



SOCIETAT
CATALANOBALEAR
MEDICINA INTERNA

XVI Congres de la Societat Catalano-Balear de Medicina Interna

2 i 3 de juny de 2016



Auditori AXA
Carrer Deu i Mata
BARCELONA

TERAPIA BIOLÓGICA EN EL LUPUS SEGURIDAD Y EFICACIA

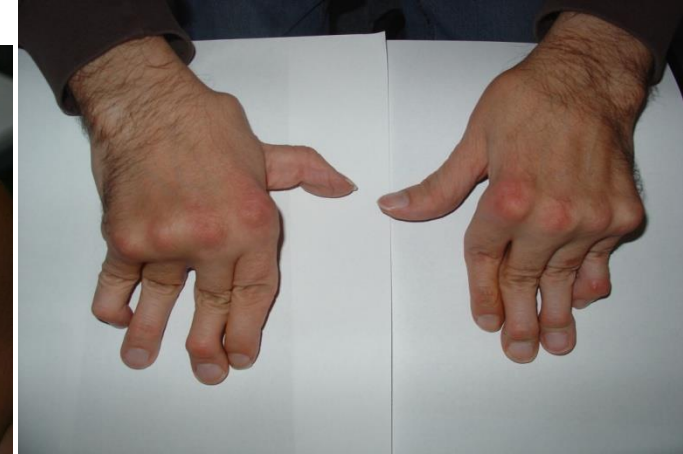
JOSE ORDI ROS

Vall d'Hebron Hospitals

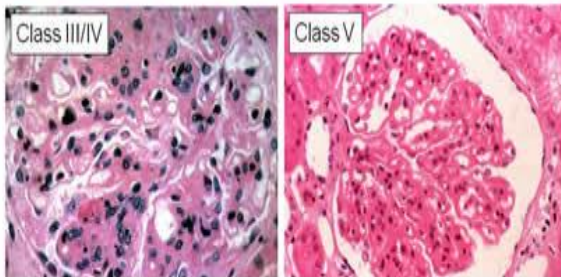
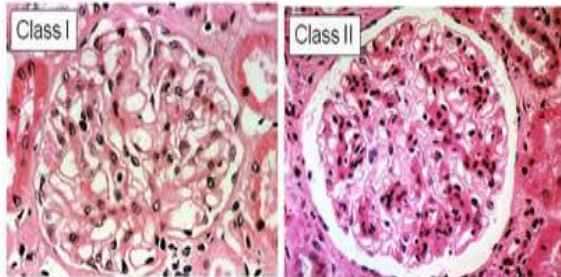
UAB

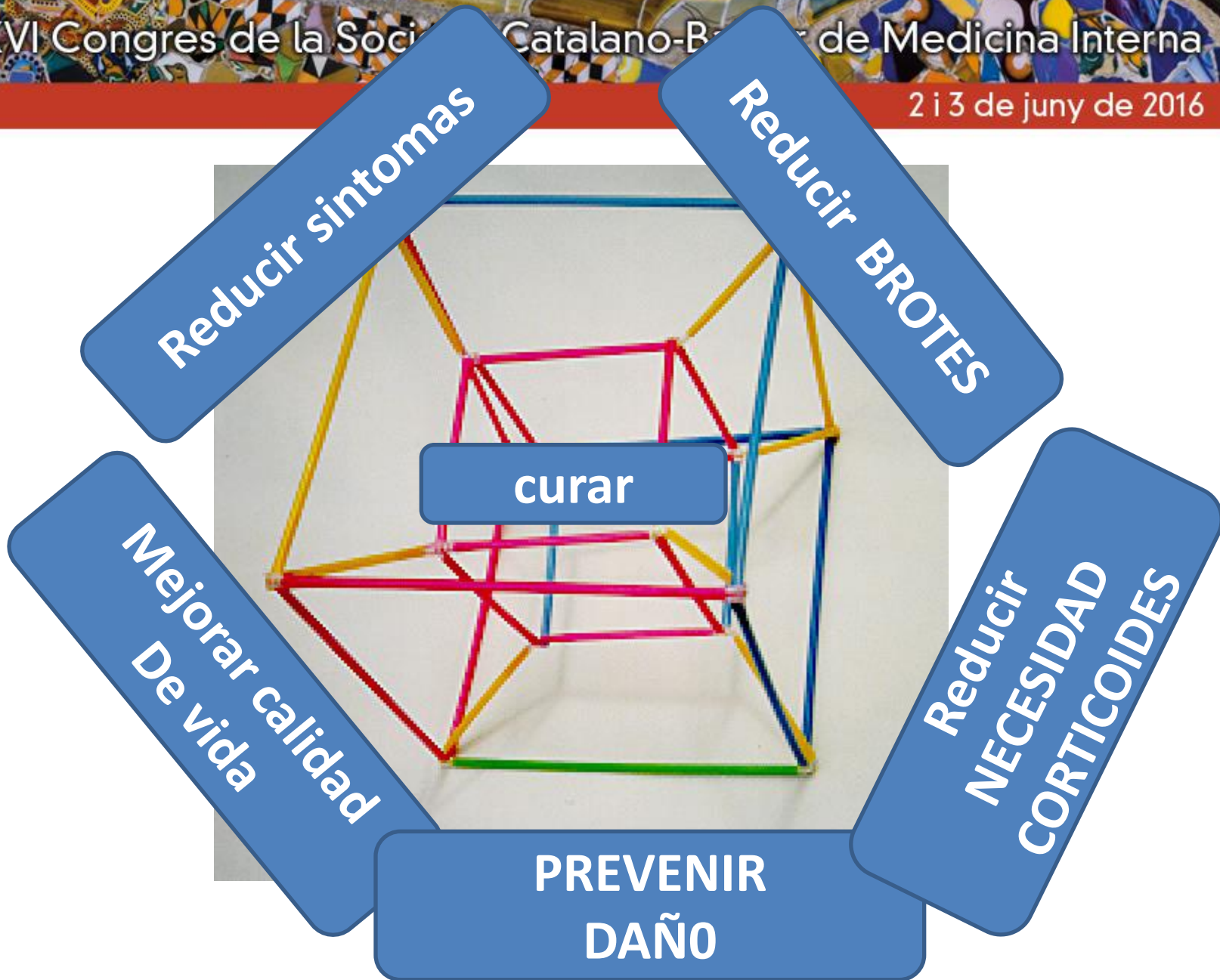
Fundacio Catalana de Lupus

MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Lupus nephritis





TRATAMIENTO ACTUAL

ENFERMEDAD LEVE-MODERADA

- AINES, CORTICOIDES TOPICOS
- ANTIMALARICOS
- BAJAS DOSIS CORTICOIDES
- INMUNOSUPRESOR:
-MTX, Leflunomida
- Anti – calcineurina
AZA O MMF

ENFERMEDAD GRAVE

- DOSIS ALTAS CORTICOIDES
ORALES o IV
- AZATIOPRINA
- MMF
- CICLOFOSFAMIDA

TERAPIA BIOLÓGICA

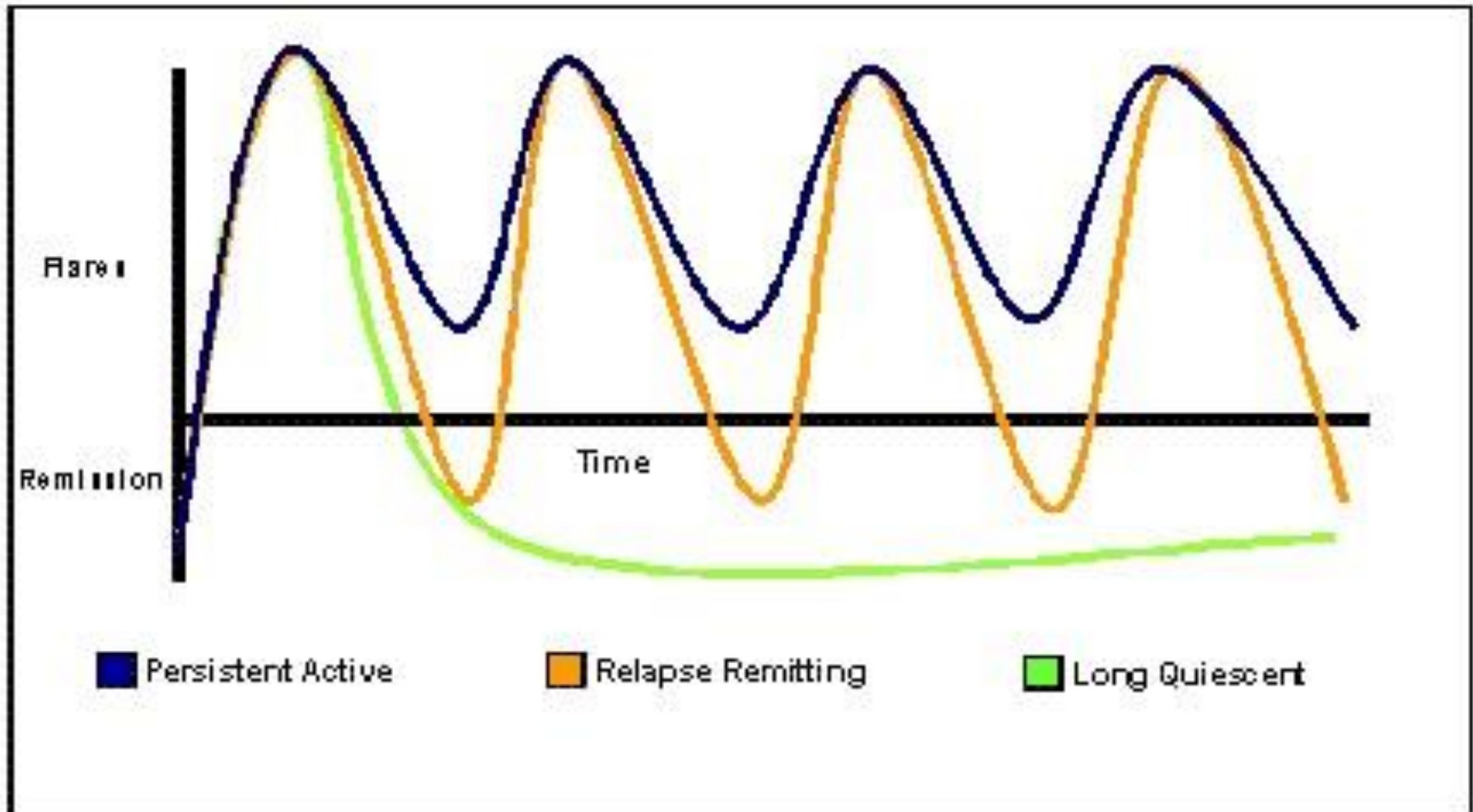


***Bloqueo de una diana
Implicada en la patogenia del lupus***

EVOLUCION DEL LES

Terapia biologica

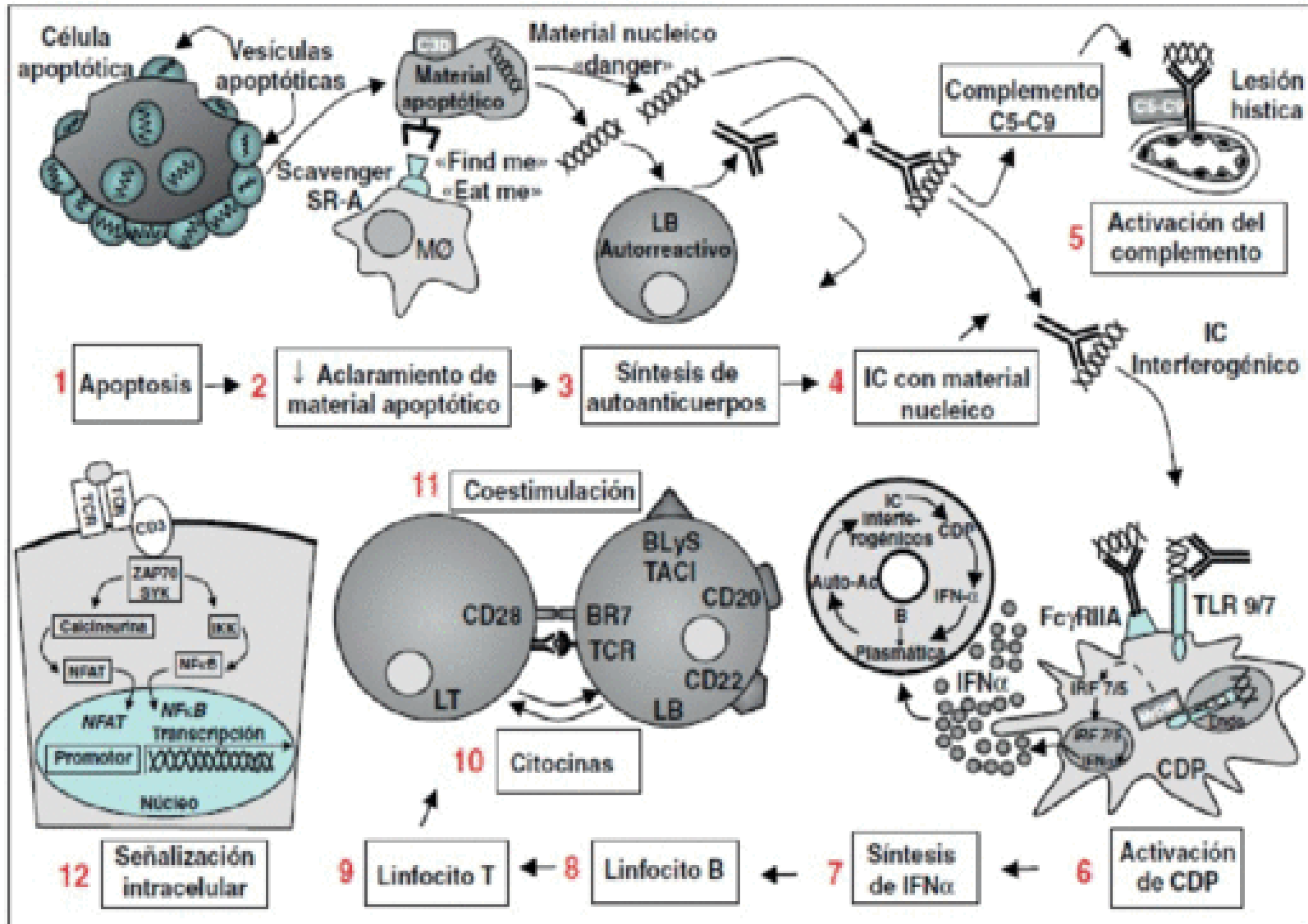
SLE Patient Classifications



TERAPIA BIOLOGICA EN EL LUPUS

- MOLECULAS USADAS EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS SIN HABER SIDO APROVADAS PARA ELLO
- MOLECULAS APROVADAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS
- MOLECULAS ENSAYADAS NO APROBADAS
 - . FRACASO DEL ENSAYO
 - . ENSAYO EN CURSO
- POSIBLES NUEVAS MOLECULAS BIOLOGICAS

Patogenia en LES



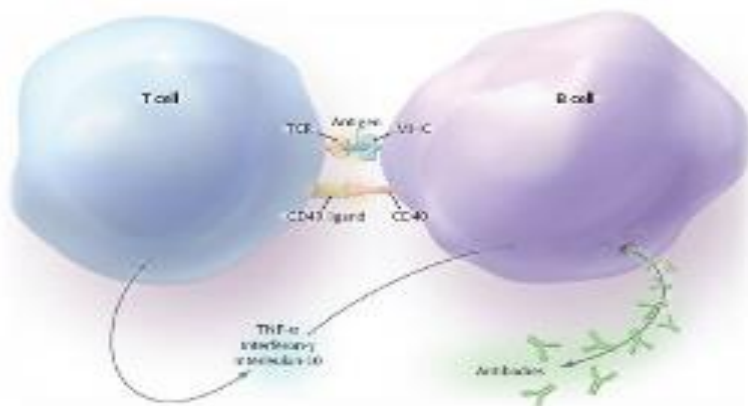
TERAPIA BIOLÓGICA EN EL LES

DIANAS TERAPÉUTICAS

- **Dianas celulares. Depleción linfocitos B**
 - Anti –Glicoproteínas de membrana del LB**
 - Factores de diferenciación del LB**
- **Co - estimulación Celulas T – Celulas B**
- **Dianas extracelulares: anti- Citocinas**
- **Toleragenos**
- **Otros**

Influencia sobre células B

Terapia Biológica en LES



Dianas celulares

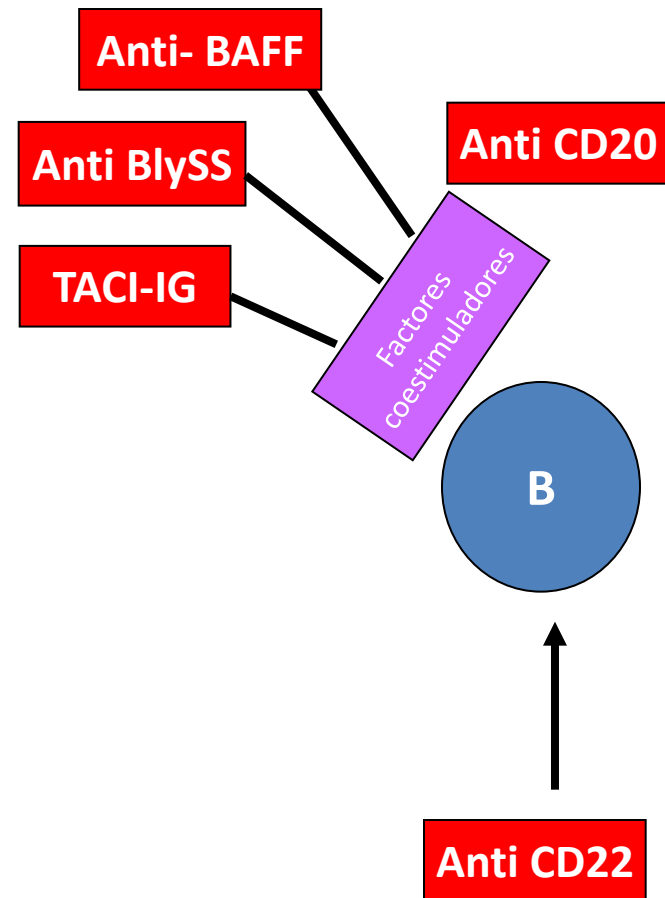
I. Depleción B

anti-CD

anti-BLys/APRIL

1. Tratamientos contra las células B

- Anti-CD 20.
 - Rituximab
 - Ocrelizumab
 - Ofatumumab
 - Obinutuzumab
- Anti-CD 22
 - Epratuzumab
- **Anti Blyss**
 - Belimumab**
- Anti –BAFF
 - Tabalumab
- TACI-IG
 - Atacicept



RITUXIMAB (RTX) EN EL LUPUS

- RITUXIMAB (monoclonal quimérico) OCRELIZUMAB
Monoclonal humanizado
- Monoclonal anti – CD20 (molecula de superficie en Pre-linfocitos B y Linfocitos B maduros) que induce apoptosis o citotoxicidad directa o mediada por C
- **Ensayos clinicos**
 - **EXPLORER (FIII):** Clínica extra-renal del lupus
 - **LUNAR (FIII):** Rituximab /MMF en la nefritis lúpica
 - **BELONG (FIII):** Ocrelizumab /MMF en la nefritis lúpica

RITUXIMAB (RTX): EXPLORER

- 257 pacientes con LES no renal y no neurologico
- Dos dosis de RTX 1gr separadas en dos semanas
- Actividad del LES grave –moderada BILAG 2 o > dos organos afectados BILAG B

Tratamiento con prednisona e inmunosupresores estables

- Estudio a 52 semanas Finalizaron 70% de los pacientes
- Objetivo: RC, RP o NR en base a BILAG y ausencia brotes
- Resultados: No diferencia frente al placebo

AA /HISPANOS mejor respuesta (38/16% P=0.04)

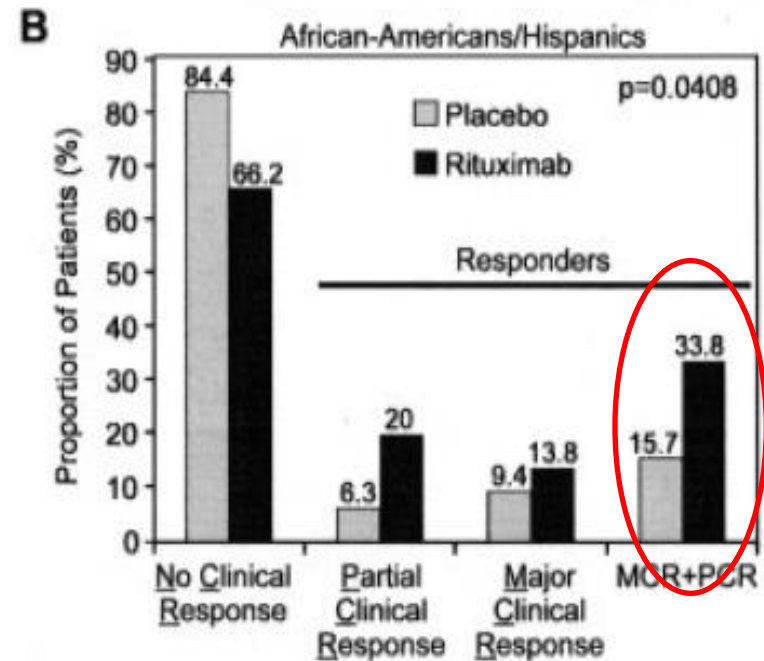
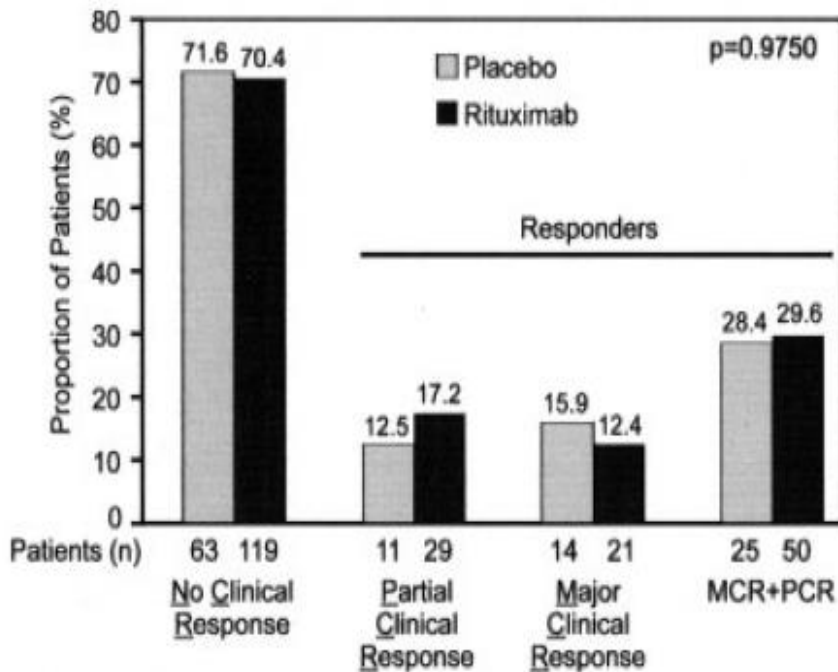
Mayor descenso de anti-DNA (p=0.06) y ascenso complemento p=0.0029 y p=0.0045)

Reducción de brotes severos en el grupo RTX

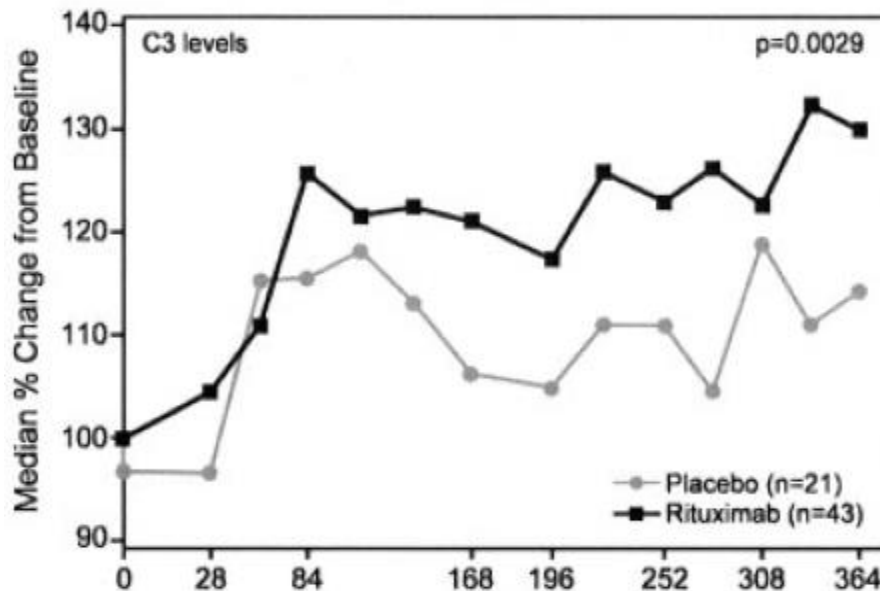
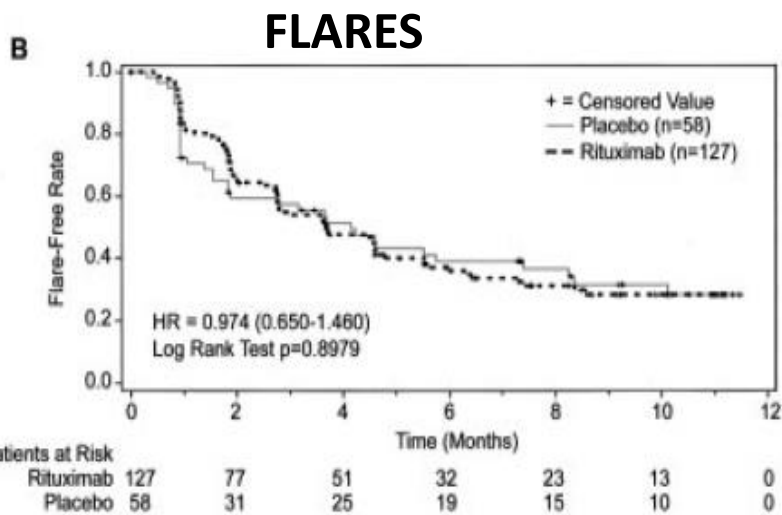
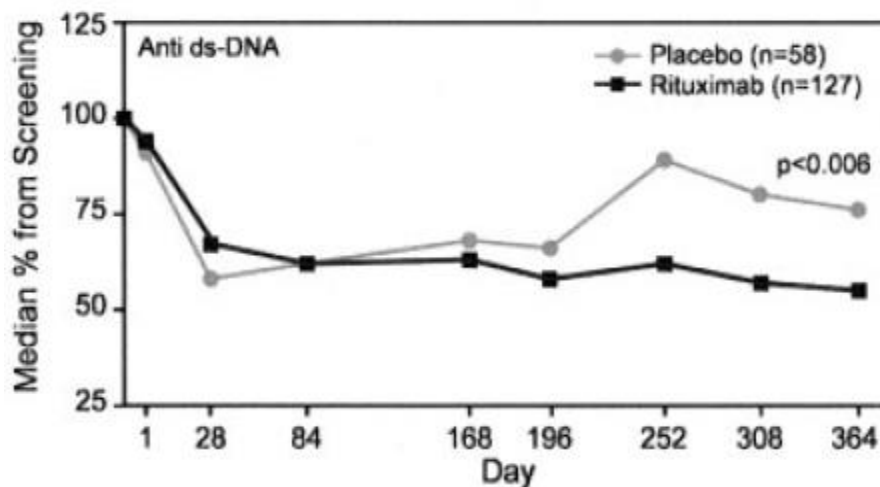
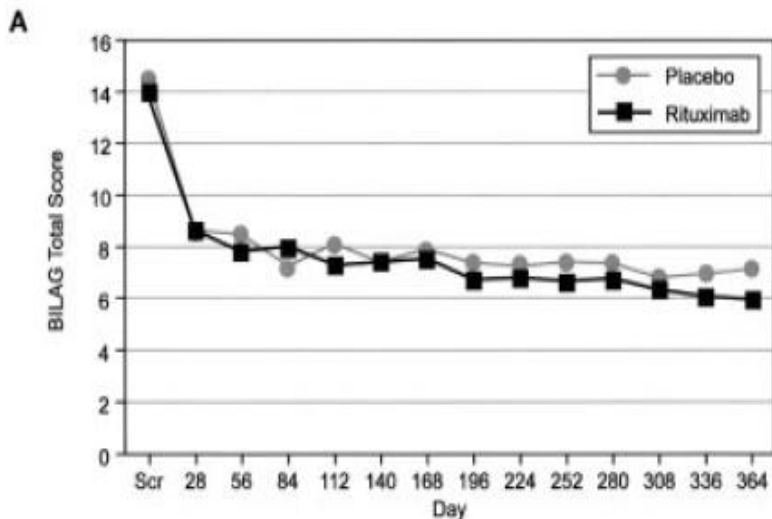
Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus

The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial

E
X
P
L
O
R
E
R



No diferencias en la respuesta clínica entre Rituximab y Placebo



Complement

RITUXIMAB Y NEFROPATIA ESTUDIO LUNAR

Estudio randomizado, doble ciego Fase III de eficacia y seguridad del rituximab en pacientes con Nefritis lúpica en tratamiento con corticoides MMF

Inclusión: NF tipo III, IV o V con biopsia 12 meses antes. Sedimento urinario activo si BN > 3 meses

Objetivos:

Principal: RC, RP o RN a las semana 52

Secundarios: RC y RP sostenida semanas 24 y 52s, tiempo de RC, mejoría ratio p/c de >3 a <3 a 52s.

Indide de Q.Life 36

RITUXIMAB Y NEFROPATIA LUPICA

ESTUDIO LUNAR

- **144 casos** randomizados con RTX 1gr IV o Placebo los días 1, 15 168 y 182 días más MMF 3 gr/día
- **RC:** FG de < 115 a la normalidad, ratio p:c $< 0,5$ y sedimento de orina < 5 hematies y ausencia de cilindros
- **RP:** FG reducido $< 115\%$ a anormal, ratio p:c de > 3 a < 3 o < 3 a < 1 y disminución de hematies < 50 del basal y ausencia de cilindros
- **NR:** No RC ni RP

RITUXIMAB Y NEFRITIS LUPICA

ESTUDIO LUNAR

- No más eficacia frente al placebo
- Mejor respuesta pero no significativa en afroamericanos
- Mejoría estadística significativa en descenso de los anti-DNA ($p=0,007$) y ascenso del C3 ($p=0,03$)

OCRELIZUMAB (OCZ) Y NEFRITIS LUPICA

ESTUDIO BELONG

- Estudio del anti-CD20 humanizado (ocrelizumab) en la nefritis lúpica de pacientes en tratamiento MMF y corticoides.
- Pacientes con LES y NFL tipo III, IV o V con biopsia renal tres meses antes de la inclusión
- Finalizado por infecciones en pacientes asiático

ESTUDIO BEGIN

- Eficacia y seguridad del del OCZ en pacientes con LES moderado - grave no renal
- Finalizado por resultados negativos en explorar

RTX : “ off Label “

- Pacientes con LES refractario
 - Citopenias autoinmunes
 - Manifestaciones neurológicas
 - Nefritis lúpica
- + terapia inmunosupresora y cual ?
- Dosis repetidas de RTX ? Cuando ?

TERAPIA BIOLÓGICA EN EL LUPUS

Rituximab in SLE: a single experience over 14 years.

Iseberg D et al. Arthritis Care Research 2016

115 patients (serie de 650 casos).: caucásicos 50%, asiáticos, afroamericanos. Aplicación BILAG

Protocolo: RTX 1gr/15d (1,95 /1,18)+ CY 500 IV +Pred 100 -200 mg HCQ. No inmunosupresores post BCD

Valoración: 6, 12,18 y 24 meses post – infusión RTX

Conclusiones: Eficacia en la disminución de la actividad del LES con baja incidencia de efectos adversos

Rituximab: Estudios Off-label: (EFICACIA)

300 pacientes:

13% GMN tipo III

39% GMN tipo IV

8% tipo V

8% Mixta

30% No clasificada

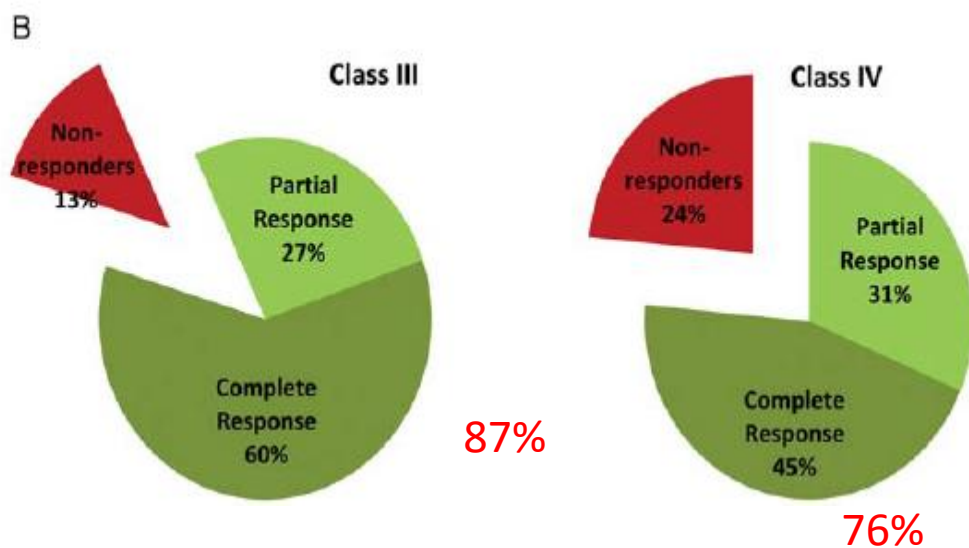
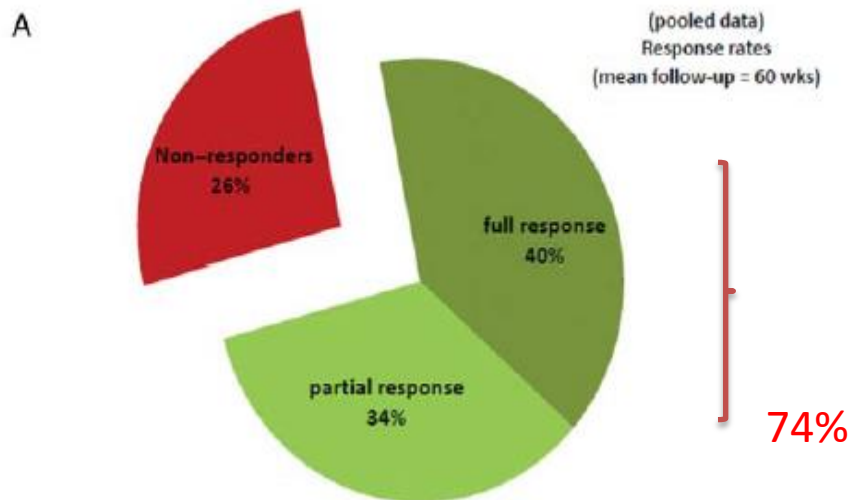


Table 4. Definition of refractory disease

	Absolute No.	Percentage
Active disease under steroids +...	300	
≥1 Immunosuppressant	96	32%
≥1, On average two immunosuppressants	51	17%
≥2 Immunosuppressants	52	17%
3 Immunosuppressants	11	4%
Data not available	90	30%

Dosis bajas de Rituximab:PTI

- *Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults.*

Provan D et al

Haematologica. 2007 Dec;92(12):1695-8

- Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.

Zaja F et al

Haematologica. 2008 Jun;93(6):930-3.

Dosis bajas de Rituximab: PTI

Zaja et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia Eur J Haematology 2010;88:329

PTI refractaria a otros tratamientos o precisaban corticoides intermitente o cronicamente.

Tratamientos previos: Corticoides (48), Ig IV (18), AZA(6), CyP (1), Danazol(3), Vinc + Cy (1), RTX dosis altas (3), Esplenectomia

48 pacientes RTX 100 mg/dia/4s

Prednisona (media 25 mg/dia en 37 de 48

Dosis bajas de Rituximab:PTI

- **Respuesta** 60,5% (> 100000 plaquetas) No respuesta 29,5%
Completa 39.5% (29 de 48).Parcial 21% (10 de 48)
- **Seguimiento** 18m (3 – 48)
- Tiempo para alcanzar respuesta: 7 a 112 semanas.
- **Recidiva**
 - 55 % (16 de 29) con CR
 - 60% (6 de 10) con PR
 - 30% (17 de 48) respuesta persistente

SEGURIDAD DEL RITUXIMAB

- Infecciones severas (ingreso hospitalario <10 %)
- Reacciones a la infusión < 5%
- Hipersensibilidad < 3%
- Enfermedad del suero
- Hipogammaglobulinemia transitoria. Irreversible ?
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva: 2 casos
- Neumonitis intersticial. ICC
- Neutropenia
- **Precauciones:** Neutropenia.Hipo Ig. HIV. VHB. VHC. ICC I/II
- **Contraindicación:** Lactancia.Gestacion.Sepsis. ICC III/IV

RTX :CONTROVERSIAS

- Contraste entre ensayos clínicos y estudios of label
 - Dosis altas de corticoides e inmunosupresores
 - motivo del fracaso del estudio explorer ?
 - Nefropatía activa o proteinuria residual en el LUNAR
- .Cual es la dosis idónea de RTX en autoinmunes ?
- .Estudios han sido a corto plazo
- .Ensayos realizados en pacientes del LES graves
- .BILAG es un Índice de actividad muy exigente
- .Depleción y restauración LF-B muy variable

RITUXIMAB

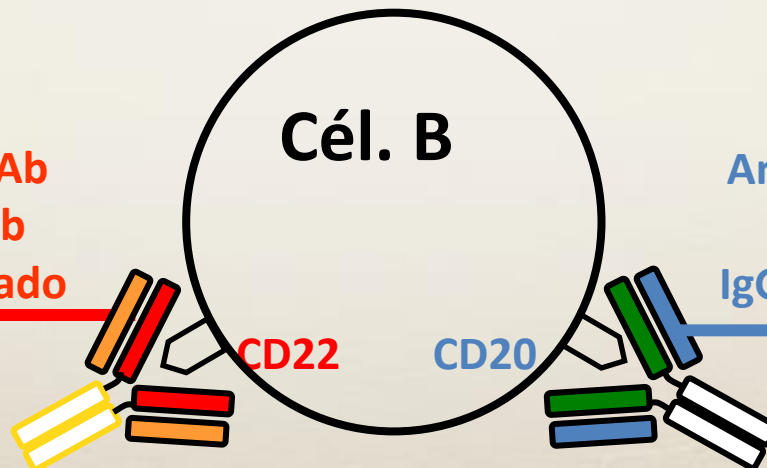
- Incertidumbre en como reducir el riesgo de recidiva después del tratamiento con Rituximab
- Cuando utilizarlo?
 - En fase inicial de la enfermedad
 - Refractariedad de la enfermedad

Mecanismo de acción de los Ac. monoclonales anti-CD 20(Rituximab) y anti-CD22 (Epratuzumab)

- Modesta actividad citotóxica dependiente de Ac
- Citotoxicidad no complemento dependiente
- Efecto inmunomodulador y antiproliferativo

- Citotoxicidad celular dependiente de Ac
- Citotoxicidad dependiente de Ac.
- Apoptosis

Anti-CD22 MAb
Epratuzumab
IgG1 humanizado



Anti-CD20 MAb
Rituximab
IgG1k quimérico

EPRATUZUMAB EN EL LES (EPZ)

- ALLEVIATE:

Suspendido por falta de disponibilidad del EPZ

- EMBLEM

227 pacientes con LES moderado-grave. No nefropatía ni neurológico

Diferencias significativas frente al placebo 43% vs/21% $p=0,02$)

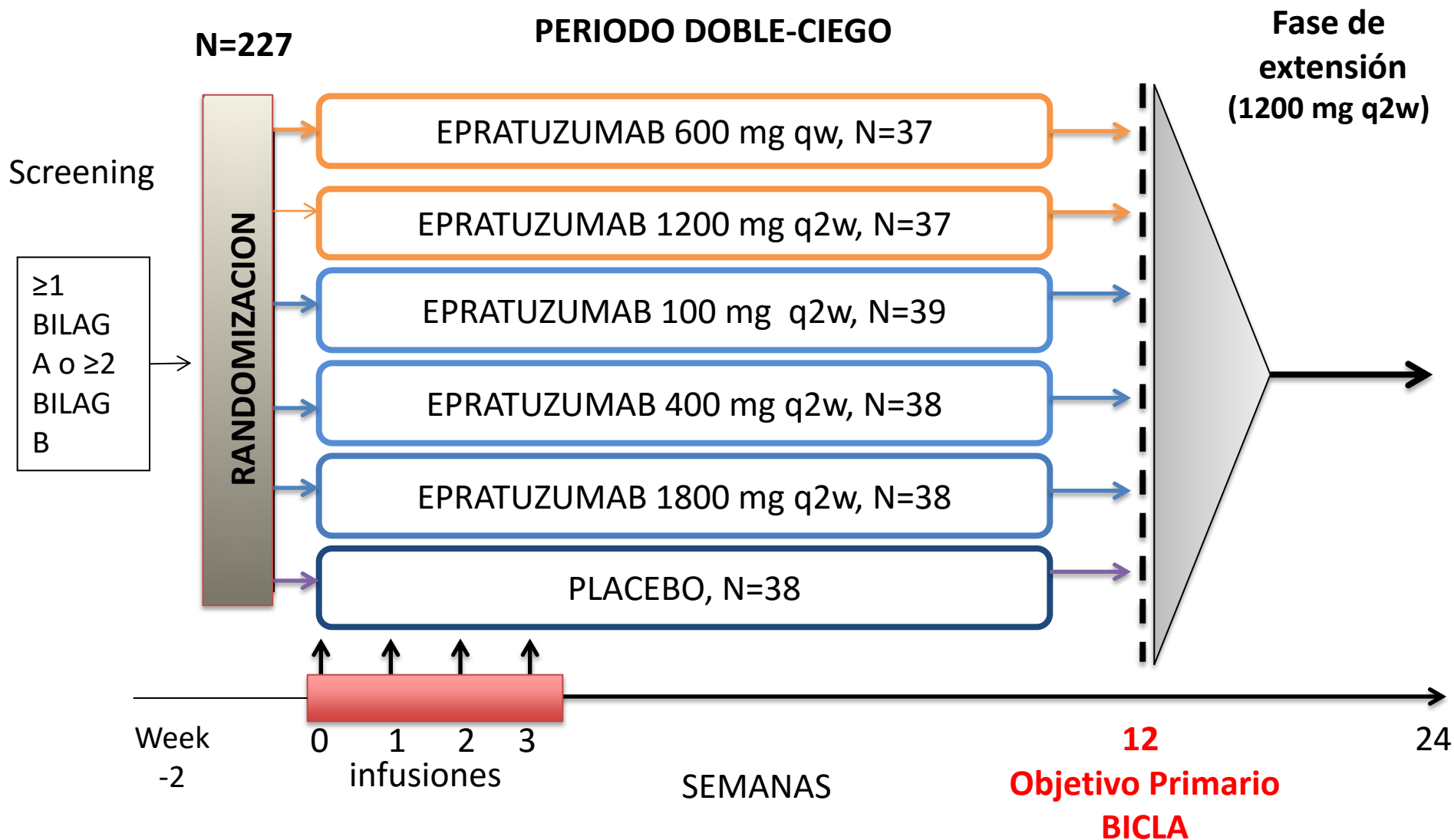
- EMBODY

Series de ensayos globales

FRACASO EN LA OBTENCIÓN DEL OBJETIVO PRINCIPAL

Epratuzumab

Estudio Fase IIb-EMBLEM



ANTI-CD 22: EPRATUZUMAB

FASE II: INDICE DE RESPUESTA BICLA

MEJORIA: 1. Todos los BILAG A mejoran a B/C/D
2. Todos los BILAG B mejoran a C/D

y

NO EMPEORAMIENTO

1. Ausencia de un nuevo BILAG "A" y/o B y
2. No empeoramiento del SLEDAI-2K total basal y
3. No empeoramiento en PGA (<10% empeoramiento del basal)

y

NO FALLO DE TRATAMIENTO*: No nuevo o incremento en inmunosupresores y/o antimalaricos o no necesidad de tratamiento alternativo.

ANTI-CD22: EPRATUZUMAB

[Long-Term Safety and Efficacy of Epratuzumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus: Results From an Open-Label Extension Study. Wallace et al Arthritis Care Res \(Hoboken\). 2016 Apr;68\(4\):534-43.](#)

Open-label epratuzumab treatment was **well tolerated** for up to 3.2 years, and associated with **sustained improvements in disease activity and HRQOL, while steroids were reduced**

- [Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of epratuzumab in Japanese patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: Results from a phase 1/2 randomized study.](#) Tsuru T et al Mod Rheumatol. 2016;26(1):87-93

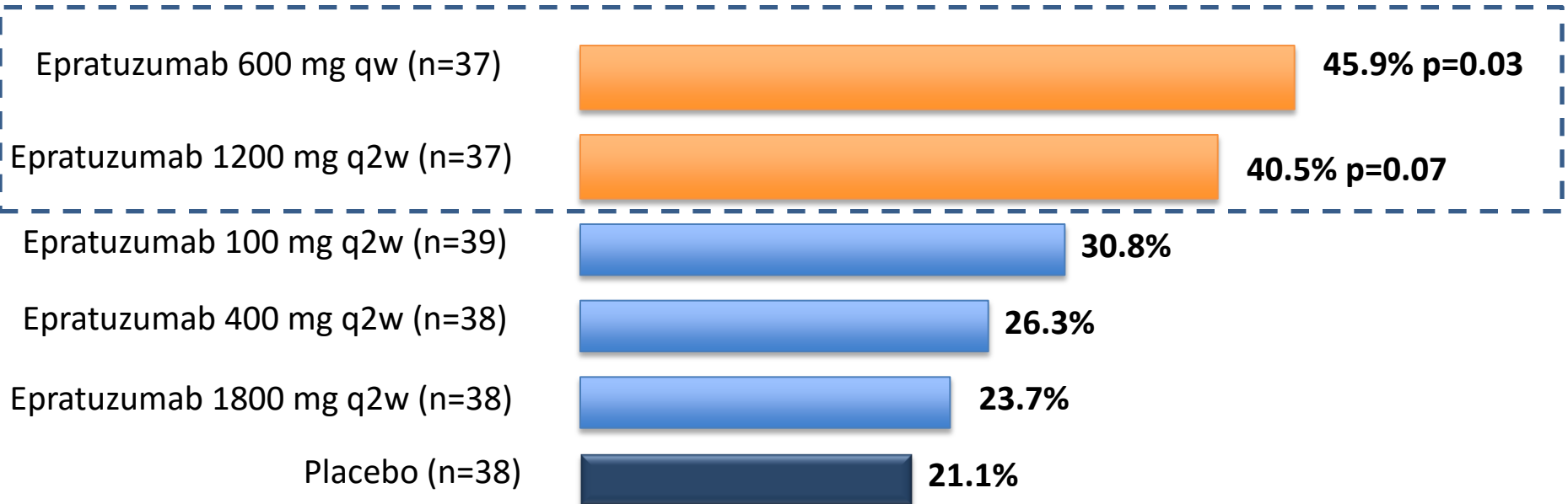
Epratuzumab was well-tolerated, with no new safety signals identified. The pharmacokinetics appeared linear after first and last infusions. Treatment with **epratuzumab was associated with CD22 downregulation and with small-to-moderate decreases in total B cell count.**

Epratuzumab

Resultados Estudio Fase IIB-EMBLEM

Reducción significativa de la actividad de la enfermedad con ciclos de 2400 mg

BICLA RESPUESTA A LAS 12 SEMANAS



% de respuesta combinada de los 2 grupos de 2400 mg: 43.2% (p=0.02)

ANTI-CD 22 (EPRATUZUMAB)

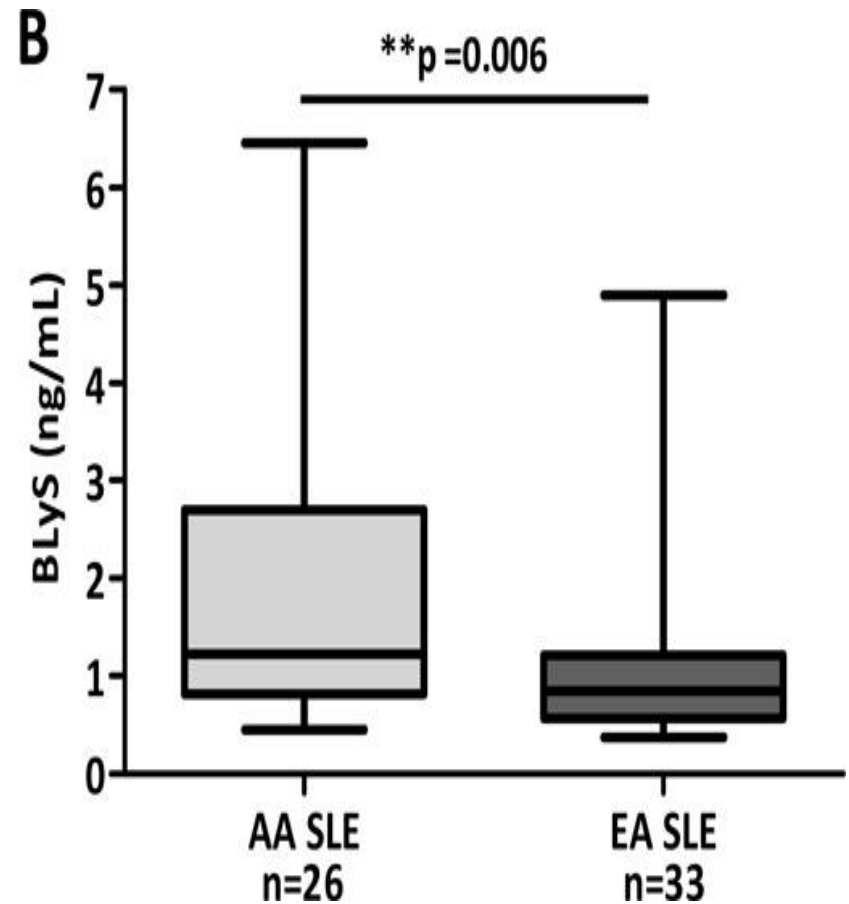
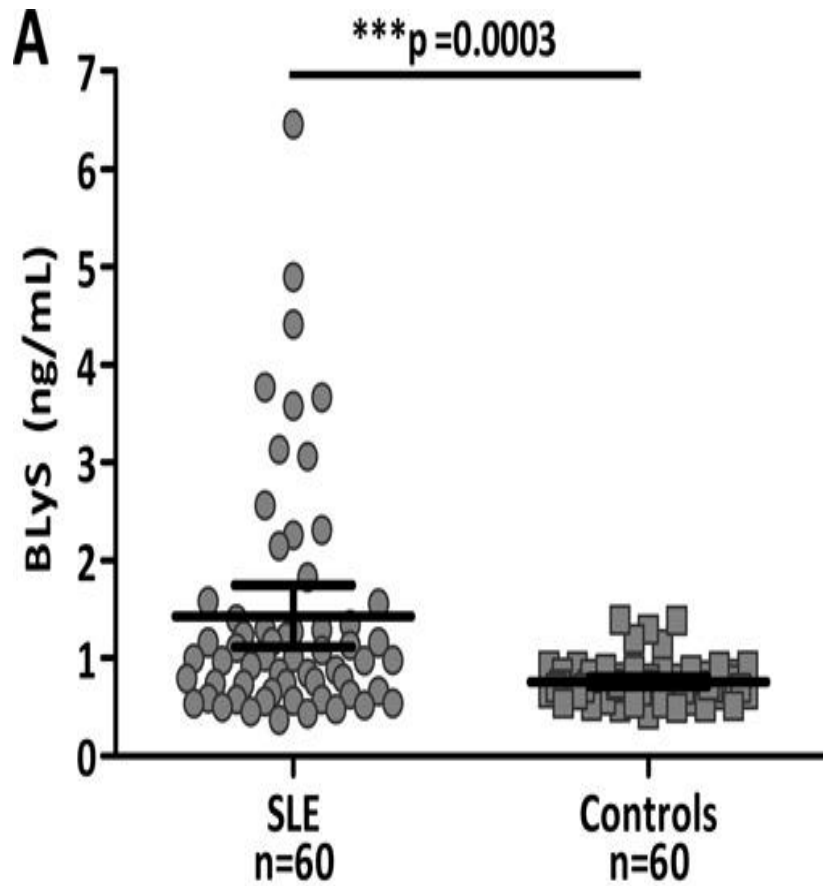
EMBODY FASE III: EFICACIA Y SEGURIDAD

- EMBODY 1 y 2
 - Fallo en alcanzar el objetivo principal de eficacia frente al placebo
 - Fase de prolongación del ensayo (fármaco a todos los pacientes) ACR en San Francisco
- Investigadores principales buenas sensaciones?**
- Brotos severos post – Epratuzumab en**
nuestros pacientes

TERAPIA CEL- B

Inhibición de factores de supervivencia de las B

Niveles de BLyS en LES

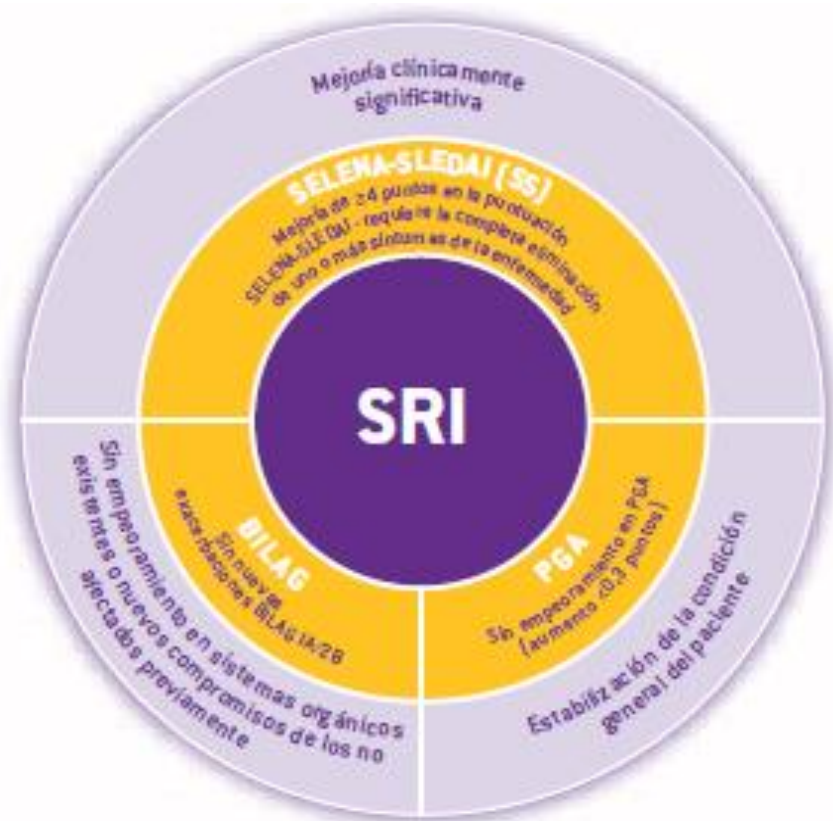


Eficacia demostrada

1. Estudios randomizados Fase III (BLISS-52 y BLISS-76)
2. Estudio Observacional post-marketing:
Observe:
 - USA
 - Alemania
 - España

BLISS-52 y BLISS-76: Variable principal de eficacia

SRI en la Semana 52



Reducción de ≥ 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI

y

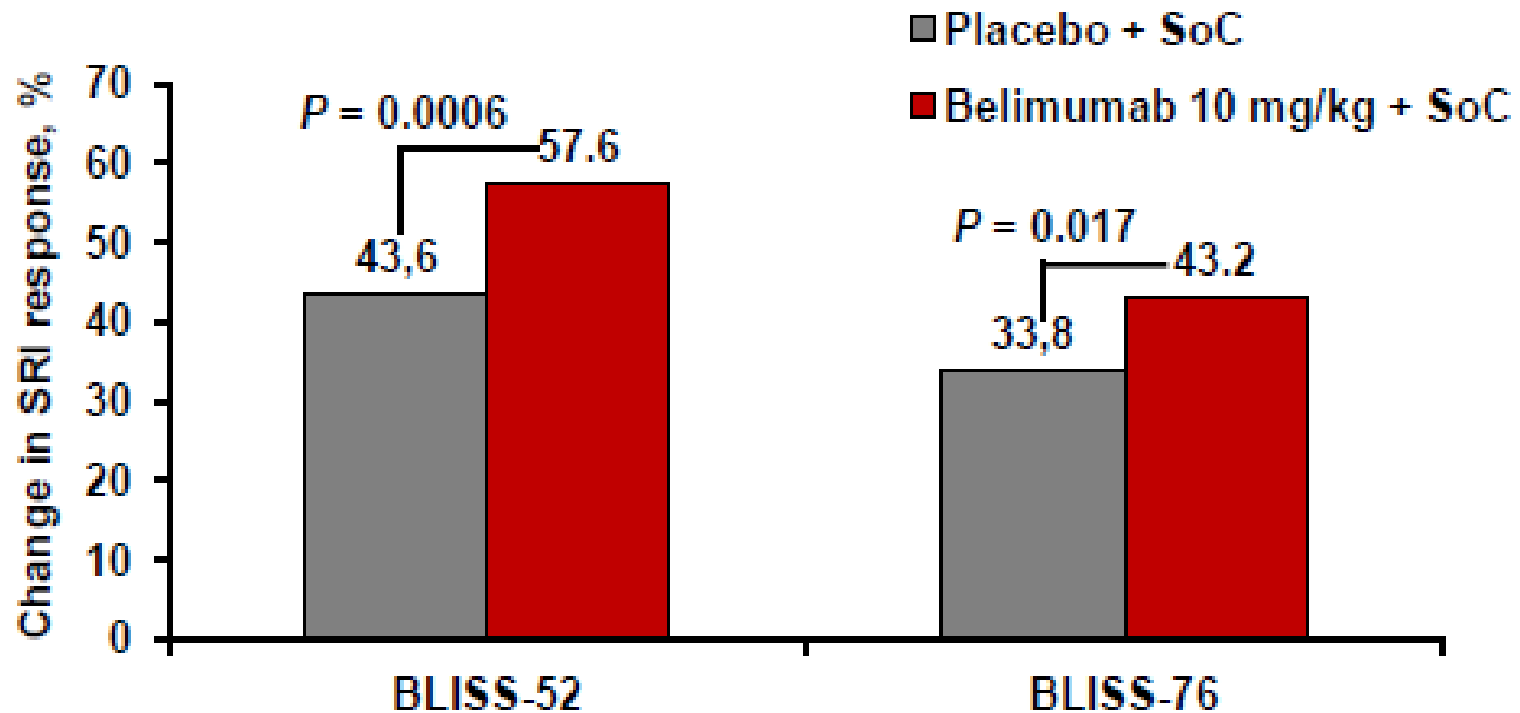
No nuevas puntuaciones BILAG A/2B

y

No empeoramiento PGA (aumento $< 0,3$ puntos)

Belimumab Phase III summary

Primary endpoint (SRI at Week 52) met in both Phase III studies

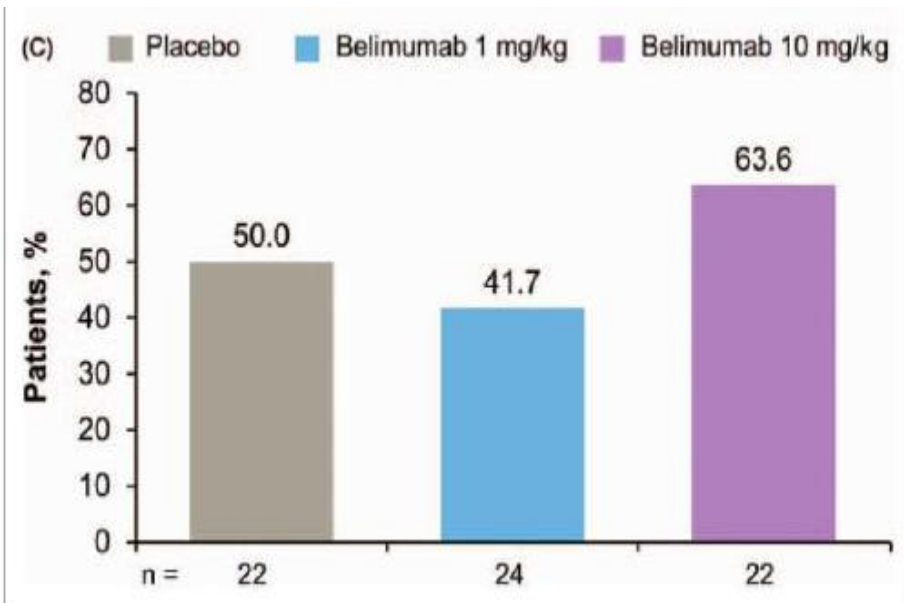


Resultados Estudios Belimumab:

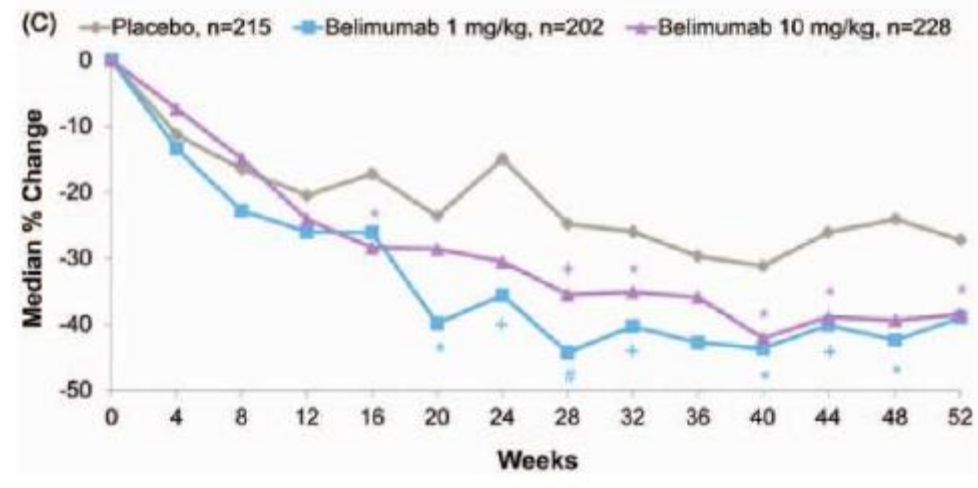
- Mejor respuesta en las manifestaciones cutáneas, articulares y vasculitis
- Mejoría de la Fatiga
- Mejoría inmunológica
- Reducción de corticoides
- Reducción del número de brotes totales y severos
- Eficacia mantenida a largo plazo

ESTUDIOS FASE III (BLISS 52/76): efecto en NL

a) Mejoria BILAG renal

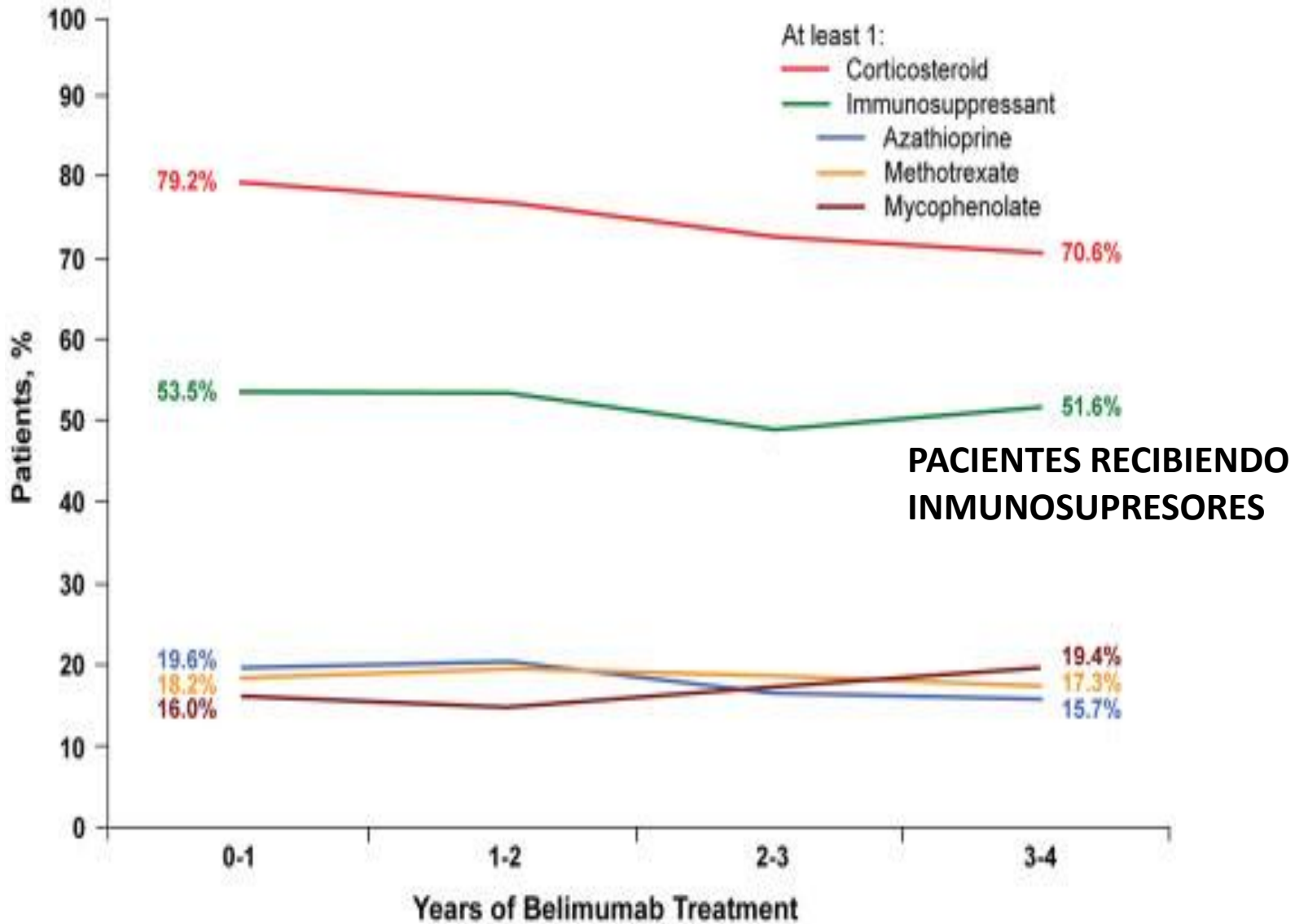


a) Mejoria proteinuria



SEGUIMIENTO DURANTE 4 AÑOS

27th July 2010



ESTUDIO OBSERVER BELIMUMAB EN ESPAÑA OFF LABEL

ESTUDIO OBSERVER
ESPAÑA

Objetivos del estudio

- Evaluación de la respuesta clínica global a los 6 meses de tratamiento.
- Evaluación de la respuesta por manifestaciones
- Razones para la discontinuación
- Evaluación del uso de corticoides y otros tratamientos concomitantes
- Evaluación de la utilización de los recursos sanitarios

Crterios de inclusión

- Médico: Tener ≥ 2 pacientes tratados con belimumab y 1 de ellos en activo en el momento de la inclusión
- Pacientes:
 - Diagnóstico LES (Criterios ACR)
 - Adultos ≥ 18 años
 - Primera prescripción de belimumab (“Naive”)
 - Tratamiento iniciado por lo menos 6 meses antes del inicio del estudio
 - Hx Médica disponible

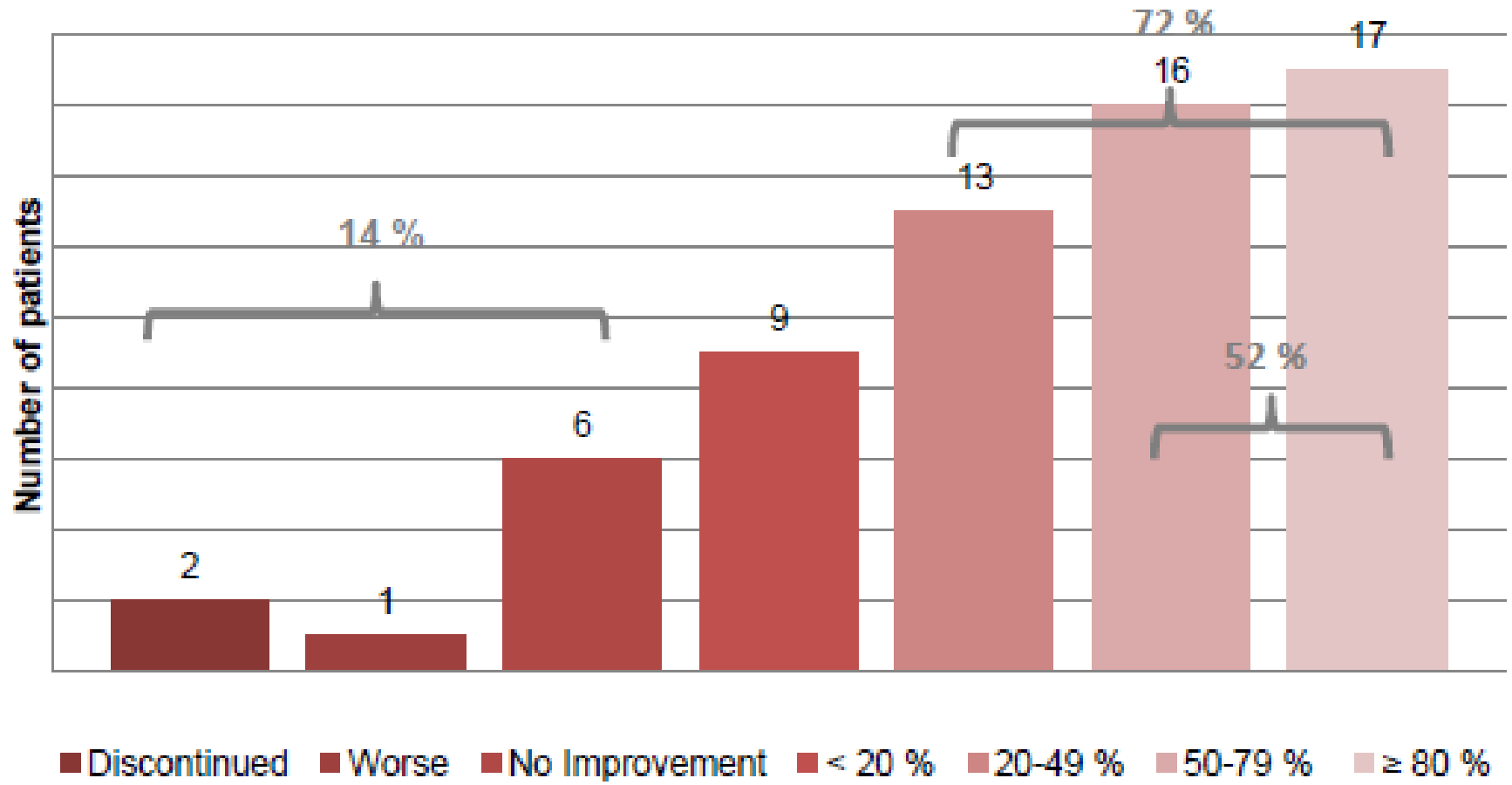
Razones para iniciar belimumab

	N=64
REGIMEN TERAPEUTICO PREVIO INEFICAZ	50 (78%)
NECESIDAD DE REDUCIR DOSIS CORTICOIDES	37 (58%)
EMPEORAMIENTO CLINICO	35 (55%)
INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO PREVIO	13 (20%)
SOLICITUD DEL PACIENTE	1 (2%)
OTROS	2 (3%)
VASCULITIS	1
OSTEONECROSIS	1

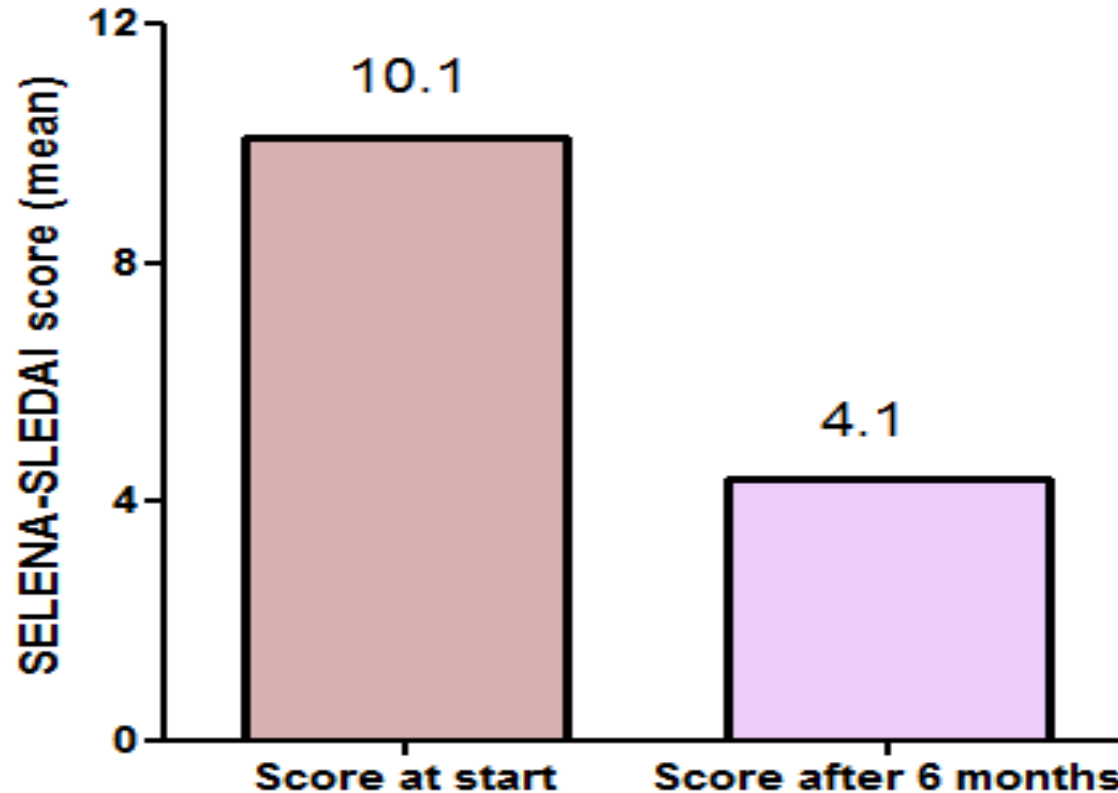
Evaluación de la actividad de la enfermedad

- Impresión del médico de cambio en la enfermedad.
 - PEOR
 - NO CAMBIO
 - < 20% MEJORIA
 - 20-49% MEJORIA
 - 50-79% MEJORIA
 - >80% MEJORIA
- SELENA-SLEDAI

Resultados: Eficacia global



Eficacia Global: SELENA-SLEDAI (n=56)



42 pacientes (64%): reducción de al menos 3 puntos

31 pacientes (50%): 6 puntos

BELIMUMAB

- Belimumab subcutáneo 200 mg sub /semana
Finalizado. Eficacia (60,8% vs 48,5% $p=0.0011$ en reducir actividad de la enfermedad y seguridad
- Belimumab (Fase III) en la NL en marcha
- Belimumab observacional de seguridad en marcha
 - BASE
 - SABLE a 5 años

Anti – TACI

SUPERVIVENCIA DE LINFOCITOS B

- **ATACICEPT**: Proteína de fusión extracelular del receptor: Anti- TACI (transmembrana activador via calcio interacción)

Bloque las células B dependientes del Bly y April

- Ensayo en animales y humanos: Marcada reducción de Ig por su efecto sobre células plasmáticas

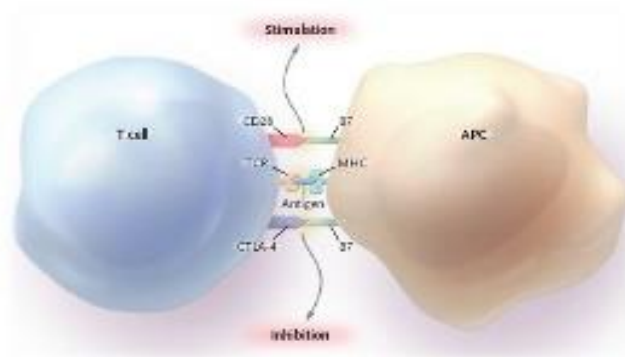
Una muerte súbita* para el estudio

ANTI – BAFF (TABALUMAB)

- Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study.
- Isenberg DA et al
- Ann Rheum Dis. 2016 Feb;75(2):323-31
- No eficacia Si seguridad Discordancia entre estudios pivotaes

INHIBICION COESTIMULACION CELULAS T

Terapia Biológica en LES



II. Coestimulación de células T

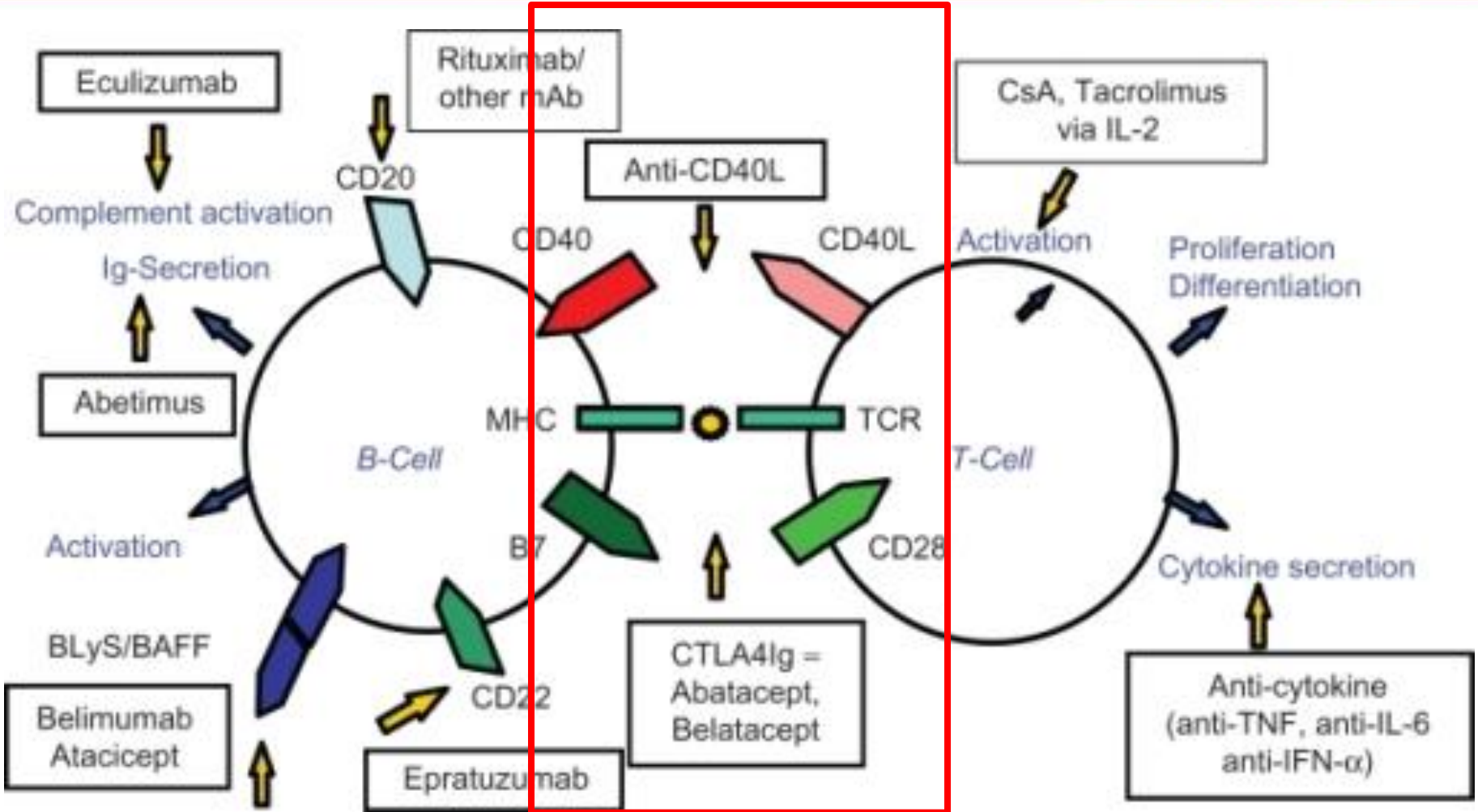
Bloqueo

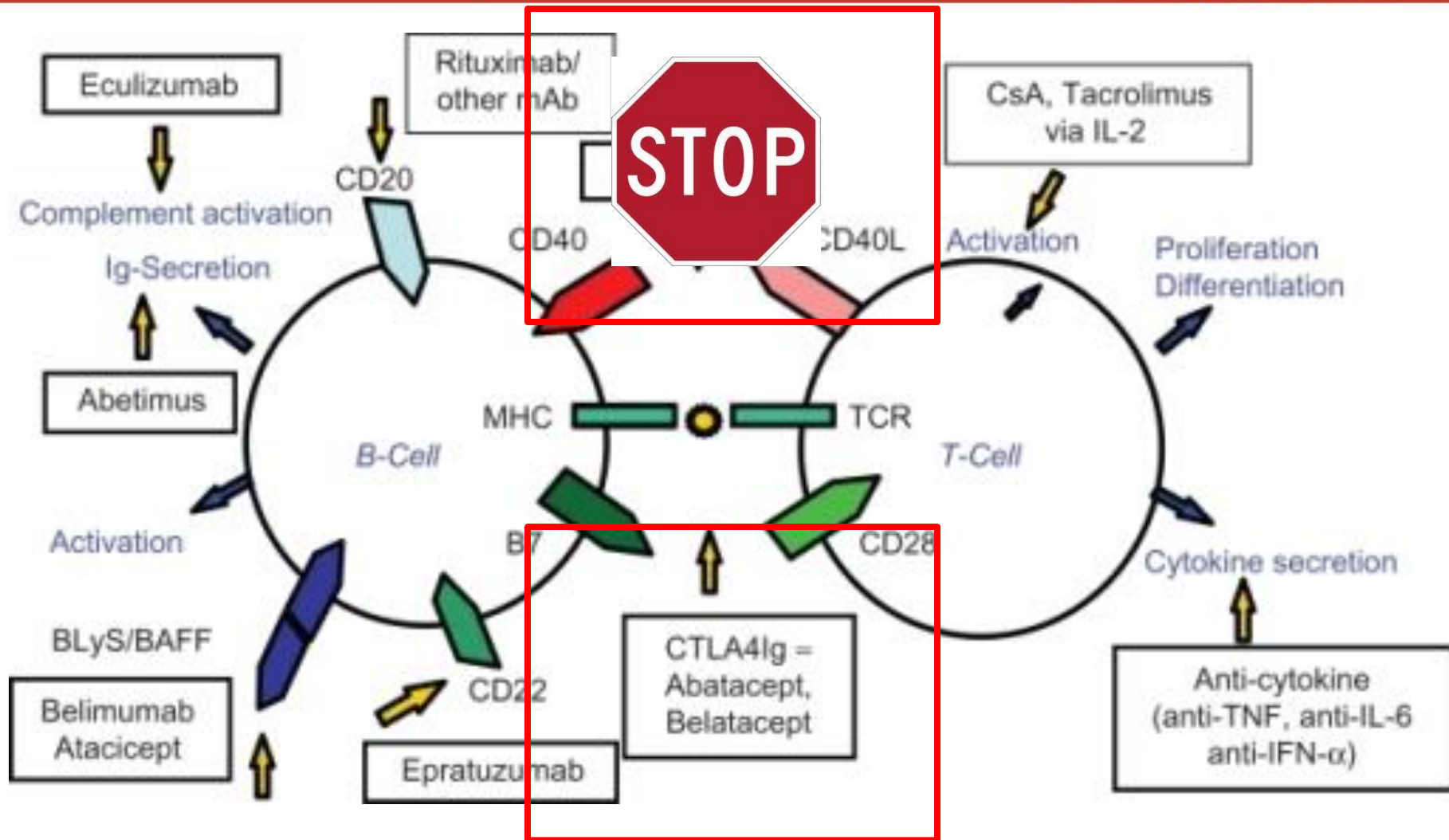
CD28-B7-1/B7-2

CD40/CD40L

2. INTERACCION LINFOCITO B-T

2 i 3 de juny de 2016





MODULACION DE LA COOPERACIÓN L.B / L.T

- **IDEC -131 y BCG -9588 : Es un Anti-CD40L (Anti-CD 154) monoclonal**

Interrupción (año 2000) por trombosis y AVC por adhesión de las moléculas anti-CD40L a la superficie plaquetar e inducir agregación

- **Inhibidor coestimulación B7(L.B) –CD28(L.T) AR y lupus murino**

Ensayo en LES marcha

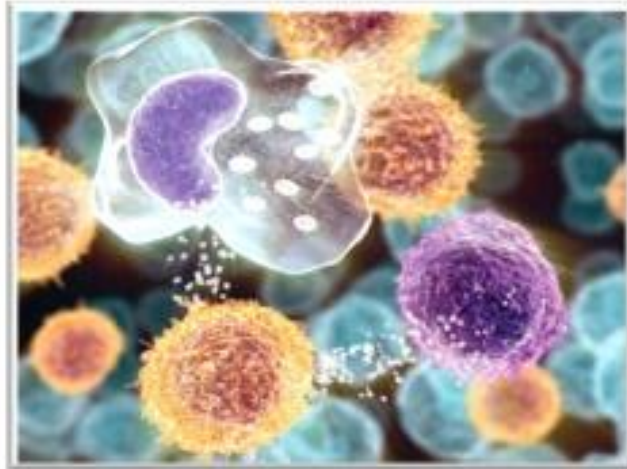
Anti-IL6 y anti-IL6R

Tocilizimab

- Tocilizimab eficacia y seguridad en la AR
- Anti-IL6 in SLE: safety preliminary efficacy and impact on circulating plasma cells PE Lipsky 2010;62:542 : **16 casos**
- Respuesta clinica y serológica pero con riesgo de neutropenia que puede limitar las dosis
- Anti-IL-6 subcutánea (ALX -0061) en LES con moderada a severa actividad

TERAPIA BIOLÓGICA EN EL LUPUS

Terapia Biológica en LES



*Dianas
extracelulares*

*III. Bloqueo de
citocinas*

Anti-TNF y LES

TIPOS DE ANTI- TNF

A:Anti-TNF α : Anticuerpos obtenidos por ingeniería

- Infliximab (Remicade®)
- Adalimumab (Humira®)
- Certolizumab Pegol (Cimzia®)
- Golimumab (Simponi®)

B:TNF α receptor soluble recombinante/Fc fusion protein

- Etanercept (Enbrel®)

RAZONES PARA USAR BLOQUEANTES TNF EN EL TRATAMIENTO DEL LES

- **Concentraciones altas de TNF** soluble y sus receptores en el suero de los enfermos de LES
- Las concentraciones de TNF séricas se **correlación con la actividad del lupus**
- **El bloqueo del TNF es eficaz** en el tratamiento de modelos de lupus murino
- Hay una **sobre expresion de TNF en la piel y riñon** de los enfermos de lupus
- Evidencia de la eficacia en open-label studies

Gabay C et al. J Rheumatol 1997,24:303-8

Madile D et al. Hum Pathol 1995,26:558-64

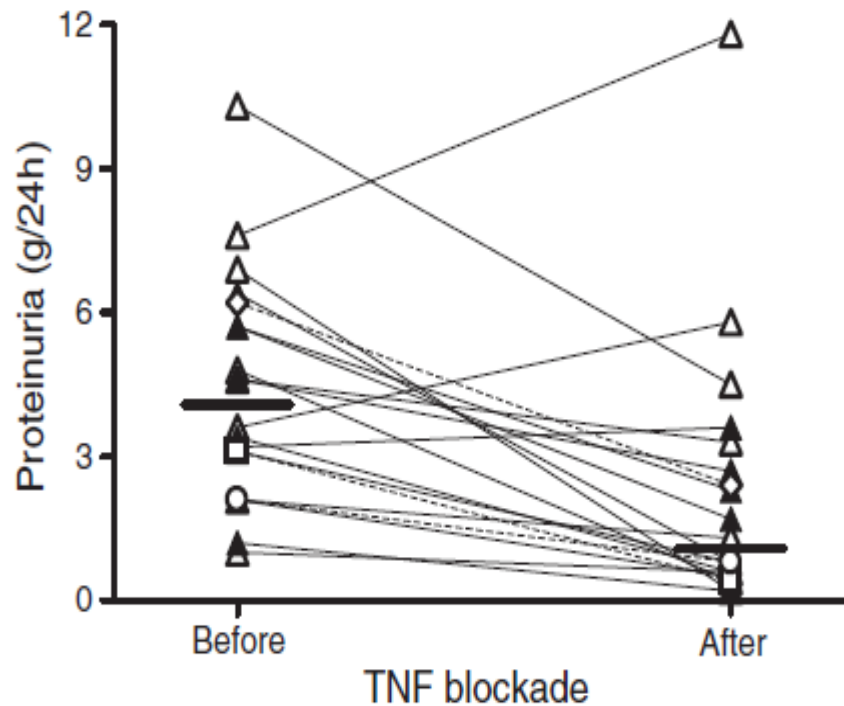
Hiepe F et al. Arthritis Rheum 2004;50:S413

TERAPIA ANTI-TNF Y AUTOINMUNIDAD

1. Induccion de **autoanticuerpos** durante el tratamiento
2. Desarrollo de sindromes **lupus-like** tras tratamiento de personas con anti-TNF
3. Desarrollo de varias **enfermedades autoinmunes** bien definidas

TNF blockade and Lupus Nephritis

Total published patients: 20 (type III-IV GMN: 12 (60%))
Treatment: 4 doses of Infliximab 3-5 mg/Kg (17 (85%))



Proteinuria reduction: 66% patients

TNF blockade and skin (?)

SCLE



Etanercept
+
MTX

LP



Infliximab
+
MTX

Bloqueo TNF y Artritis

“Etanercept in refractory lupus arthritis: An observational study”

- Single-centre
- Observational
- **Prospective**
- Median Follow-up: **2.3 years (0.4-6.8 yrs)**
- Treatment : Etanercept 50 mg/wk

N=43

Age, mean (S.D) years	40 (12)
No. Female (%)	31 (72)
Clinical symptoms (%)	
Polyarthritis	43 (100)
Pleuritis/pericarditis	13 (30)
Cutaneous	6 (14)
Previous renal disease	7 (16)
Antibody status, no. Positive (%)	
ANAs	43 (100)
anti-dsDNA	21 (49)
aCL IgG/IgM	8 (19)
SLEDAI-2K score, mean (S.D)	8 (3)
28-joint count, mean (S.D)	
N swollen joints	10 (2)
N tender joints	11 (3)
Concomitant immunosuppressive agents	
HCQ	33 (77)
Oral steroids	43 (100)
MTX/Leflunomide	28 (65)
Others :a anticalcineurina	12 (28)

Response to therapy

	3months (n=40)	12 months (n=32)	24 months (n=32)	36 months (13)
Complete response, n (%)	33 (83%)	31 (97%)	24 (100%)	13 (100%)
No response, n (%)	3 (7%)	3 (8%)	1 (3%)	0 (%)

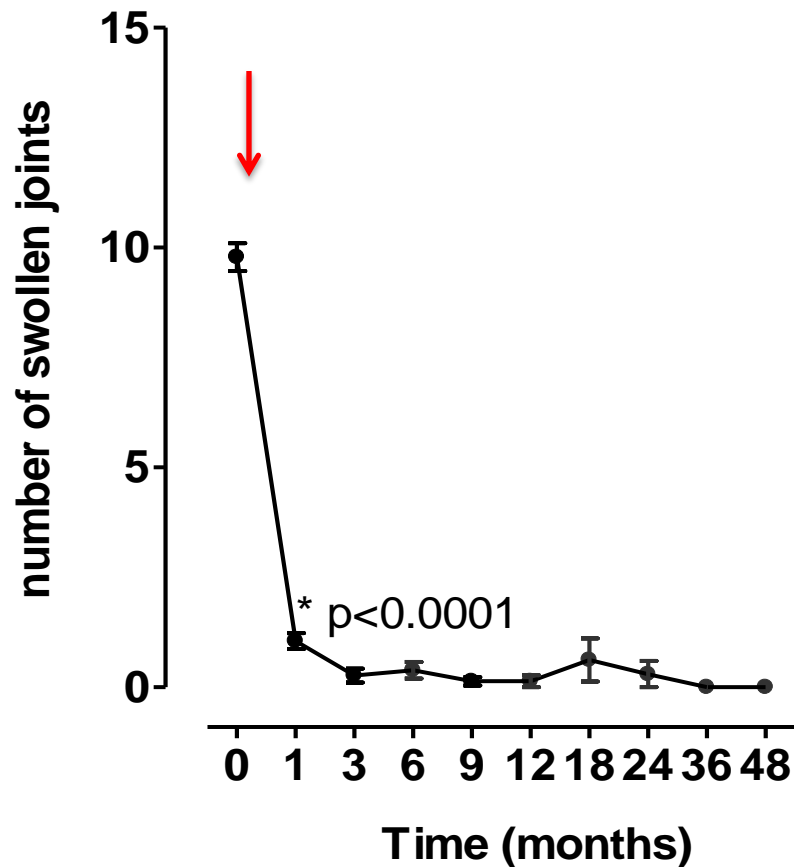
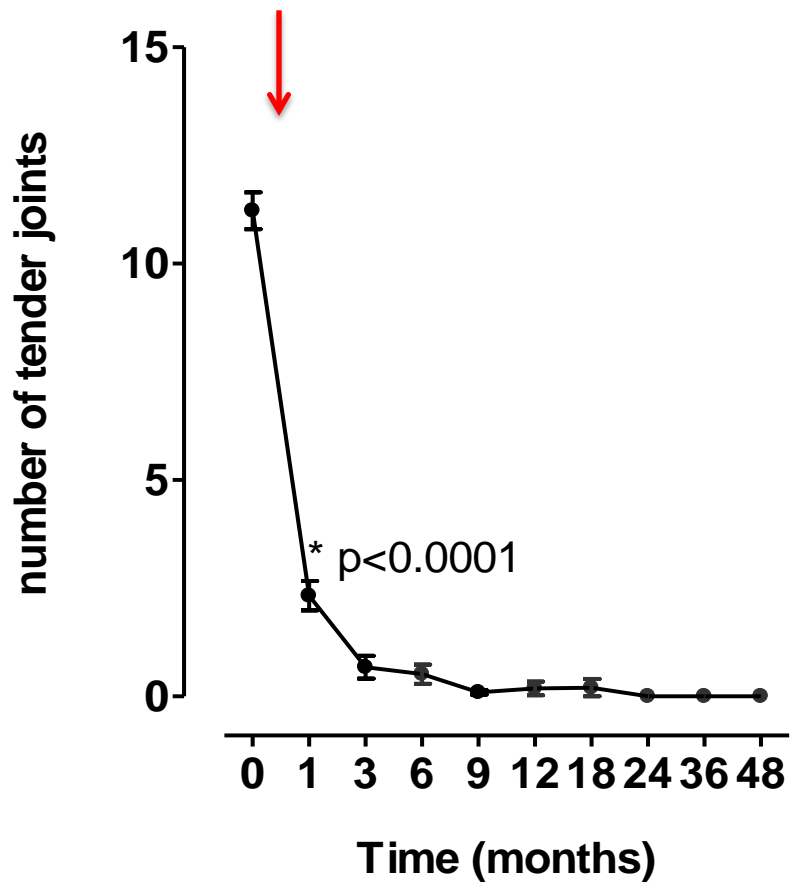
Discontinuation: 22/43 (51%)

- Injection side effects: 3
- Loss/lack efficacy 7
- Need of alternative Treatment: 2
- Clinical remission: 10

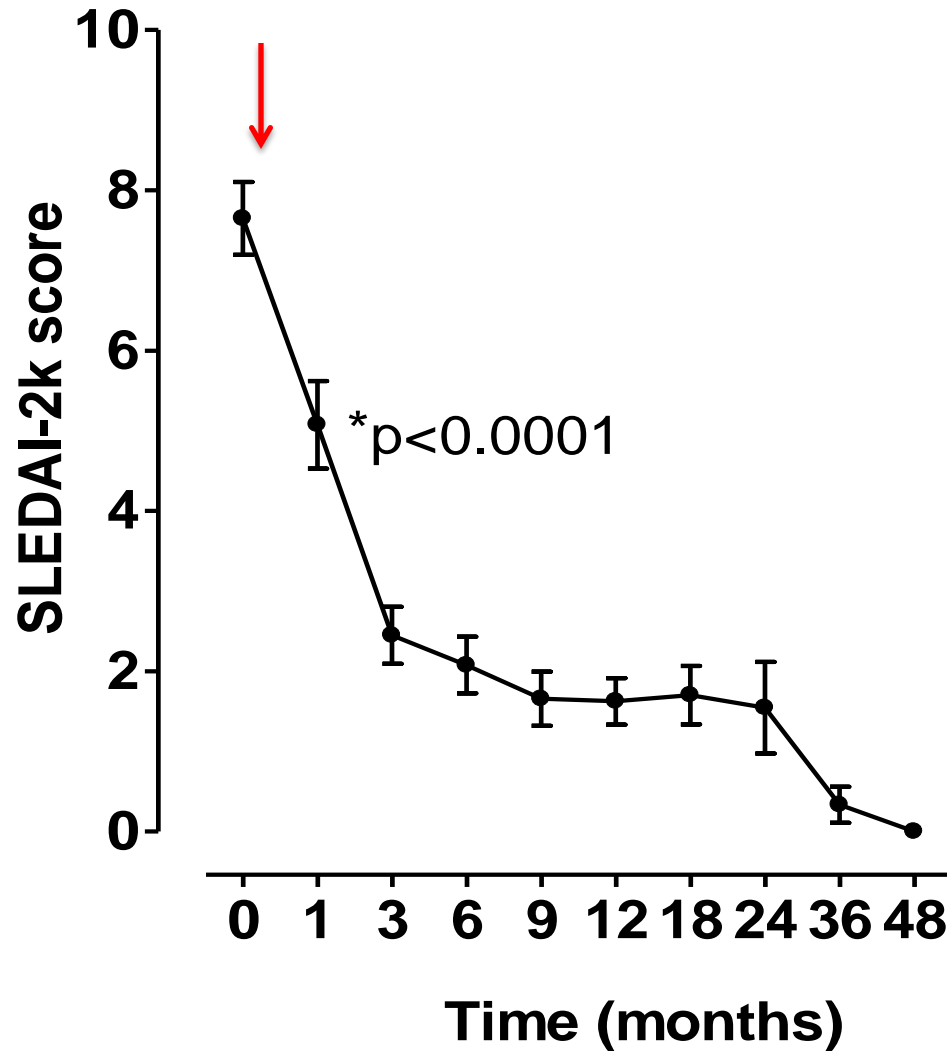
Clinical effect on pleuritis/pericarditis

Gender F/M	Age (yrs)	Symptoms	Clinical Outcome	Time to Complete remission (wks)	Time To Relapse (wks)
M	19	Pericarditis	CR	3	12
F	45	Pericarditis	CR	5	-
F	51	Pericarditis	CR	5	-
M	40	Pericarditis	CR	2	-
F	33	Pericarditis	CR	3	-
F	50	Pleuritis	CR	4	8
F	50	Pleuritis	CR	4	20
F	30	Pleuritis	CR	2	-
F	47	Pericarditis	CR	2	-
M	28	Pericarditis	CR	6	-
F	28	Pericarditis	CR	4	-
F	29	Pericarditis	CR	5	-
M	28	Pleuritis	CR	2	-

Clinical effect on arthritis



Clinical effect on systemic disease



Ant – TNF

EVOLUCION DE LOS AUTOANTICUERPOS

	At inclusion (n=37)	3 months (n=37)	6 months (n=36)	12 months (n=29)	24 months (n=20)	36 months (n=12)	48 months (n=5)	P Value *
ANA	37 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	29 (100%)	20 (100%)	12 (100%)	5 (100%)	NS
dsDNA	16 (43%)	15 (41%)	14 (39%)	11 (38%)	5 (25%)	3 (25%)	1 (20%)	NS
LAC	4 (11%)	3 (8.1%)	3 (8%)	2 (7%)	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)	NS
aCL, IgG	4 (11%)	4 (11%)	4 (11%)	4 (14%)	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)	NS
aCL, IgM	2 (5%)	4 (11%)	2 (6%)	2 (7%)	2 (10%)	1 (8%)	0 (0%)	NS
RF, IgM	8 (22%)	7 (19%)	7 (19%)	6 (21%)	4 (20%)	2 (17%)	1 (20%)	NS

Conclusions: SLE and TNF

- Current open-label data indicates that inhibition of **TNF may be a therapeutic** option in selected refractory patients with SLE.
- These preliminary data suggest that long-term therapy with **etanercept is relatively safe**.
- These results require confirmation in controlled clinical trials

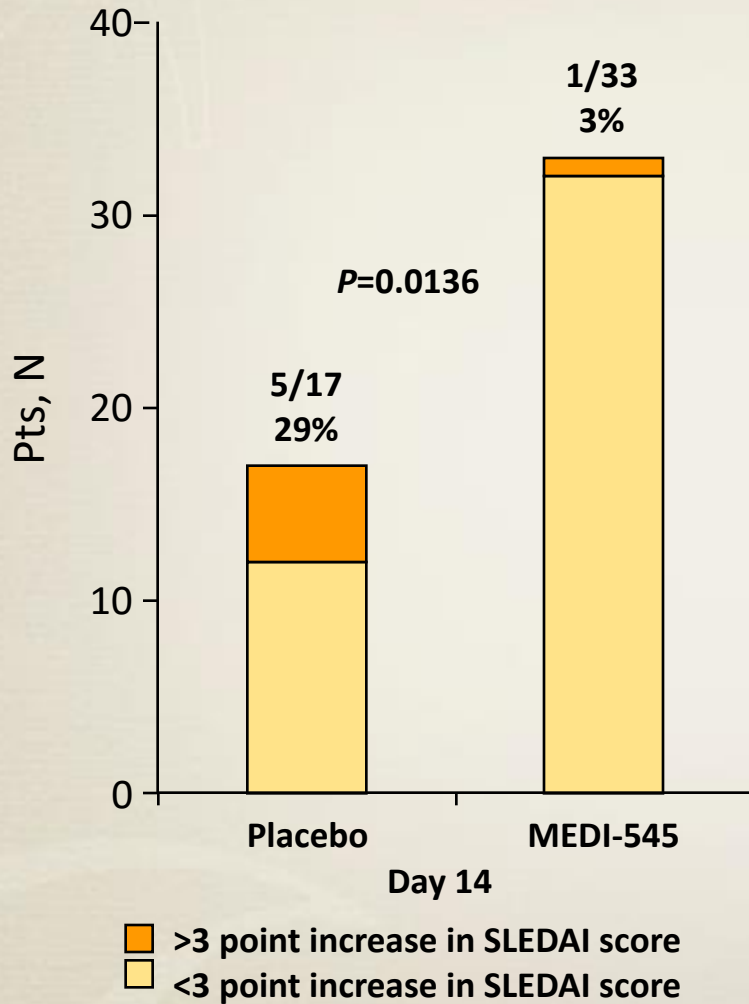
- Anti - interferon

Relevancia del IFN en lupus

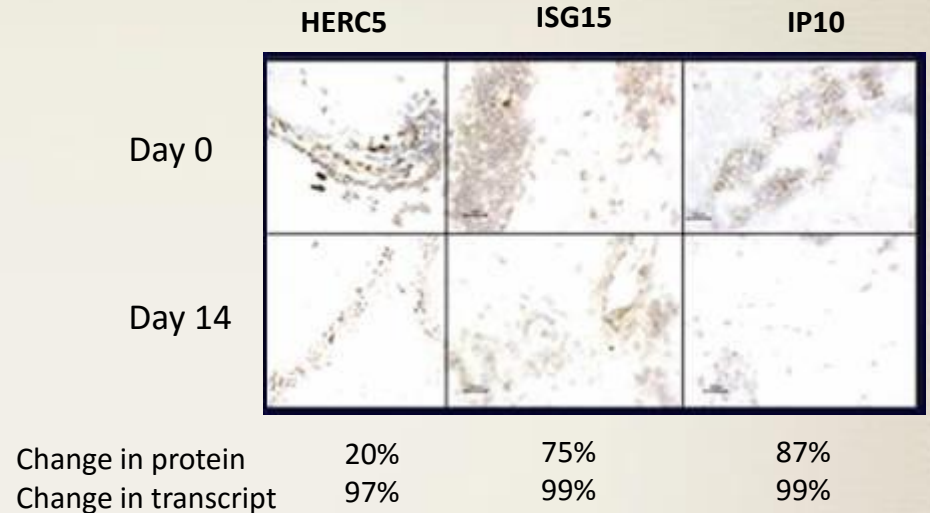
- Estudios modelos animales
- Estudios Genéticos
 - Identificación de varios polimorfismos en IRF5
 - Type I IFN genes estan hipometilados en LES
- Tratamiento con IFN α induce “lupus-like”

MEDI-545 Reduces Type I IFN Gene Signature, Type I IFN–Induced Proteins in Skin, and Improves Disease Activity (**Fase Ia**)

Improvement in disease activity



Type I IFN–induced proteins in skin

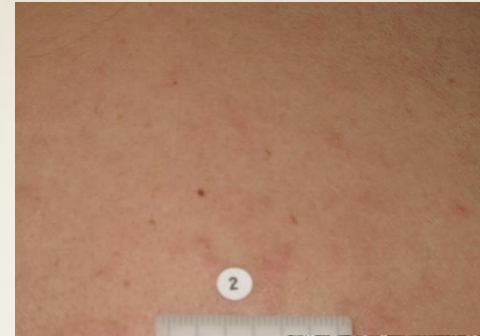


Skin, day 0–28



ENSAYO CLINICO FASE 2B DE BUSQUEDA DE DOSIS PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE SIFALIMUMAB EN ADULTOS CON LES (FASE II)

BASAL



4 WEEKS



12 WEEKS



4 WEEKS

FARMACOS anti - IFN

- **RONTALIZUMAB (RG 7415): Fase IIb** En 20 pacientes de LES de actividad moderada a grave
- **SIFALIMUMAB (MEDI-545): Fase I:** Tendencia a la mejoría de la actividad de la enfermedad, menor requerimiento inmunosupresor y brotes
Fase IIb: Eficacia y seguridad
- **ANIFROLUMAB (anti-IFNR)**
 - **Fase IIb:** Resultados significativos
 - **Fase III: TULIP I para NF y TULIP II sin LN**
- **Otras posibles vías de bloqueo IFN:** anti- TLR7/9
anti- DC

TOLERAGENOS

Terapia Biológica

en **LES** *IV. Tolerágenos*



TOLERAGENOS

- LJP 394 (abetimus) FASE III: Tetrapeptido de DNA para inducir tolerancia L-B

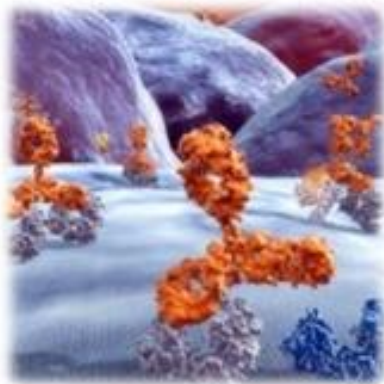
Finalizado por falta de eficacia en retrasar LN o brotes del LES

- **CELULAS DENDRITICAS FASE I. Inyección Intradérmica de CD autóloga. IL10, Treg y regulación de la producción de IFN y IL17**

TERAPIA BIOLÓGICA EN EL LUPUS

Terapia Biológica

en **LES** *V. Otros*



TERAPIA BIOLÓGICA EN EL LUPUS

ECULIZUMAB: Anti C5 como mecanismo antiinflamatorio

DIANAS INTRACELULARES: Bloqueo rutas señalización intracelular

Tofacitinib:

INHIBIDORES TLR

INHIBIDORES DE PROTEOSOMAS

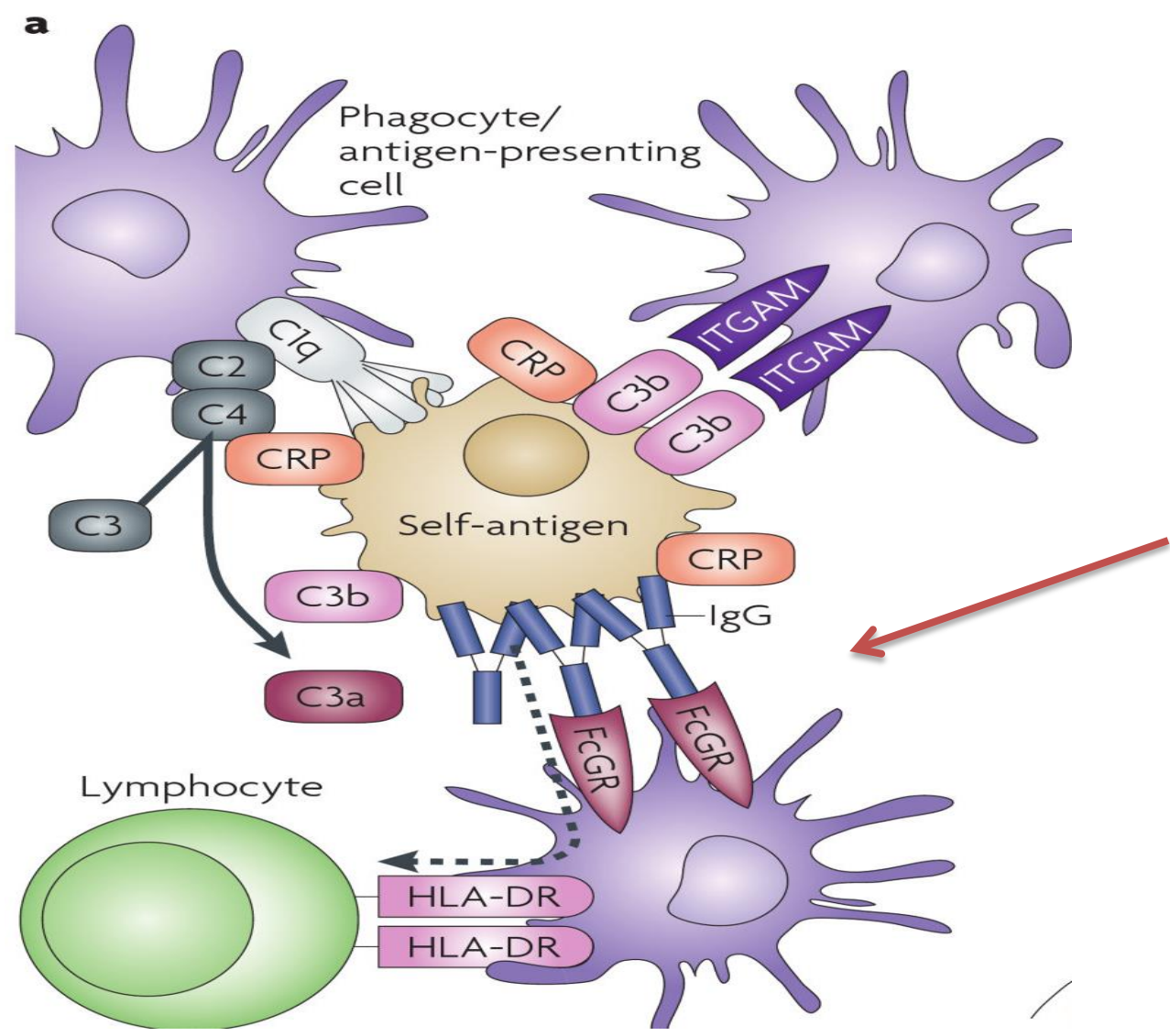
Bortezomid, Carfilozomid

INHIBIDORES DEL Fc GAMMA RECEPTOR

Soluble Fc gamma receptor IIb (SMILE-SM101)

SMILE SM101 (Receptor soluble FcγRIIB)

2 i 3 de juny de 2016



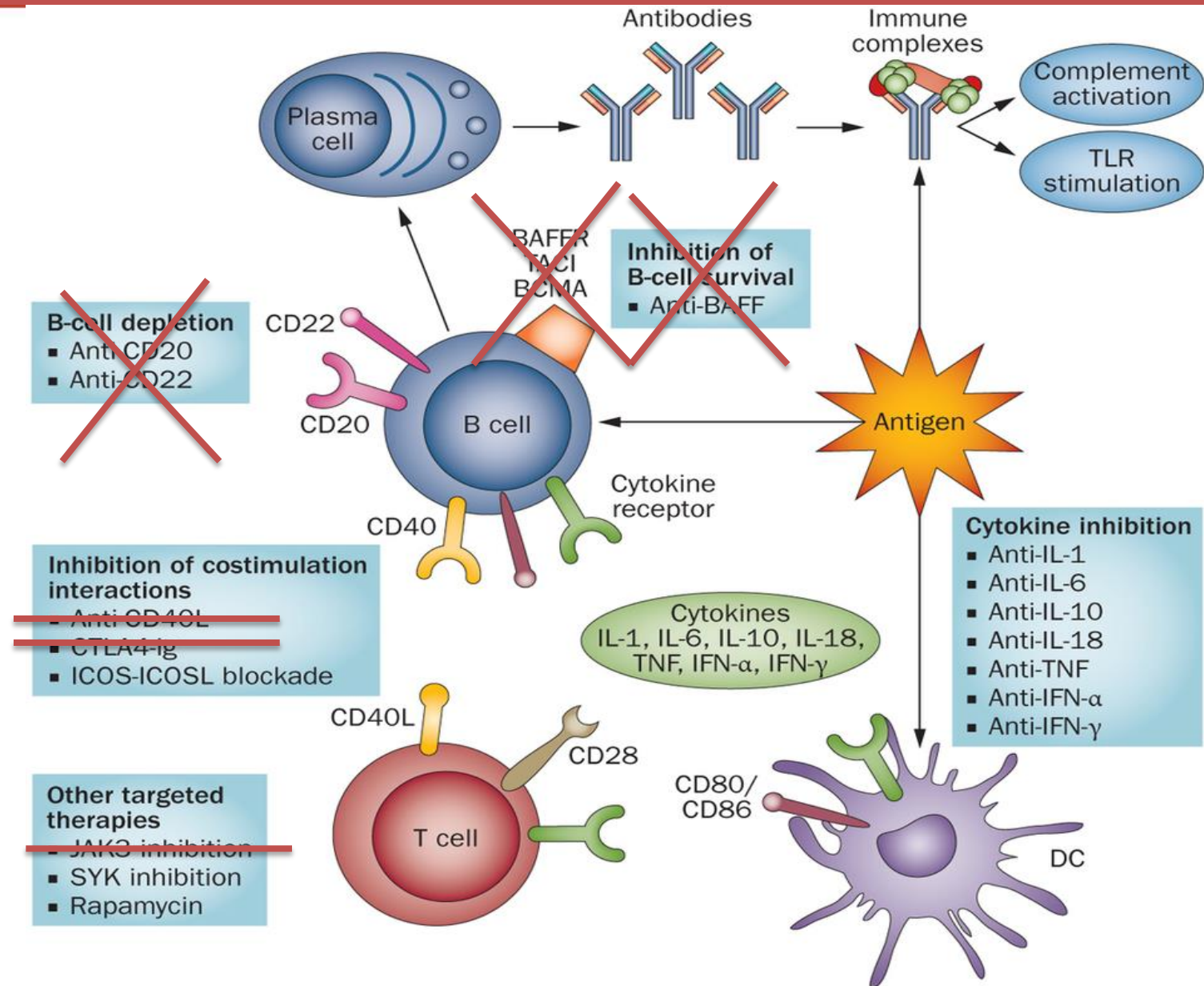
FcgR polymorphisms and susceptibility to SLE

FcgR	Polimorfismo	Raza	Efecto
FcgR2A	FcgRIIA- R131 /H131	African-American European	Low affinity. Acúmulo IgG2-C
FcgR2B	FcgRIIB- I232 /T232	Asians	Low Functioning (↓ B cell apoptosis)
FcgR3A	FcgRIIIA- F176 /V176	African-American European	Low affinity for IgG1 IgG3
FcgR3B	FcgRIIIB- NA2 /NA1	Asians	Low functioning (↓ circulating IC clearance)
	CNV		

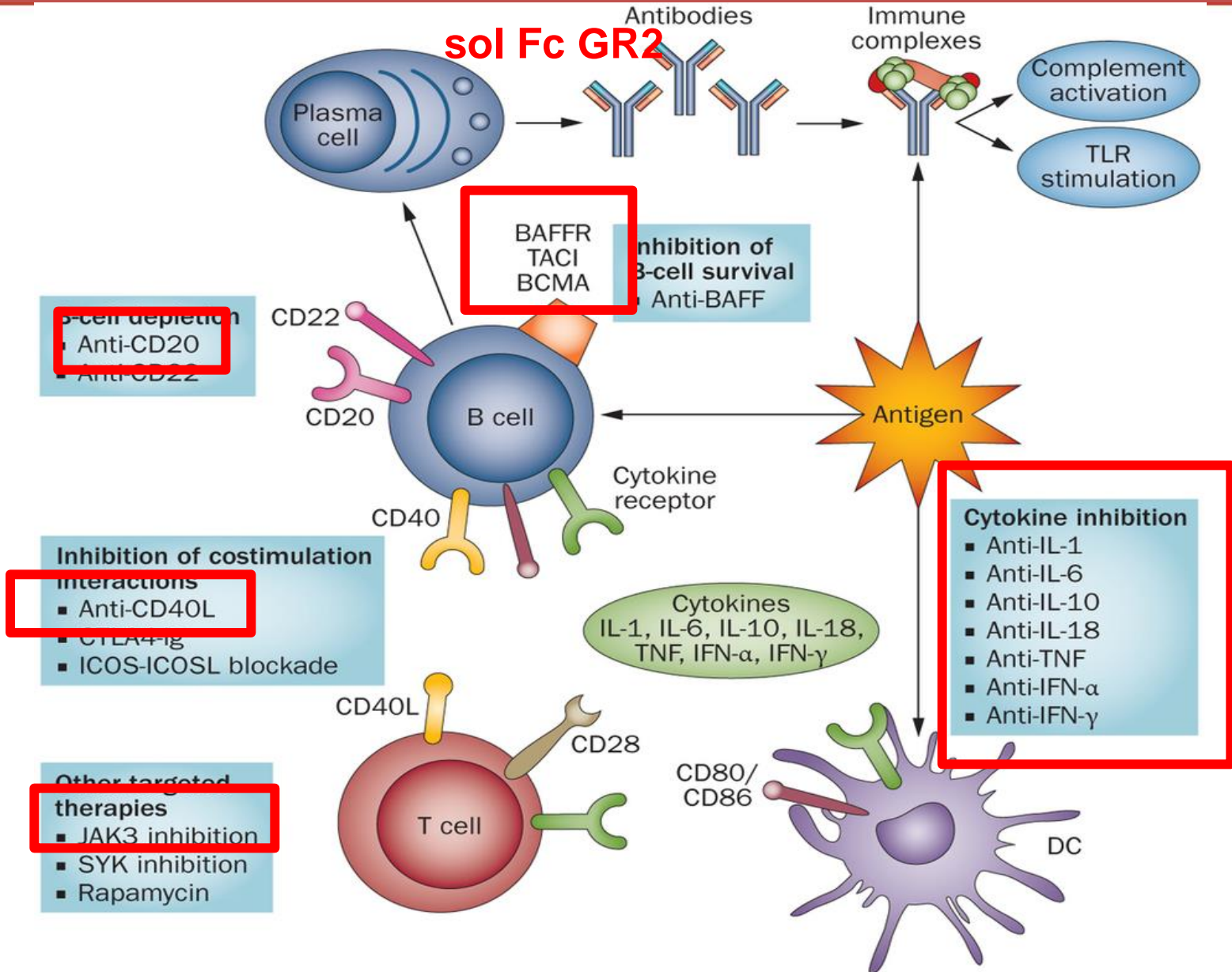
SMILE SM101(Receptor soluble FcgRIIB)

- ***SMILE SM101(Receptor soluble FcgRIIB)***
- Phase IIA:2:1 Randomizado, doble ciego, controlado con placebo multicentrico para investigar eficacia, seguridad y farmacocinetica de un receptor soluble humano recombinante
- Fcγ receptor IIb (SM101) para aplicación IV en el tratamiento del LES con o sin LN
- ***Resultados positivos de eficacia y seguridad presentados en la ACR de San Francisco 2015***

DIANAS TERAPEUTICAS EN EL LUPUS



DIANAS TERAPEUTICAS EN EL LUPUS



TERAPIA BIOLÓGICA EN EL LUPUS

POQUE FRACASAN TANTO LOS ENSAYOS CLINICOS ?

anti - IFNgamma

- FONTOLIZUMAB

Potente mediador de inflamación

Induce expresión de BlyS

FASE I: LES con NF y lupus discoide

NUEVOS ENSAYOS EN LES

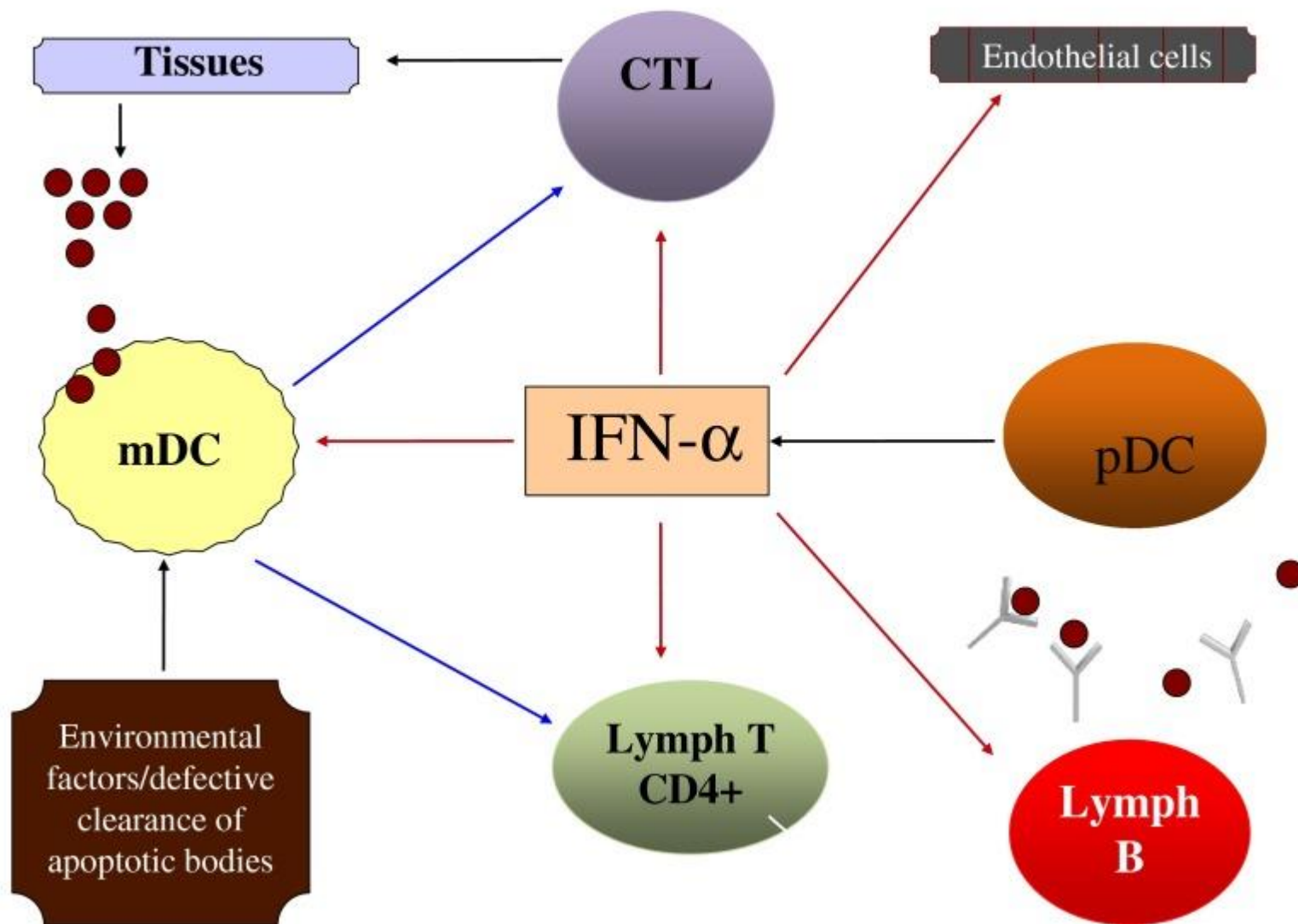
Molecula	Fase	Nombre	Lupus
Anti – IL-6R	II	ALX-0061	LES
Anti-IL.23)	II	STELARA	LES
Anti-CD20	II	Nobility	LES (NL)
Anti-IFN	II	Anifrolumab	LES(NL)
Anti-IFN	II	„	LES
Anti- BLyS	III		LES
Anti-BLyS/RTX	III		



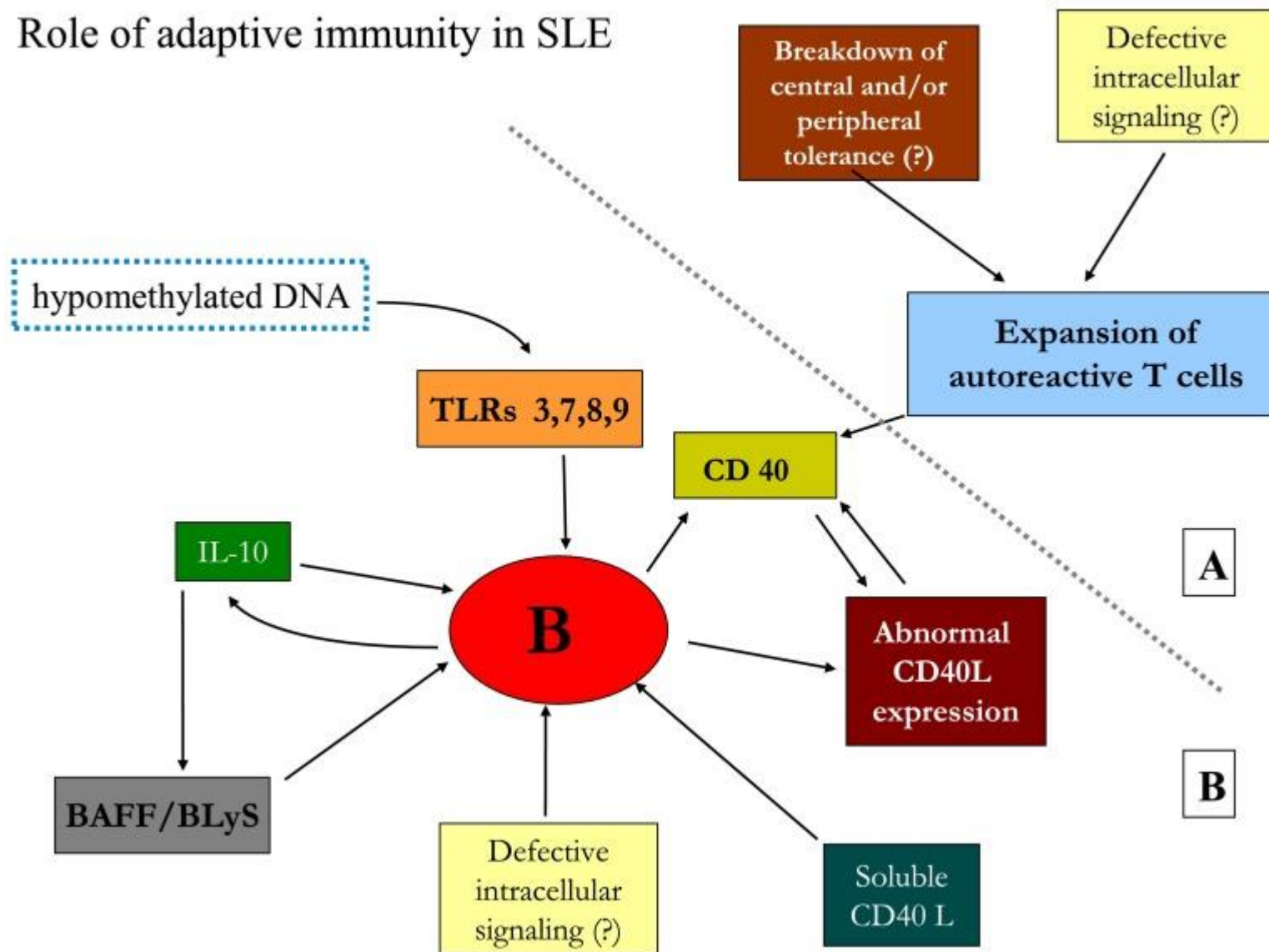
XVI Congrés de la Societat Catalano-Balear de Medicina Interna

2 i 3 de juny de 2016

Role of innate immunity in SLE



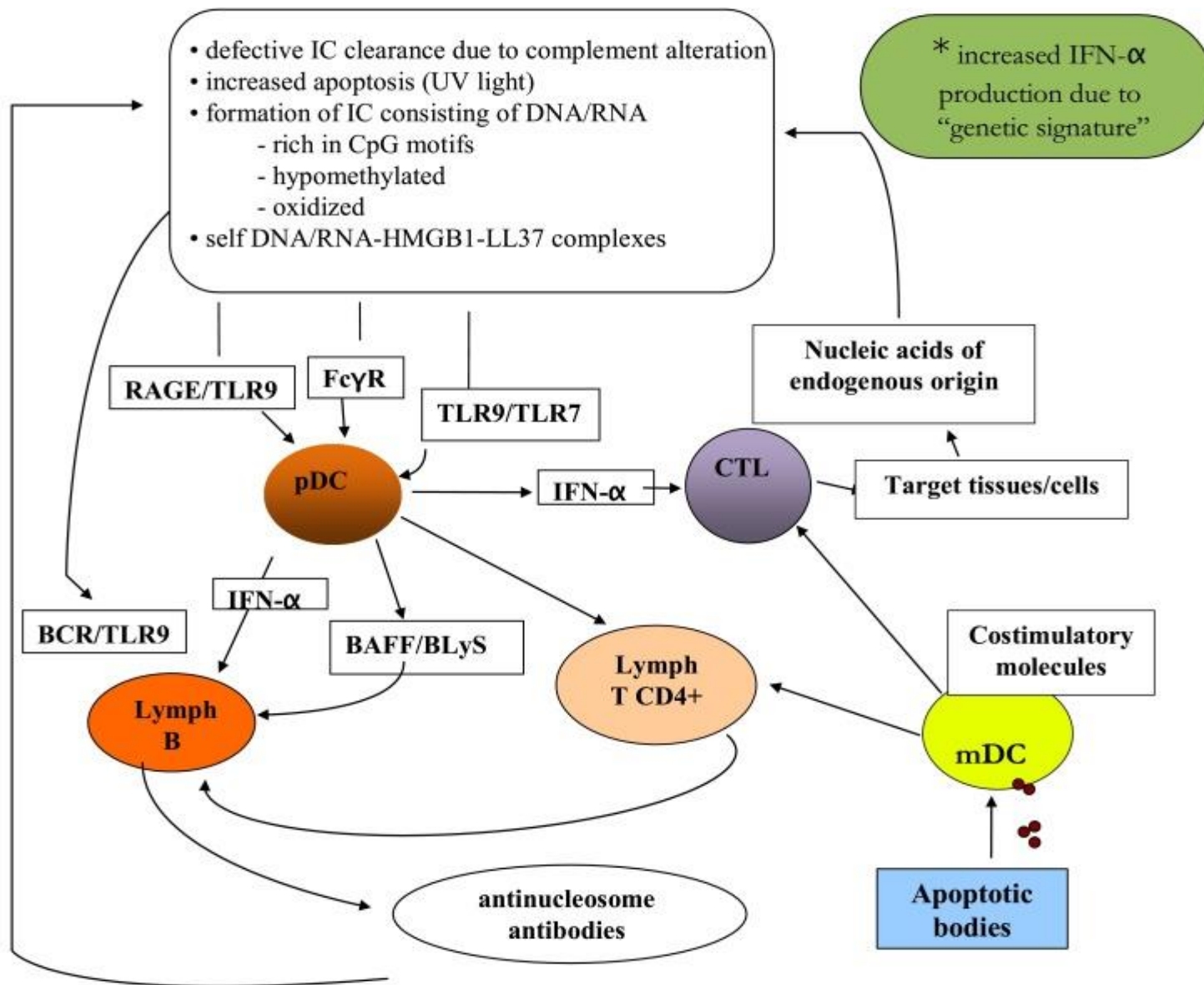
Role of adaptive immunity in SLE

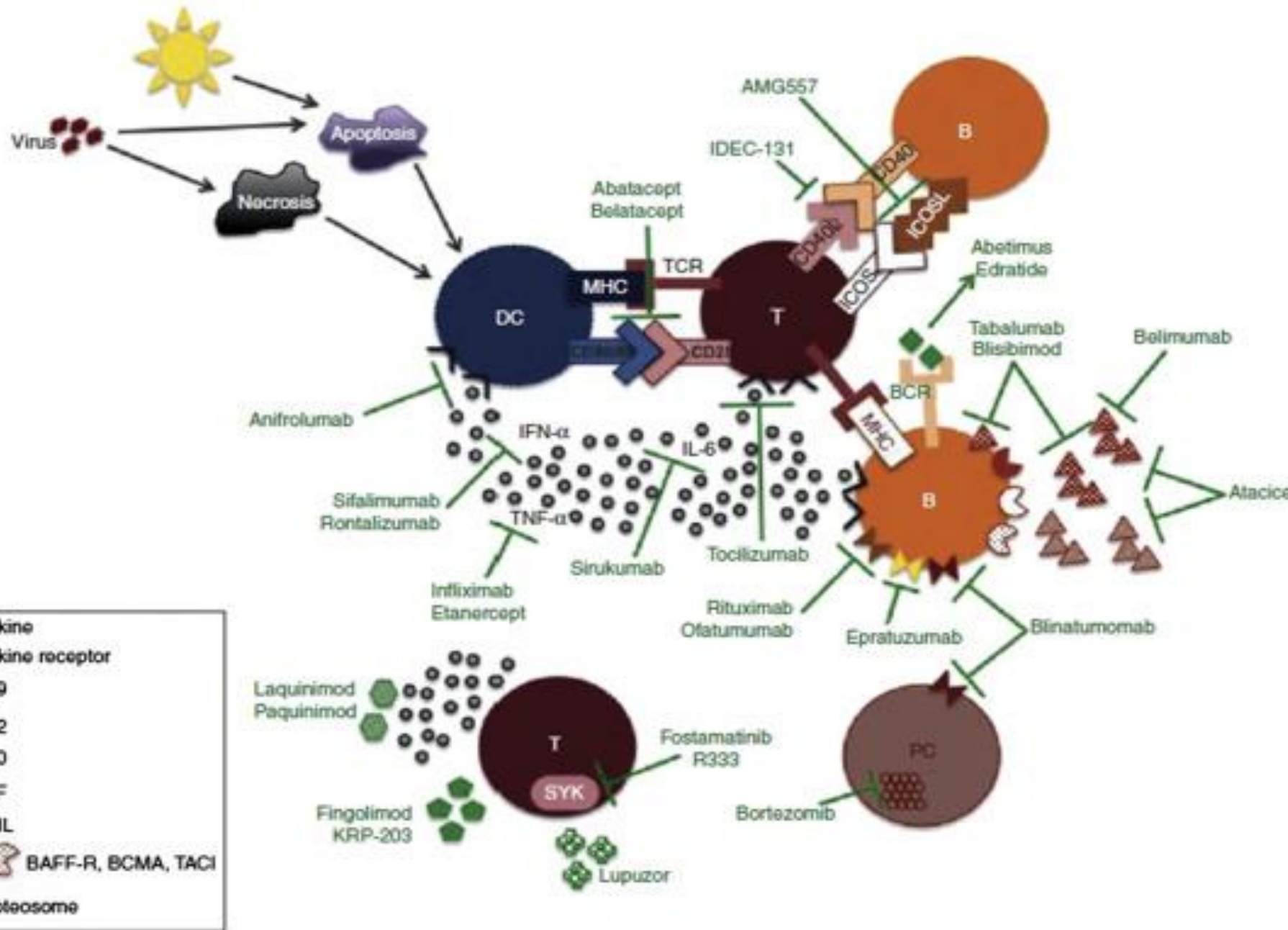


O
V
E
R
V
I
E
W

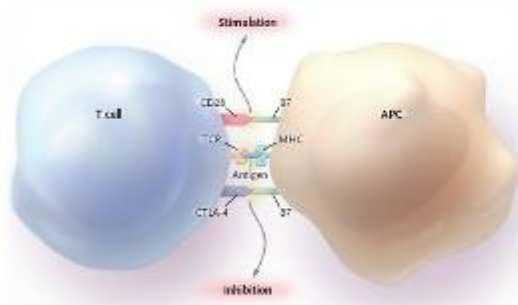
O
N

P
A
T
H
O
G
E
N
E
S
I
S





Terapia Biológica
en LES



*II. Coestimulación
de células T*

Bloqueo

CD28-B7-1/B7-2

CD40/CD40L



XVI Congrés de la Societat Catalano-Balear de Medicina Interna

2 i 3 de juny de 2016

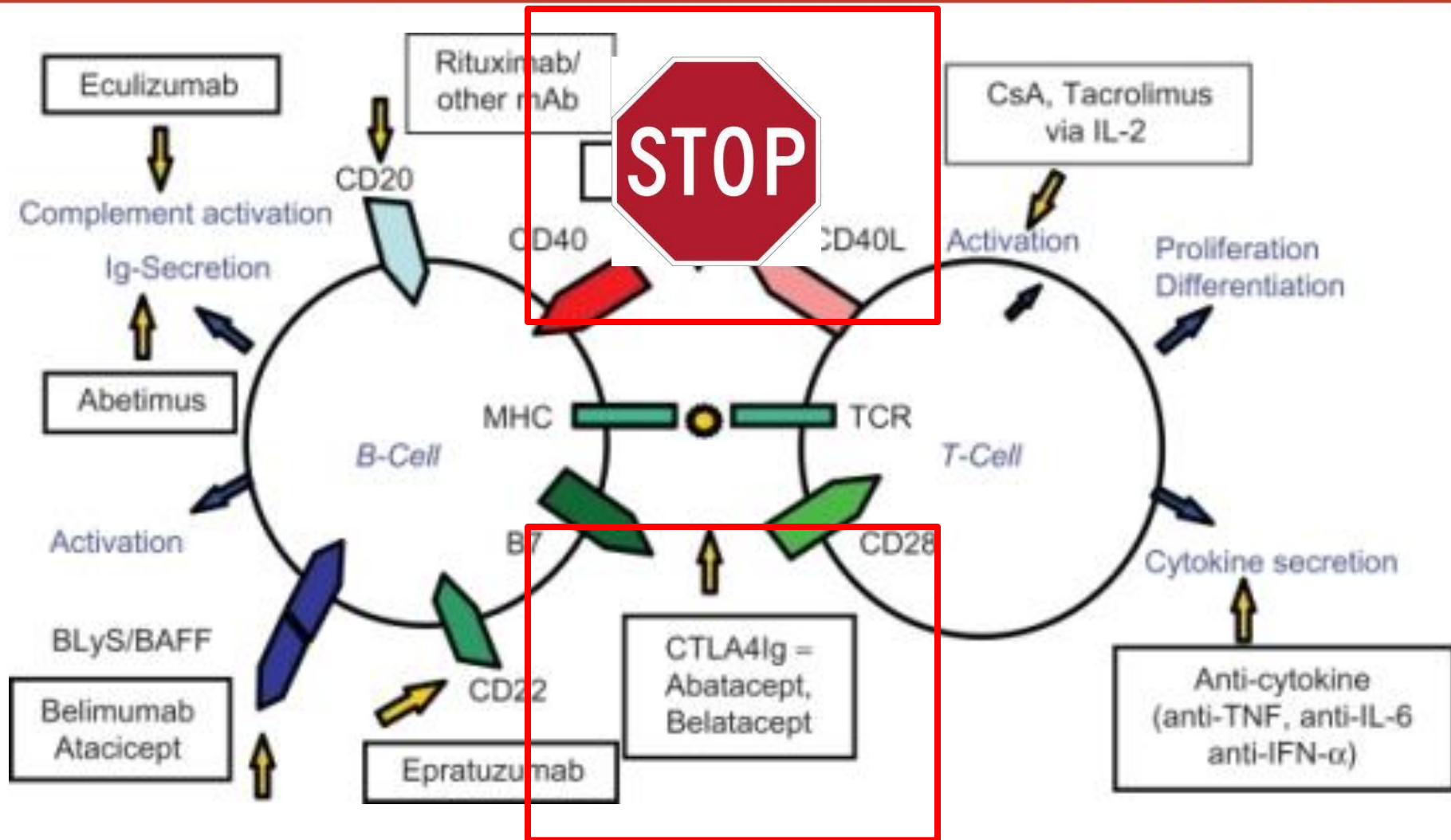
PROBLEMAS DEL TRATAMIENTO ACTUAL

- **NO RESPONDEN CLINICAMENTE O TIENEN EFECTOS SECUNDARIOS (20-30%)**
- **BROTE DE LA ENFERMEDAD (20-40%)**
- **PROGRESION A IRC (20 -30%)**
- **aFI RESISTENTES A LA IMMUNOSUPRESION**
- **REQUERIMIENTO ELEVADO DE CORTICOIDES**
- **ELEVADO DESARROLLO DE SECUELAS: IRC, HAP, JACCOUD, VALVULOPATIA, EPILEPSIA**



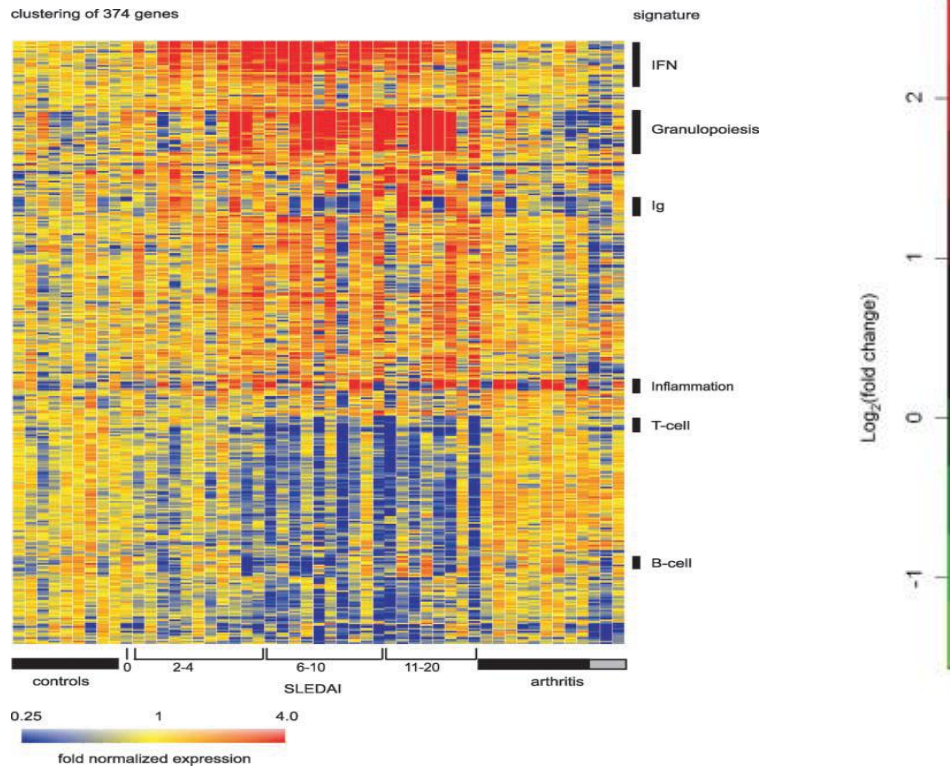
XVI Congrés de la Societat Catalano-Balear de Medicina Interna

2 i 3 de juny de 2016

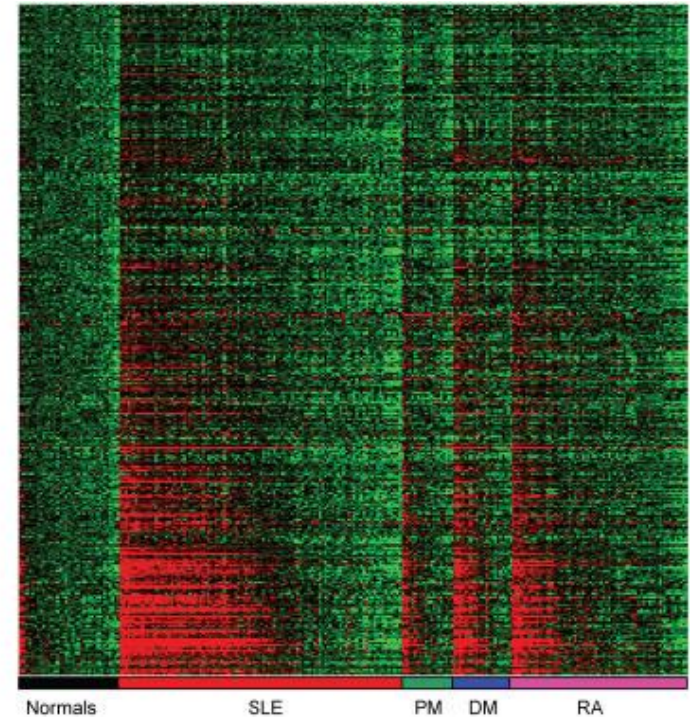


➤ Mayoría de pacientes tiene sobreexpresión de genes inducidos por el IFN (“IFN signature”)

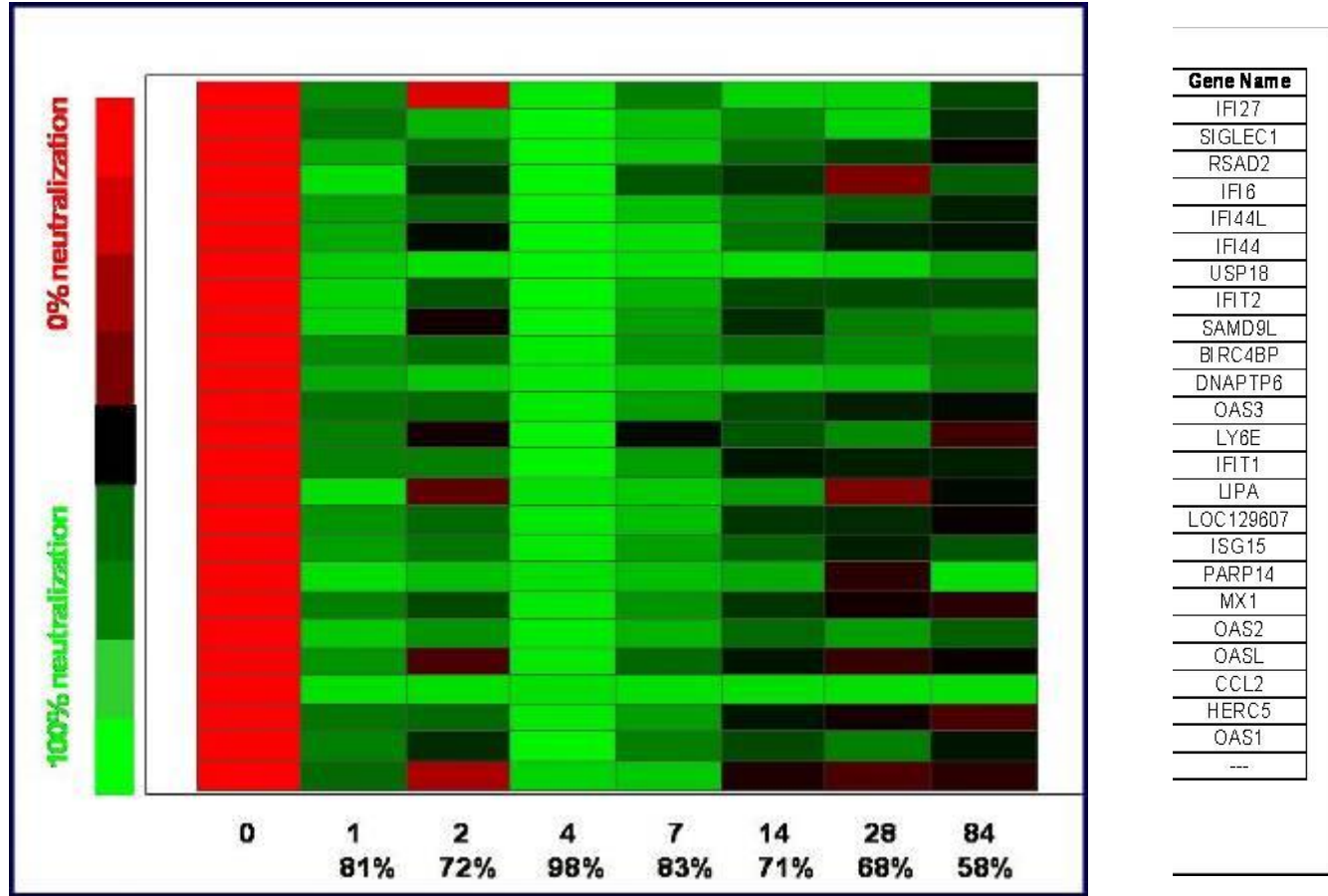
LUPUS PEDIATRICO



LUPUS ADULTOS

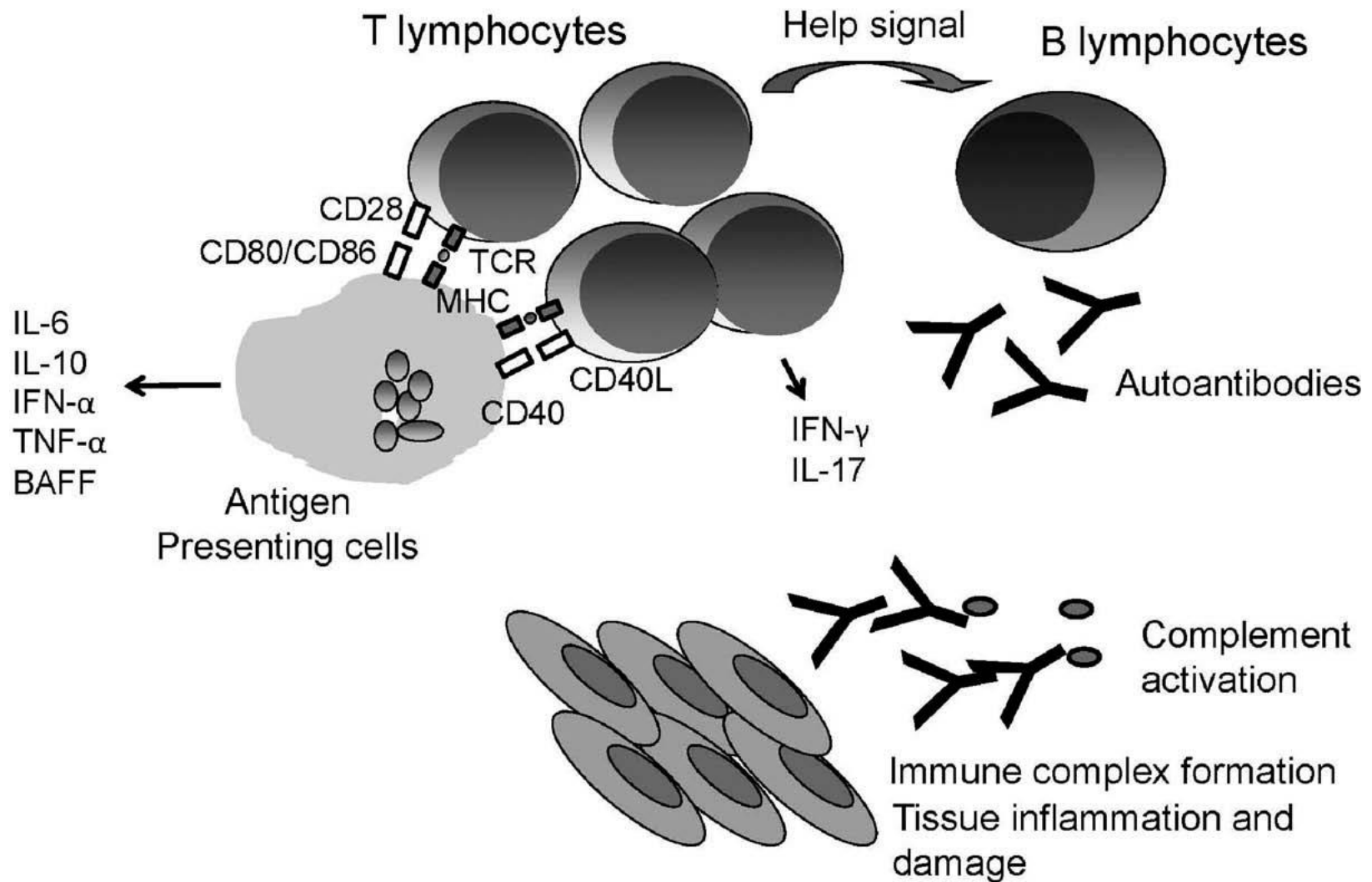


MEDI-545 Can Normalize Type I IFN Gene Signature in Blood: Heat Map of Gene Expression

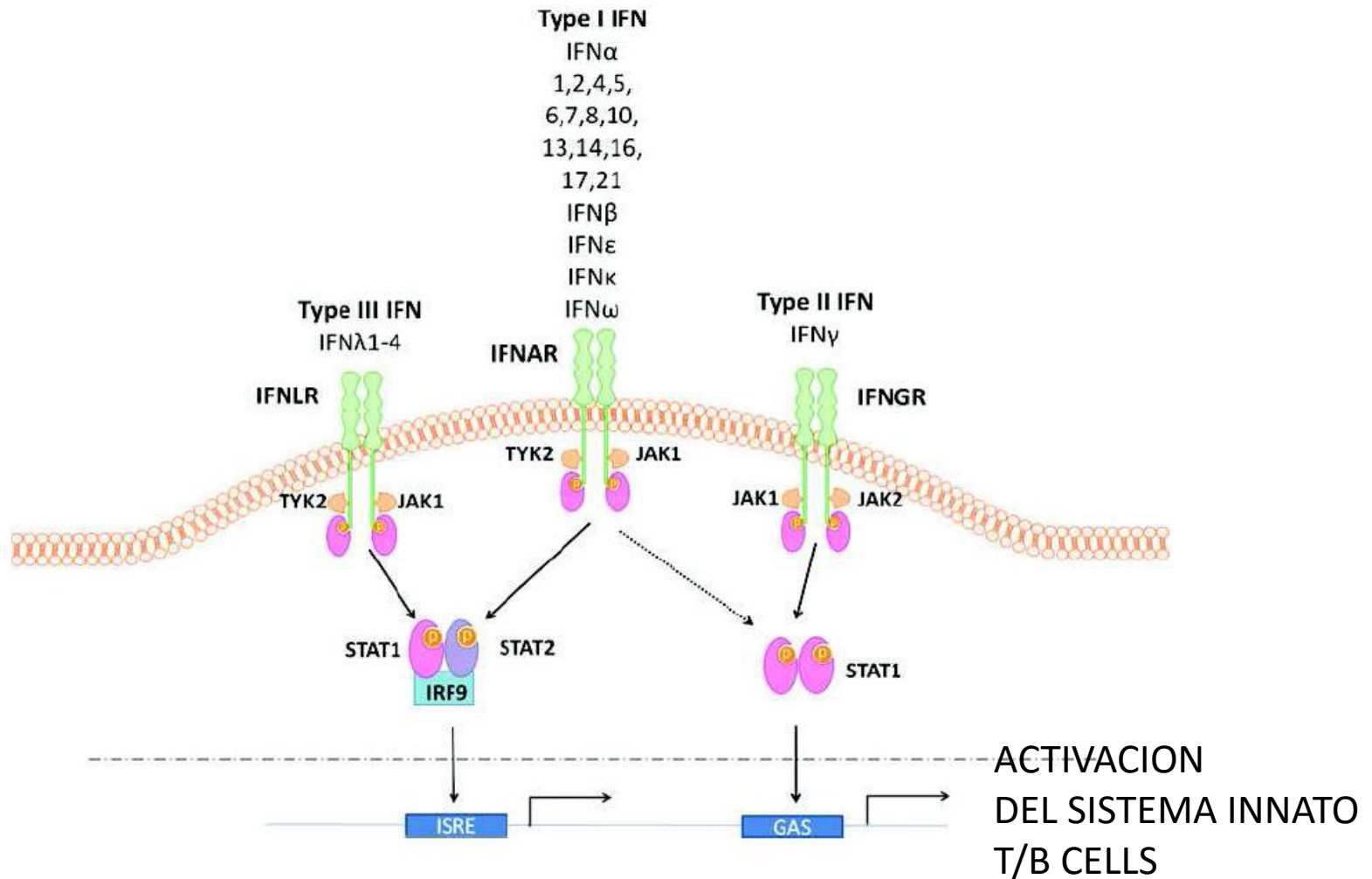


Calculation based on top 25 type I IFN-inducible genes upregulated in whole blood of one patient treated with 30 mg/kg MEDI-545 (day 0, 1, 4, 7, 14)

TERAPIA BIOLÓGICA EN EL LUPUS



LES y tipo IFN I



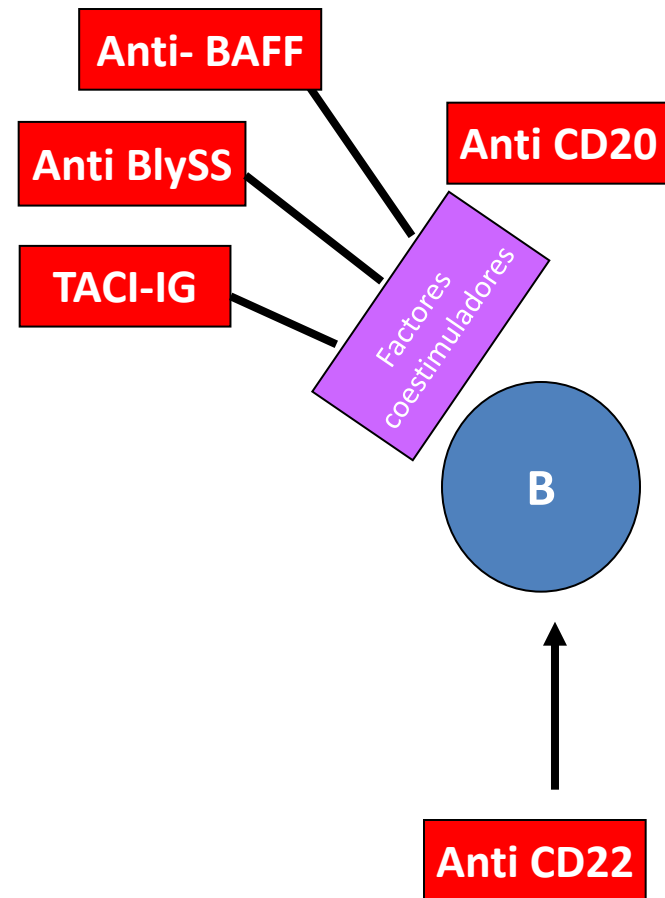


XVI Congrés de la Societat Catalano-Balear de Medicina Interna

2 i 3 de juny de 2016

Tratamientos contra las células B

- Anti-CD 20.
Rituximab
Ocrelizumab
Ofatumumab
Obinutuzumab
- Anti-CD 22
Epratuzumab
- **Anti Blyss**
Belimumab
- Anti –BAFF
Tabalumab
- TACI-IG
Atacicept



TERAPIA ANTI – CELULAS B (Linfocitos B)

- Disminuir la producción de autoanticuerpos
- Regulación de la presentación celular del Ag (PCA)
- Influencia sobre células T auto-reactivas
- Influencia en la producción de citocinas
- **Depleción linfocitaria**
 - Anticuerpos **monoclonales** contra moléculas de superficie del Linfocito B
 - Inhibición de **factores de supervivencia** L-B