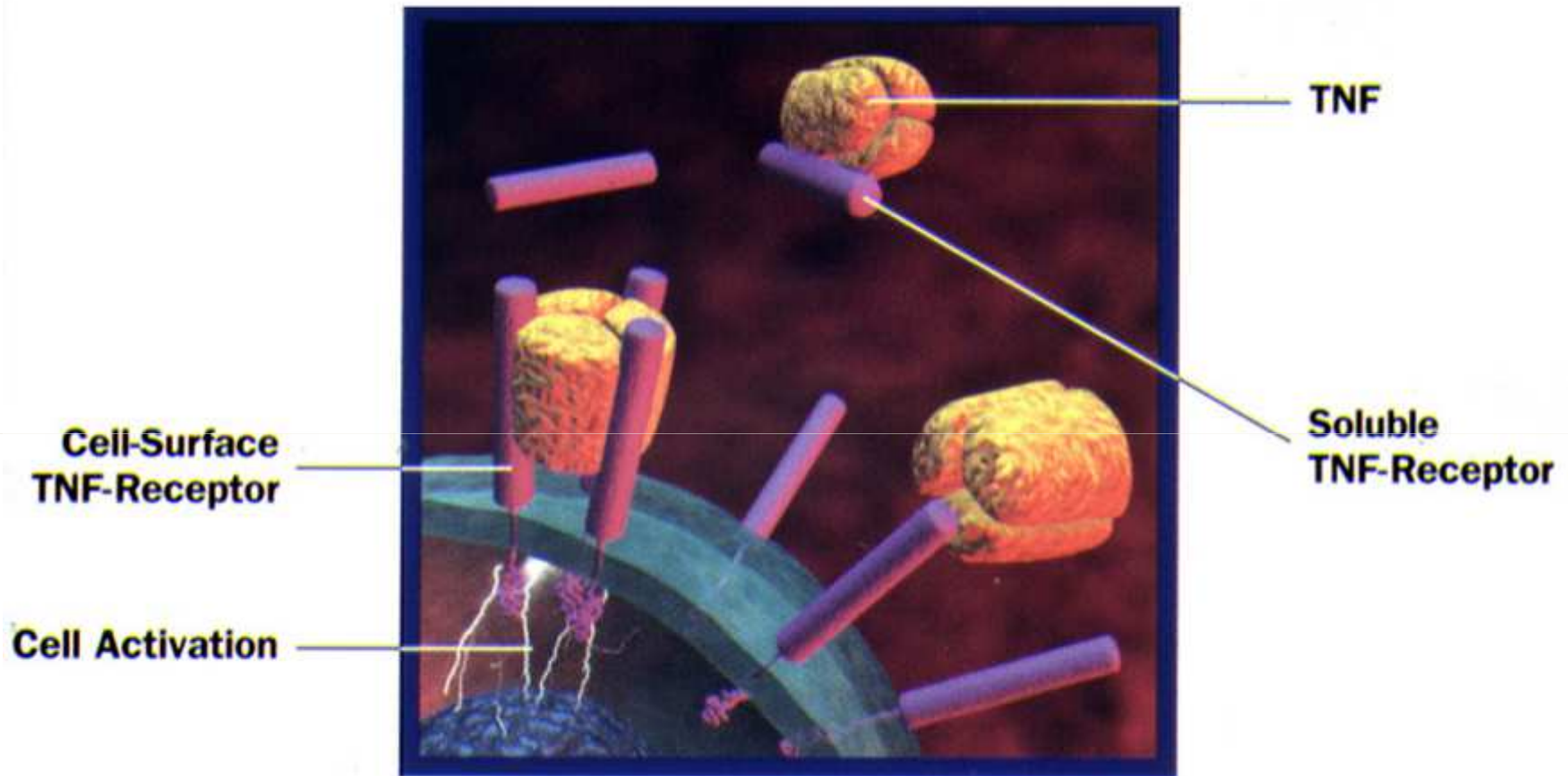
Activación de Vía Anti-inflamatoria



Citoquinas Anti-inflamatorias
IL-4, IL-10

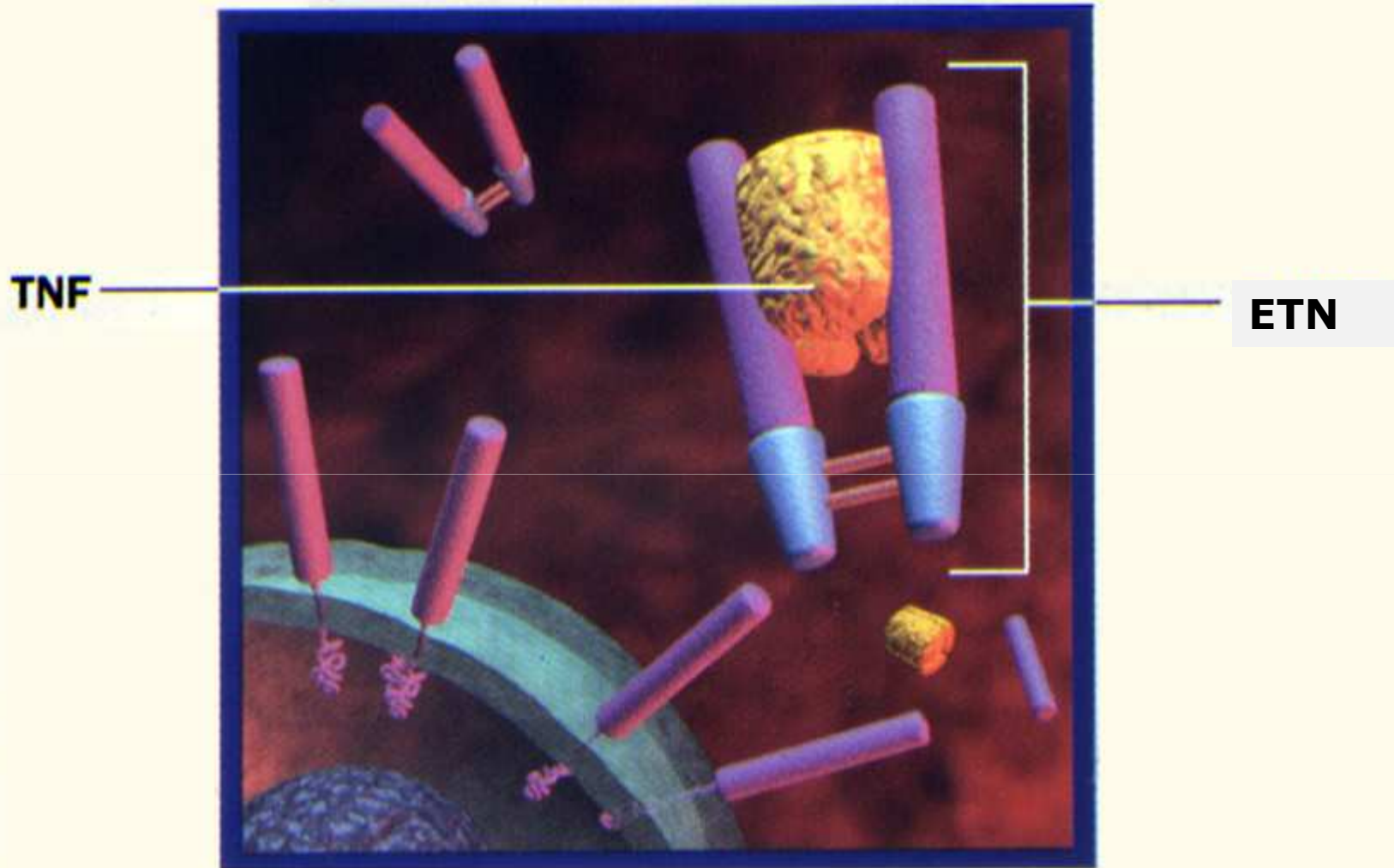
Supresión de
Citoquinas Inflamatorias

TNF initiates inflammation



TNF binds to cell-surface receptors initiating an inflammatory response

ETANERCEPT binds to TNF



ETN inhibits activation of cell-surface receptors

Monitoreo

Recomendaciones ACR 2011

Examen hematológico

Control enzimas hepáticas

Creatinina sérica

Repetir aproximadamente cada 3/6 meses

Control para la detección de TBC (PPD y/o Quantiferon)

Antes del inicio

Repetir aproximadamente una vez al año

Test de Ac para VHB y VHC si hay riesgo

❖ Control de inmunizaciones previa/te.

Agentes Biológicos en Reumatología Pediátrica

Agente	Mecanismo	Principales usos	Dosis	FDA/EMA
Etanercept	Receptor soluble TNF α	AIJp	FDA, 0.8mg/kg/sm EMA, 0.4mg/kg 2v/sms , Max 50mg	1999 FDA, $\geq 2a$ EMA, $>4a$
Infliximab	Ac anti-TNF, quimérico (humano-murino)	AIJp , ASN, Uveítis	6mg/kg. IV. 0,2 y 6 sms luego cada 8 sms	2006 Enf de Crohn, $\geq 6a$

2014 U.S. Food and Drug Administration
Hashkes, P. J. *et al. Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 561–571 (2010)

Agentes Biológicos en Reumatología Pediátrica

Agente	Mecanismo	Princ. usos	Dosis	FDA/EMA
Adalimumab	Ac anti-TNF humanizado	AIJp	2-12 a: 24mg/m ² Max 20mg <4a Hasta 40mg: 4-12a 13-17 a: 40mg Sc, c/2sem.	2008 FDA, EMA a partir de los 2 años de edad

2014 U.S. Food and Drug Administration
Hashkes, P. J. *et al. Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 561–571 (2010)

Agentes Biológicos en Reumatología Pediátrica

Agente	Mecanismo	Principales usos	Dosis	FDA/EMA
Abatacept	Inhibidor Co-estimulación de CsT	AIJp refractaria a anti-TNF	10mg/kg, Max 1gm, IV, 0, 2sms, luego c/4sms	2008 FDA, >6años EMA, AIJ refractaria anti-TNF
Tocilizumab	Ac-anti-Receptor IL-6. Humanizado	AIJs 2011 AIJp 2013	<20kg, 12mg/kg, >20kg, 8mg/kg IV, c/2sms	Aprobado, niños ≥ 2 años
Canakinumab	Ac-anti IL-1 β humanizado	AIJs S. Periódicos	4mg/kg, Max 100mg, sc, mensual	2013 FDA

2014 U.S. Food and Drug Administration
Hashkes, P. J. *et al. Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 561–571 (2010)

Agentes Biológicos en Reumatología Pediátrica

Agente	Mecanismo	Principales usos	Dosis	FDA/EMA
Anakinra	Antagonista receptor IL-1	AIJs SAM	1-2 mg/kg, diarios, Max 100mg, sc	No
Rituximab	Reactivo con el receptor de CD20 Quimérico	AIJp FR+, refractaria a Anti-TNF	2 dosis de 750 mg/m ² Max 1 gm, IV, c/2sm	No

Hashkes, P. J. *et al. Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 561–571 (2010)

Riesgo de la Terapia con Biológicos

1. Desarrollo de Infecciones
2. Riesgo de Neoplasias
3. Desarrollo de Enfermedad Autoinmune

Anti-TNF α y Neoplasias



Pediatric Malignancies with TNF Blocking Agents

Peter Diak, Pharm.D., M.P.H.
FDA/CDER/OSE/DPV II
American College of Rheumatology
October 19, 2009

1

FDA emitió: **“black box warning”** respecto al riesgo de malignidad en los niños que reciben inhibidores de TNF α , basado sobre un análisis de Reportes Espontáneos de EAs

(Adverse Event Reporting System (AERS))



Number of Malignancy Cases by Indication

Indication of TNF blocker therapy	# cases
Rheumatic conditions	20
JIA	15
Ankylosing spondylitis	3
Psoriatic arthritis	1
Sarcoidosis	1
Inflammatory bowel disease	25
Crohn's disease	21
Ulcerative colitis	4
Other	3
In utero exposure	2
Unknown	1



Reporting Rates

	Total Patient Treatment Years	Malignancies [†]	Reporting Rates/100,000	Background Rate/100,000 [§]
<u>Malignancies – All:</u>				
0-16 años, 2003-2007	Infliximab	22,645*	15	66 → 4 → 16.8
0-17 años, 1998-2007	Etanercept	26,800 [†]	6	22 → 16.8
<u>Lymphomas (excluding HSTCL):</u>				
	Infliximab	22,645*	10 (5)	44 (22) → 18 → 2.4
	Etanercept	26,800 [†]	3	11 → 5 → 2.4

*Manufacturer's estimated drug use data for ages 0-16, 2003 through 2007 – source: Centocor Ortho Biotech Inc. data on file

[†] Manufacturer's estimated drug use data for ages 0-17, 1998 through 2007 – source: Amgen Inc.

[‡]AERS cases in same time frame as manufacturer's drug use data

[§]SEER Cancer Statistics Review 1975-2005, Table XXIX-1, ages 0 – 19 years

HSTCL = hepatosplenic T-cell lymphoma

Tumores malignos en pacientes pediátricos reportados por FDA (1998-2008) en un programa de vigilancia posterior a la comercialización de agentes anti-TNF

- ❖ Linfoma Cs-T Hepatosplenico* (10 casos)
- ❖ Linfoma Non-Hodgkin (7 casos)
- ❖ Linfoma de Hodgkin (6 casos)
- ❖ Leucemia (6 casos)
- ❖ Melanoma Maligno (3 casos)
- ❖ Cáncer de tiroides (3 casos)

- ❖ Carcinoma de Cs Basales, linfoma con leucemia mieloide aguda, leiomiosarcoma, nefroblastoma, carcinoma células renales, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular metastásico, mastocitosis maligna, neuroblastoma, cáncer colonorectal, tumor del saco vitelino, mielodisplasia, cancer de vejiga (1 caso c/u)

*Todos los casos reportados en pacientes con EII

Hashkes, P. J. *et al. Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 561–571 (2010)

Diak, P. *et al. Arthritis Rheum.* 62, 2517–2524 (2010).

❖ Conclusiones respecto al riesgo de Malignidad:

- ❖ El riesgo de malignidad para los niños diagnosticado con AIJ es de dos a cuatro veces mayor que la población general, independientemente del uso de Mtx ó Agentes Biológicos.
- ❖ El mayor riesgo de malignidad asociada con AIJ no es atribuible exclusivamente al tratamiento con agentes biológicos.
- ❖ Considerar el uso concomitante de otros agentes inmunosupresores.
- ❖ Por lo tanto una clara relación causal no puede ser establecida.
- ❖ El riesgo de malignidad en pacientes con LES de inicio en la niñez es probablemente mayor que la población general.

TUBERCULOSIS

Is it safe to use anti-TNF- α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease?

Omer Kilic · Ozgur Kasapcopur · Yildiz Camcioglu ·
Haluk Cokugras · Nil Arisoy · Necla Akcakaya

Rheumatol Int (2012) 32:2675–2679

144 ptes.

ETN, 133

ADA, 6

IFX, 30

Los pacientes se evaluaron cada 6 meses para TBC

- 21 (14.5%) con TBC latente recibieron profilaxis desde 1 mes antes del anti TNF no se registró TBC después de 9 meses
- 2 AIJp tenían TBC pulmonar y se los trató durante 6 meses antes de recibir el TNF
- Durante el seguimiento 7 pacientes positivizaron PPD y recibieron INH durante el tratamiento anti TNF
- No hubo riesgo de TBC

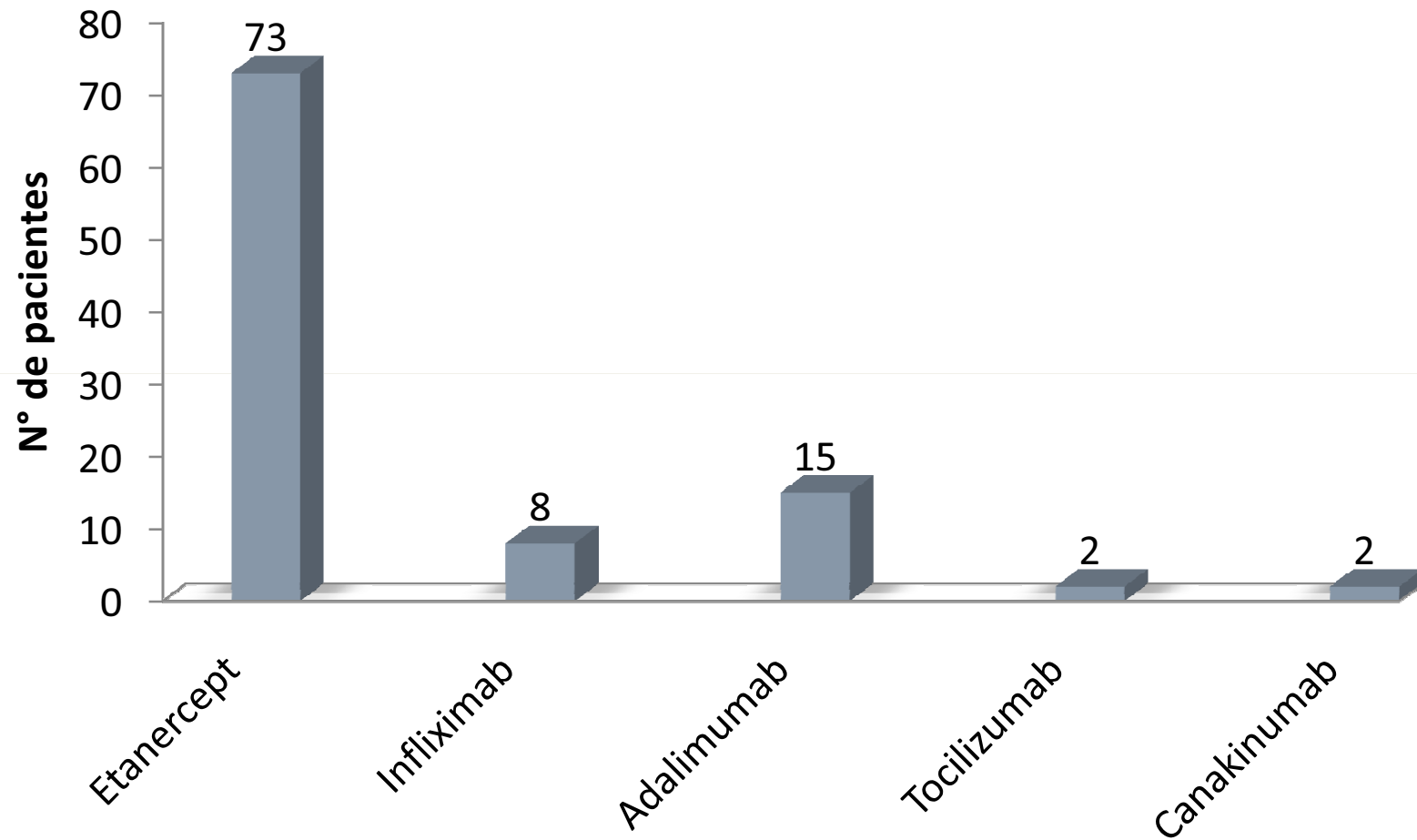
Control de otras infecciones oportunistas causadas por microorganismos tales como *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, Vallabhaneni S, Current Rheumatology Reports, Vol 18, Issue 5, Mayo 2016

ETANERCEPT

METHOTREXATE

References	BIKER	BIKER
Patients <(exposed to biologic)	2000	1517
Observation time on biologics (years)	4199	3099
AE, n (per 100 py)	1225 (29.2)	1266 (40.9)
SAE, n (per 100 py)	158 (3.8)	47 (1.5)
<i>AE of special interest</i>		
Infectious AE, n (per 100 py)	350 (8.3)	281 (9.1)
Serious infections, n (per 100 py)	29 (0.7)	9 (0.3)
Herpes zoster, n (per 100 py)	18 (0.4)	5 (0.2)
Tuberculosis, n (per 100 py)	0	0
Uveitis, n (per 100 py)	78 (1.9)	49 (1.6)
New onset psoriasis, n (per 100 py)	0	0
SLE, n (per 100 py)	0	0
New onset diabetes, n (per 100 py)	0	0
Chronic inflammatory bowel disease, n (per 100 py)	17 (0.4)	3 (0.1)
Depression, n (per 100 py)	7 (0.2)	3 (0.1)
Demyelinizations, n (per 100 py)	2 (0.1)	0
Macrophage activation syndrome, n (per 100 py)	2 (0.1)	1 (0.1)
Malignancies, n (per 100 py) [‡]	7 (0.2)	3 (0.1)
Discontinuation due to intolerance, n (%)	124 (6.2%)	259 (17.0%)
Deaths, n (%)	5 (0.3%)	1 (0.1%)

**PACIENTES TRATADOS CON AG. BIOLÓGICOS, TOTAL: 66
HNC y CURF**



Conclusiones.

Puntos claves:

- ❖ Los agentes biológicos utilizados para el tratamiento de AIJ son seguros a corto plazo, incluso cuando se utilizan en combinación con otros DMARDs
- ❖ La mayoría de los eventos adversos asociados con la terapia biológica a corto plazo están relacionados con reacciones a la infusión o en el sitio de inyección y las infecciones comunes en la infancia.
- ❖ Infecciones oportunistas (*Mycobacterium*) y el desarrollo de enfermedades autoinmunes son ocasionales
- ❖ Niños tratados con agentes biológicos pueden tener un aumento del riesgo de enfermedades malignas
- ❖ Grandes registros de datos a largo plazo son necesarios para controlar los efectos adversos raros (en particular el desarrollo de neoplasias y enfermedades autoinmunes) que puede estar asociada con algunas terapias biológicas.



Muchas Gracias