

## EXTENDED REPORT

# Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial

C Antoni, G G Krueger, K de Vlam, C Birbara, A Beutler, C Guzzo, B Zhou, L T Dooley, A Kavanaugh, for the IMPACT 2 investigators



*Ann Rheum Dis* 2005;64:1150–1157. doi: 10.1136/ard.2004.032268

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:  
Dr A Kavanaugh, Center for Innovative Therapy, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, University of California at San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0943, USA; akavanaugh@ucsd.edu

Accepted 16 January 2005  
Published Online First  
27 January 2005

**Objectives:** To evaluate further in a phase III, double blind trial the efficacy of infliximab in patients with active psoriatic arthritis (PsA), as observed in the smaller IMPACT trial.

**Methods:** 200 patients with active PsA unresponsive to previous treatment were randomised to infusions of infliximab 5 mg/kg or placebo at weeks 0, 2, 6, 14, and 22. Patients with inadequate response entered early escape at week 16. The primary measure of clinical response was ACR20. Other measures included Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriasis Area and Severity Index (PASI), and dactylitis and enthesopathy assessments.

**Results:** At week 14, 58% of patients receiving infliximab and 11% of those receiving placebo achieved an ACR20 response and 77% of infliximab patients and 27% of placebo patients achieved PsARC (both  $p < 0.001$ ). Among the 85% of patients with at least 3% body surface area psoriasis involvement at baseline, 53/83 (64%) patients receiving infliximab had at least 75% improvement in PASI compared with 2/87 (2%) patients receiving placebo at week 14 ( $p < 0.001$ ). These therapeutic effects were maintained through the last evaluation (week 24). Fewer infliximab patients than placebo patients had dactylitis at week 14 (18% v 30%;  $p = 0.025$ ) and week 24 (12% v 34%;  $p < 0.001$ ). Fewer infliximab patients (22%) than placebo patients (34%) had active enthesopathy at week 14 ( $p = 0.016$ ); corresponding figures at week 24 were 20% and 37% ( $p = 0.002$ ). Infliximab was generally well tolerated, with a similar incidence of adverse events in each group.

**Conclusions:** Infliximab 5 mg/kg through 24 weeks significantly improved active PsA, including dactylitis and enthesopathy, and associated psoriasis.

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic and inflammatory arthritis that occurs in association with skin psoriasis. The prevalence of psoriasis in the general population is about 1–3%,<sup>1,2</sup> and about 6–42% of patients with psoriasis develop PsA.<sup>3,4</sup> In the United States, an estimated 4.5 million adults have psoriasis and about 1 million have PsA.<sup>5</sup> Interactions between T cells and monocytes/macrophages, the primary source of proinflammatory cytokines, including tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), have an important role in the pathogenesis of PsA. Increased levels of TNF $\alpha$  have been detected in joint fluid and in psoriatic skin lesions in patients with PsA.<sup>6,7</sup> The effects of TNF $\alpha$  inhibition in psoriasis and PsA have been studied extensively with etanercept, a soluble TNF receptor antagonist,<sup>8,9</sup> and infliximab, an anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody.<sup>10–17</sup>

In patients with PsA, data from several published studies suggest that infliximab provides fast and dramatic improvement in both arthritis and psoriasis. Results of these studies indicate that infliximab, with or without concomitant disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), may be an appropriate treatment for arthritis and skin lesions in patients with PsA.<sup>10–15</sup> Data from the first double blind trial of infliximab in PsA (IMPACT), in which 104 patients were studied over 1 year, confirmed the efficacy of infliximab in PsA.<sup>16</sup>

This study, IMPACT 2, was undertaken to examine the efficacy and safety of infliximab in a larger patient group with active PsA and associated psoriasis. In addition to assessing the improvement in arthritis and psoriasis, IMPACT 2 evaluated the efficacy of infliximab in the treatment of two characteristic features of PsA, dactylitis and enthesopathy, as well as the effect of treatment on the quality of life in patients with this disabling condition.

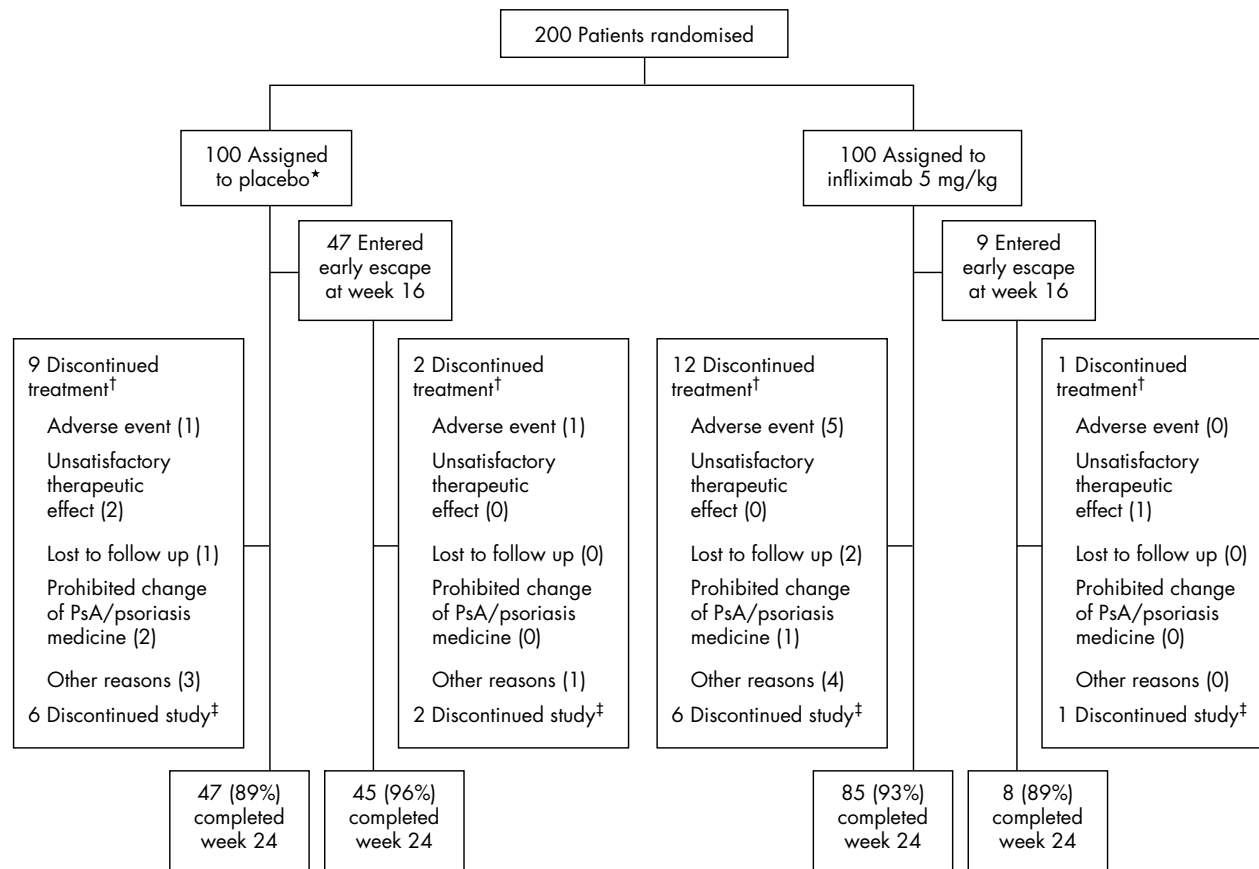
## METHODS

### Eligibility

Two hundred adult patients with active PsA diagnosed at least 6 months before the first infusion of study drug were enrolled in this study. Active articular disease was defined as five or more swollen joints and five or more tender joints and either C reactive protein (CRP) levels of at least 15 mg/l and/or morning stiffness lasting 45 minutes or longer. Patients were required to have had an inadequate response to current or previous DMARDs or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In addition, patients had to have active plaque psoriasis with at least one qualifying target lesion at least 2 cm in diameter. Patients also were required to have a negative test for rheumatoid factor in their serum.

Patients were excluded from this study if they had evidence of latent or active tuberculosis (that is, they had to have clear chest x ray findings and a negative purified protein derivative skin test); had chronic or clinically significant infection, malignancy, or congestive heart failure; or if they had used TNF $\alpha$  inhibitors previously. Concomitant methotrexate (MTX) treatment (up to 25 mg/week) was allowed at least 3 months before the first infusion and was maintained at a stable dose for at least 4 weeks before the

**Abbreviations:** ACR, American College of Rheumatology; AEs, adverse events; ALT, alanine aminotransferase; ANA, antinuclear antibody; AST, aspartate aminotransferase; BSA, body surface area; CRP, C reactive protein; DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs; dsDNA, double stranded DNA; HAQ, Health Assessment Questionnaire; MTX, methotrexate; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis; PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria; RA, rheumatoid arthritis; SF-36, Short Form-36; TNF $\alpha$ , tumour necrosis factor  $\alpha$ , VAS, visual analogue scale



**Figure 1** Summary of patient disposition, including the number of patients who were randomised to each treatment, entered early escape, discontinued treatment, and/or completed the study, in a controlled trial of infliximab and placebo in patients with PsA. \*Three patients in the placebo group received infliximab at the first infusion in error and were not included in the safety analysis in the placebo group; †patients who discontinued treatment remained in the study and returned for evaluations; ‡all patients who discontinued the study are counted in the total patients who discontinued treatment.

first infusion. Oral corticosteroid use was permitted at a stable dose equivalent to no more than 10 mg prednisone a day. The use of DMARDs (other than MTX) or intra-articular corticosteroids was prohibited within 4 weeks before the first infusion, and DMARD use other than MTX was not allowed during the trial. Concurrent use of topical or systemic drugs/treatments for psoriasis was not permitted during the study, with the exception of low potency topical corticosteroids on the face or groin.

**Study design**

This study was conducted at 36 centres: 19 in the US, 9 in Europe, and 8 in Canada. The first patient was enrolled on 20 December 2002, and the last patient completed the week 24 visit on 22 January 2004. Institutional Review Boards at the participating sites approved the study, and written informed consent was obtained from all patients before any protocol-specific procedures were performed.

This was a phase III, double blind, placebo controlled, randomised, parallel group study, in which patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive infusions of either placebo or infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6 followed by maintenance dosing at weeks 14 and 22. Randomisation was stratified by investigational site and baseline MTX use and was performed using a dynamic patient allocation algorithm. To offer active treatment to patients randomised to placebo, any patient with <10% improvement from baseline in both swollen and tender joint counts entered early escape and received infliximab 5 mg/kg at weeks 16, 18,

and 22. To maintain the blinding, patients randomised to infliximab who had <10% improvement received additional placebo infusions at weeks 16 and 18. Patients were assigned to this early escape using a blinded procedure that was part of an interactive patient allocation algorithm so that the option for early escape was not at the discretion of the patient or the physician.

**Study agent**

The study drug was prepared by an unblinded research pharmacist. Infliximab (Remicade; Centocor, Malvern, PA) was supplied in single-use 20 ml vials containing 100 mg of the lyophilised powder. Placebo was identically formulated except that it did not contain infliximab. Study drug infusion was started within 3 hours of reconstitution. The infusion solution was administered by blinded investigators over 2 hours.

**Study procedures and evaluations**

The primary efficacy assessment included components of the American College of Rheumatology (ACR) core set, which was developed originally for rheumatoid arthritis.<sup>18</sup> These components were assessed at weeks 2, 6, 14, and 24. Additional efficacy response evaluations, which were assessed at most visits from screening through week 24, included Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)<sup>19</sup> and duration of morning stiffness (minutes) during the previous week. In addition, the following were assessed at weeks 0, 14, and 24: the presence of dactylitis in the hands and feet; the

**Table 1** Baseline characteristics of the patients\*

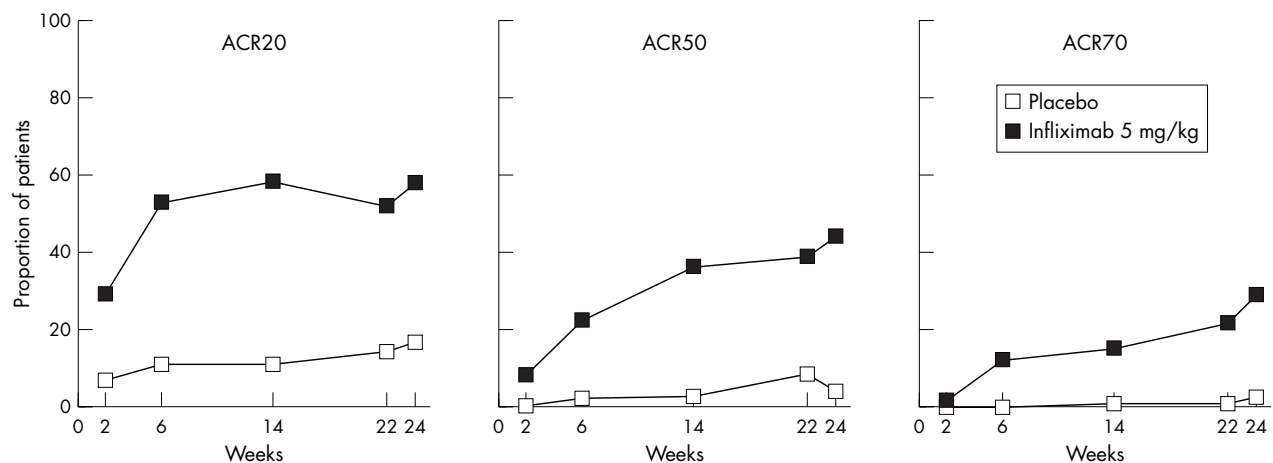
	Placebo	Infliximab 5 mg/kg
Patients randomised (n)	100	100
Female sex (%)	49	29
Age (years)	46.5 (11.3)	47.1 (12.8)
PsA subtype (%)		
Arthritis involving distal interphalangeal joints	23	26
Arthritis mutilans	2	1
Asymmetric peripheral arthritis	22	18
Polyarticular arthritis	47	53
Spondylitis with peripheral arthritis	6	2
PsA duration (years)	7.5 (7.8)	8.4 (7.2)
ACR component		
Number of swollen joints (0–66)	14.4 (8.9)	13.9 (7.9)
Number of tender joints (0–68)	25.1 (13.3)	24.6 (14.1)
CRP (mg/l)	23 (34)	19 (21)
Physician's global assessment of disease activity (VAS; 0–10 cm)	5.9 (1.7)	5.5 (1.8)
Patient's global assessment of disease activity (VAS; 0–10 cm)	5.9 (2.2)	5.4 (2.1)
Patient's assessment of pain (VAS; 0–10 cm)	5.9 (2.3)	5.6 (2.1)
HAQ disability index (0–3)	1.1 (0.6)	1.1 (0.6)
Duration of morning stiffness (0–1440 min)	183.4 (308.8)	216.0 (376.0)
Patients with 1 or more dactylitis digits (%)	41	40
Patients with enthesopathy (%)	35	42
Psoriasis evaluation		
Patients with $\geq 3\%$ BSA affected with psoriasis (%)	87	83
PASI score (0–72)	10.2 (9.0)	11.4 (12.7)
Target lesion score (0–12)	6.2 (1.9)	5.9 (2.2)
SF-36 score		
Physical component (0–100)	31.0 (9.0)	33.0 (9.4)
Mental component (0–100)	47.0 (11.9)	45.5 (11.9)
Baseline drug		
Patients taking MTX (%)	45	47
Patients taking oral corticosteroids (%)	10	15
Patients taking NSAIDs (%)	73	71

\*Results are shown as mean (SD) unless otherwise stated.

presence/absence of enthesopathy in the feet; and the Short Form-36 (SF-36) questionnaire.

The definition of severity of psoriasis at baseline was based on the body surface area (BSA) affected: mild (<5% BSA), moderate (5% to <10% BSA), and severe ( $\geq 10\%$  BSA). In patients with at least 3% BSA psoriasis involvement at baseline, psoriasis activity was assessed using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) at baseline and weeks 2, 6,

14, and 24. PASI is a composite score, ranging from 0 to 72, used for assessing and grading the severity of psoriatic lesions and their response to treatment. PASI includes assessments of the extent of skin involvement, erythema, plaque thickness, and the degree of scaling.<sup>20</sup> In addition, the target lesion score (erythema, plaque induration, and scaling rated on a scale of 0–4 each) was assessed at weeks 0, 14, and 24 in all patients, irrespective of baseline PASI scores.



**Figure 2** Time pattern of arthritis response, as measured by various degrees of American College of Rheumatology (ACR) response in patients with PsA treated with infliximab or placebo.

**Table 2** Clinical responses at weeks 14 and 24\*

	Week 14			Week 24		
	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	p Value	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	p Value
Patients randomised (n)	100	100		100	100	
ACR criteria						
20% Improvement (%)†	11	58	<0.001	16	54	<0.001
50% Improvement (%)†	3	36	<0.001	4	41	<0.001
70% Improvement (%)†	1	15	<0.001	2	27	<0.001
Achieving PsARC (%)	27	77	<0.001	32	70	<0.001
Percentage improvement†						
Number of swollen joints	-3.5 (68.9)	41.5 (81.1)	<0.001	23.5 (39.8)	58.0 (45.3)	<0.001
Number of tender joints	-13.0 (78.7)	47.4 (46.6)	<0.001	14.9 (36.5)	54.1 (45.2)	<0.001
CRP	-5.7 (64.0)	33.8 (66.6)	<0.001	-7.0 (55.0)	34.7 (67.5)	<0.001
Physician's global assessment of disease activity (VAS)	12.5 (45.7)	51.7 (60.5)	<0.001	18.0 (55.9)	57.3 (46.8)	<0.001
Patient's global assessment of disease activity (VAS)	1.3 (65.0)	39.7 (65.7)	<0.001	7.2 (45.4)	35.1 (74.4)	<0.001
Patient's assessment of pain (VAS)	-11.8 (109.8)	39.6 (56.1)	<0.001	-10.0 (114.2)	37.4 (54.2)	<0.001
HAQ disability index	-18.4 (90.5)	48.6 (43.3)	<0.001	-19.4 (102.8)	46.0 (42.5)	<0.001
Duration of morning stiffness	-121.6 (694.7)	42.2 (101.6)	<0.001	-152.0 (882.6)	43.1 (103.9)	<0.001
Patients with ≥1 dactylitis digits (%)	30	18	0.025	34	12	<0.001
Patients with enthesopathy (%)	34	22	0.016	37	20	0.002
PASI response						
Patients with ≥3% BSA affected with psoriasis (baseline)	87	83		87	83	
≥50% Improvement (%)†	9	82	<0.001	8	75	<0.001
≥75% Improvement (%)†	2	64	<0.001	1	60	<0.001
≥90% Improvement (%)†	0	41	<0.001	0	39	<0.001
Percentage improvement in target lesion score†	-0.3 (37.4)	65.6 (35.9)	<0.001	-1.0 (40.1)	64.2 (43.9)	<0.001
Change in SF-36†						
Physical component	1.1 (8.4)	9.1 (9.3)	<0.001	1.3 (8.2)	7.7 (9.8)	0.001
Mental component	-1.2 (9.3)	3.8 (11.1)	<0.001	0.4 (11.6)	3.9 (11.9)	0.047

\*Values are shown as mean (SD) unless otherwise stated; †change or improvement from baseline.

### Safety evaluations

Safety evaluations, including the monitoring of adverse events (AEs) and routine laboratory tests of haematology and chemistry measures, were performed at every visit through week 24. Blood samples were obtained to determine the presence of antibodies to infliximab using previously described enzyme immunoassay methods<sup>21</sup> before infusion at baseline and at week 22. Additionally, blood samples were obtained to determine antinuclear antibodies (ANAs; titre of 1/160 or more was considered positive) using the indirect fluorescent antibody test on Hep-2 cells before infusion at baseline and week 24. Among the samples positive for ANAs, the number that were positive for antibodies to double stranded DNA (anti-dsDNA) are reported.<sup>22, 23</sup>

### Statistical methods

The primary end point was the achievement of at least 20% improvement according to ACR criteria (ACR20) at week 14. The sample size of 200 patients was chosen to ensure an adequate safety evaluation. This sample size also ensured that there was 90% power to detect a significant difference in the proportion of ACR20 responders between the two treatment groups using a  $\chi^2$  test at a significance level of 0.05, assuming 20% and 42% of patients in the placebo and infliximab treatment groups, respectively, achieved an ACR20 response. To confirm these power calculations, results of the  $\chi^2$  test were simulated using the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline MTX use; the power ranged from 0.9 to 0.99 for all simulated cases.

The Cochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$  test stratified by baseline MTX use was used to analyse the primary end point and other secondary end points with categorical data. Continuous

data were compared with a two sided F test using an analysis of variance method with baseline MTX use as a factor on the van der Waerden normal scores.<sup>24</sup>

Subjects with missing ACR20 and PsARC data at weeks 14 and 24 were considered non-responders in these analyses, and data for subjects with missing PASI75 at these times were imputed with last observation carried forward. At week 24, early escape subjects were treated as non-responders for ACR20, ACR50, ACR70, and PsARC; the last observation before early escape at week 16 was carried forward for other assessments.

The primary efficacy and selected secondary efficacy analyses were based on the treatment to which patients were randomised (intention to treat), while safety (AEs and postbaseline laboratory abnormalities) analyses were based on the actual treatment received and included patients who received at least one study infusion. Safety is reported through week 24 for the combined infliximab group, which included all patients randomised to infliximab as well as all patients randomised to placebo who entered early escape at week 16 or received infliximab in error.

## RESULTS

### Patient disposition and baseline characteristics

Of the 320 patients who were screened for eligibility, 200 were enrolled; of these, 185 (93%) completed the study at week 24 (fig 1). Figure 1 presents the specific reasons for discontinuation.

The demographic and baseline disease characteristics of the placebo and infliximab groups were generally well balanced (table 1). As shown by the baseline levels for the ACR components, patients enrolled in this trial had active

disease. A substantial proportion of the patients had dactylitis or enthesopathy, or both. Most patients (170/200 (85%)) had at least 3% BSA psoriasis involvement. When the baseline BSA was considered, the vast majority (>70%) had moderate or severe psoriasis. Patients' baseline SF-36 physical and mental component summary scores indicated reduced quality of life in the enrolled patients compared with the general American population,<sup>25</sup> and their Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores indicated impaired physical function. Similar proportions of patients were receiving MTX at baseline (45% and 47% in the placebo and infliximab groups, respectively) at a mean dose of 15 mg/week in the placebo group and 16 mg/week in the infliximab group.

## Efficacy

### Arthritis response

Figure 2 shows that the ACR response to infliximab treatment was evident as early as week 2 and responses were maintained throughout the study. Significantly ( $p < 0.001$ ) higher proportions of patients treated with infliximab achieved an ACR20 response at week 14 (58%) and week 24 (54%) than did patients treated with placebo (11% and 16% at weeks 14 and 24, respectively). At week 14, 36% of patients treated with infliximab achieved an ACR50 response and 15% achieved an ACR70 response, compared with 3% and 1%, respectively, of patients treated with placebo ( $p < 0.001$ ; fig 2). ACR50 and ACR70 responses increased from week 14 to week 24, at which time 41% of patients treated with infliximab achieved an ACR50 response and 27% achieved an ACR70 response, compared with 4% and 2%, respectively, of patients treated with placebo ( $p < 0.001$ ; table 2).

Twenty eight of 47 (60%) patients receiving MTX at baseline (MTX users) and 30/53 (57%) patients not receiving MTX (MTX non-users) achieved an ACR20 response at week 14. Fewer MTX users than MTX non-users achieved an ACR50 response (28% *v* 43%) and ACR70 response (9% *v* 21%) at week 14. Results at week 24 were similar between MTX users and non-users for ACR20 response (57% *v* 51%), ACR50 response (43% *v* 40%), and ACR70 response (21% *v* 32%). The generally lower ACR50 and ACR70 responses among MTX users are probably related to the small number of patients included in these analyses and should be interpreted with caution. In general, the concomitant use of MTX did not appear to affect efficacy among patients in the infliximab group. As with the overall study group, the differences in ACR response between the infliximab and

placebo groups were significant within both the MTX user and MTX non-user subgroups (data not shown).

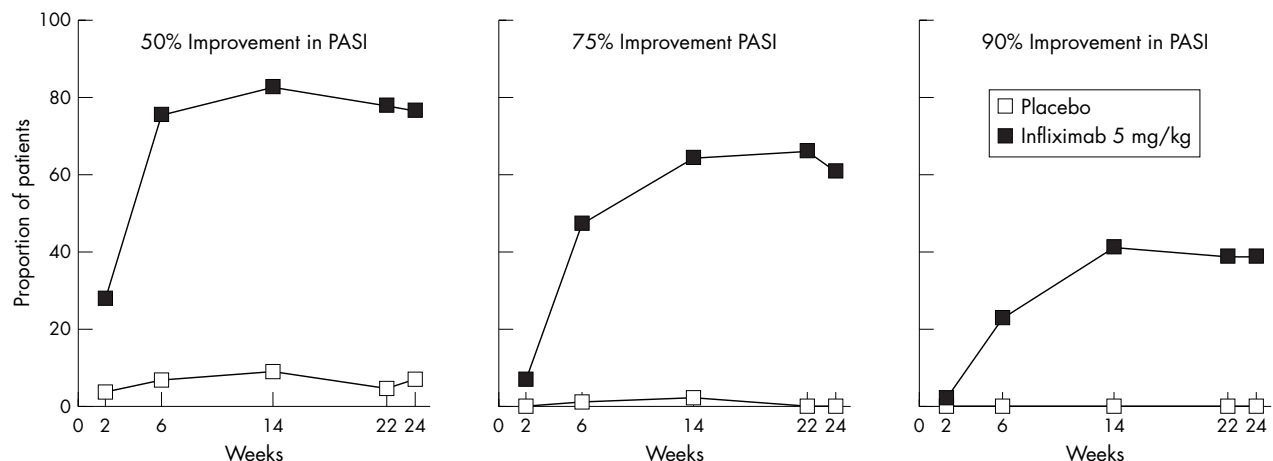
Results for assessments of joint disease other than the ACR core set confirmed the efficacy of infliximab. Significant improvements from baseline to weeks 14 and 24 were seen for the individual components of the ACR20 among patients in the infliximab group compared with those in the placebo group (table 2). At week 14, 77% of patients treated with infliximab had improved according to the PsARC, compared with 27% of patients treated with placebo ( $p < 0.001$ ); similar findings were seen at week 24 (70% *v* 32%;  $p < 0.001$ ). Although similar numbers of patients treated with infliximab and placebo (41% and 40%, respectively) had dactylitis of one or more digits at baseline, fewer patients treated with infliximab had digits with dactylitis in comparison with patients treated with placebo at week 14 (18% *v* 30%;  $p = 0.025$ ) and week 24 (12% *v* 34%;  $p < 0.001$ ). In addition, although 42% and 35% of patients in the infliximab and placebo groups, respectively, had enthesopathy at baseline, a significantly lower proportion of patients treated with infliximab had enthesopathy compared with patients treated with placebo at both week 14 (22% *v* 34%;  $p = 0.016$ ) and week 24 (20% *v* 37%;  $p = 0.002$ ).

### Skin response

Among the 170 patients who had psoriasis affecting at least 3% of the BSA at baseline, significantly higher proportions of patients treated with infliximab had at least 50%, 75%, and 90% improvement in the PASI from baseline to week 14 in comparison with placebo treated patients ( $p < 0.001$ ; fig 3). The proportion of patients with at least a 75% improvement in the PASI was significantly higher in the infliximab group than in the placebo group at week 14 (53/83 (64%) *v* 2/87 (2%);  $p < 0.001$ ) and week 24 (50/83 (60%) *v* 1/87 (1%);  $p < 0.001$ ). Findings at week 14 were similar to those at week 24 for all PASI results (table 2). Figure 3 shows that the skin response to infliximab treatment was evident as early as week 2 and improvement was maintained through week 24. Patients treated with infliximab also had a significant ( $p < 0.001$ ) improvement from baseline to week 14 in the target lesion score relative to patients treated with placebo (65.6% *v* -0.3%;  $p < 0.001$ ), with response maintained at week 24 (table 2).

### Effect on physical and mental function

The physical and mental components of the SF-36 summary scores were significantly improved from baseline to week 14 in patients treated with infliximab ( $p < 0.001$ ; table 2) relative



**Figure 3** Skin response over time, as measured by various degrees of the PASI improvement in patients with PsA treated with infliximab or placebo.



**Table 3** No (%) of AEs through week 24

	Placebo (n = 97)	Combined* (n = 150)
Any AE	65 (67)	100 (67)
Common AEs by WHOART preferred term†		
Upper respiratory tract infection	14 (14)	15 (10)
Headache	5 (5)	9 (6)
Increased ALT	1 (1)	9 (6)
Pharyngitis	4 (4)	8 (5)
Sinusitis	4 (4)	8 (5)
Dizziness	5 (5)	6 (4)
AEs leading to withdrawal‡	1 (1)	6 (4)
Serious AEs	6 (6)	13 (9)
Infusion reactions	6 (6)	11 (7)

\*The combined group included all patients randomised to infliximab and all patients randomised to placebo who entered early escape at week 16 or incorrectly received infliximab; †common AEs are AEs with event rate  $\geq 5\%$  in the placebo group or the infliximab group. AEs are sorted by decreasing incidence in the infliximab column; ‡an AE was the primary reason for withdrawal in these patients.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

to those treated with placebo. Results were similar for the physical ( $p = 0.001$ ) and mental ( $p = 0.047$ ) components at week 24. Furthermore, at week 14, the proportion of patients who achieved a clinically meaningful change in HAQ (that is, at least a 0.3 decrease)<sup>26</sup> was significantly higher in the infliximab group than in the placebo group (59% *v* 19%;  $p < 0.001$ ); this response was sustained at week 24 (52% *v* 20%;  $p < 0.001$ ).

### Adverse events

Infliximab was generally well tolerated through week 24. The incidences of AEs, serious AEs, infections, and infusion reactions were similar between treatment groups (table 3). The percentage of patients who experienced AEs leading to withdrawal in the combined infliximab group was higher than that in the placebo group (4% *v* 1%).

Overall, few clinically significant abnormal laboratory findings were reported. Aminotransferase increases occurred more frequently in patients treated with infliximab than in those treated with placebo. Most of these increases were less than three times the upper limit of normal. Markedly abnormal alanine transaminase (ALT) and/or aspartate transaminase (AST) values (predefined as  $>150$  IU/l and  $\geq 100\%$  increase from baseline) were reported in five patients in the combined infliximab group compared with no patients in the placebo group. All five patients discontinued study infusions. One patient was lost to follow up, but ALT/AST levels returned to normal or less than 1.5 times the upper limit of normal in all four patients for whom follow up data were available. None of these increases were associated with signs of liver failure. One of the five patients was receiving concomitant MTX.

Through week 24, no deaths occurred and no opportunistic infections, including tuberculosis, were reported. No congestive heart failure, demyelinating or new autoimmune disorders, serious infusion reactions, anaphylaxis, or delayed hypersensitivity reactions were reported. One patient treated with placebo developed a basal cell carcinoma of the skin. A small percentage (4.5%) of patients in the combined infliximab group were positive through week 22 for antibodies to infliximab. Newly positive ANAs (defined by titre  $\geq 1/160$ ) were detected in 9.9% of patients in the combined infliximab group compared with 2.6% in the placebo group. Newly positive anti-dsDNA antibodies were detected in three ANA positive patients treated with infliximab and no ANA positive patients treated with placebo. No patient developed a lupus-like condition.

### DISCUSSION

One quarter of the patients with PsA are dissatisfied with the treatment they receive.<sup>5</sup> The disease manifests first in relatively young patients (age 30–55 years),<sup>3, 27</sup> compared with other rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis (RA), and is associated with impaired physical function,<sup>28</sup> reduced quality of life,<sup>28</sup> and increased mortality.<sup>29, 30</sup> Therefore, PsA profoundly affects individual wellbeing and socioeconomic status.<sup>28–32</sup> Some of the current treatments for PsA, including sulfasalazine,<sup>19</sup> leflunomide,<sup>33</sup> and etanercept<sup>8, 9</sup> have been well assessed; many of the other commonly used treatments have been adapted from treatment of RA, and their use in PsA is not supported by clinical trial data. Furthermore, the use of some traditional DMARDs can be associated with organ toxicity, and the incidence and severity of these toxicities may be different in patients with PsA than in patients with RA.<sup>34, 35</sup> Considering the potentially disabling nature of PsA and the level of dissatisfaction with current treatments, there is a need for additional treatments. The results of the IMPACT 2 study demonstrate that infliximab is effective and well tolerated for the treatment of both the joint and skin components of PsA.

The patients enrolled in IMPACT 2 represented a disease population with well defined features of PsA, such as arthritis, psoriasis, and rheumatoid factor negative status. Patients in both treatment groups had characteristic features of PsA, including the presence of dactylitis and enthesopathy. All patients had psoriasis with substantial skin involvement, and psoriasis was frequently rated as moderate to severe as measured by baseline BSA involvement.

In this study infliximab was significantly more effective than placebo when evaluated using ACR20 response at week 14 (the primary end point) and was better for many other PsA evaluations, including ACR50, ACR70, individual ACR components, PsARC, and assessments of dactylitis and enthesopathy. Specifically, ACR50 and ACR70 responses were significantly greater in the infliximab group than in the placebo group by weeks 2 and 6, respectively, and continued to improve throughout the 24 week study. The substantial percentage of patients who achieved an ACR70 response (27%) indicates that infliximab is highly effective in a significant number of patients. Further, concomitant use of MTX did not appear to affect the efficacy. Finally, two distinctive and common clinical manifestations of PsA, dactylitis and enthesopathy, which have not commonly been included as outcomes in PsA clinical studies, were present in a substantial proportion of patients at baseline and improved significantly at both week 14 and week 24 in patients receiving infliximab.

The concomitant and dramatic improvement in psoriasis in this study is noteworthy. Patients treated with infliximab experienced rapid, substantial, and sustained improvement in psoriasis, when measured by PASI improvement in patients with more significant disease and by target lesion score in those with less, as well as more, significant disease. As early as week 2, the proportion of patients with at least a 75% improvement in PASI from baseline in the infliximab group was significantly greater than that in the placebo group. Marked improvement was seen by week 14 (64%) and sustained through week 24 (60%). Although this was not an active comparator study, when the PASI75 scores are compared with those achieved by similar patient groups receiving etanercept 25 mg twice weekly in two randomised and controlled studies, the response to etanercept is less marked; only 26% and 23% of etanercept treated patients, respectively, achieved the PASI75 end point at weeks 12 and 24.<sup>8, 9</sup> The results for the PASI response in IMPACT 2 were substantiated by the mean percentage improvement in target lesion score. Significantly, the efficacy results for all end

points for improvement of both psoriasis and PsA for the IMPACT 2 study of 200 patients at 36 centres confirm those reported previously in the smaller IMPACT study of 104 patients at nine centres.<sup>16</sup>

In addition to the positive impact of infliximab on standard assessments of joint and skin disease, this study recorded an improvement in quality of life and physical function. Results of the SF-36 questionnaire indicated a significantly greater improvement in the physical and mental component summary scores from baseline to weeks 14 and 24 in the infliximab group than in the placebo group. Accordingly, HAQ results showed that patients in the infliximab group experienced improvement in physical function. Furthermore, the proportion of patients who achieved a clinically meaningful change in HAQ was significantly higher in the infliximab group than in the placebo group. These findings are especially relevant to patients with PsA, given the potentially debilitating nature of the disease and the psychosocial effect of the disease state in many patients with psoriasis.<sup>36</sup>

Infliximab was well tolerated through week 24, with generally similar AE profiles in the infliximab and placebo groups. Up to week 24, the overall incidences of AEs, serious AEs, infections, and infusion reactions were similar between the treatment groups. The type and incidence of infections were not notably different from those reported in previous studies of infliximab in other indications.<sup>37, 38</sup> Transient increases in ALT and AST values, which were not associated with concomitant significant increases in bilirubin or with other evidence of hepatotoxicity, were reported more commonly in the infliximab group than in the placebo group. Increases of aminotransferases have been seen previously with infliximab treatment in RA subjects.<sup>37</sup> A comprehensive review of postmarketing data is currently under way. As with any new patient group, the relative significance of these increases in patients with PsA will require additional evaluation over the long term.

In summary, the results of the IMPACT 2 trial confirm that treatment with infliximab for up to 6 months is effective in patients with active PsA. Infliximab 5 mg/kg, given at weeks 0, 2, 6, and every 8 weeks thereafter through 24 weeks, reduced the clinical signs and symptoms of PsA, including dactylitis and enthesopathy, and improved psoriatic skin disease, physical function, and quality of life in this patient group. Treatment with infliximab was generally well tolerated, with an AE profile similar to that seen in other indications.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The IMPACT 2 study was funded by Centocor, Inc, in Malvern, Pennsylvania, USA and Schering-Plough in Kenilworth, NJ, USA. C Antoni, A Kavanaugh, and GG Krueger have received research support and served as consultants for Centocor, Inc. K de Vlam has served as a consultant for Centocor, Inc. A Beutler, C Guzzo, B Zhou, and L Dooley are employees of Centocor, Inc, Malvern, Pennsylvania, USA. C Birbara has received research support from Centocor, Inc. We acknowledge C Arnold of Centocor, Inc for her assistance in preparing this manuscript.

## Authors' affiliations

**C Antoni**, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany  
**G G Krueger**, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT, USA  
**K de Vlam**, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium  
**C Birbara**, University of Massachusetts School of Medicine, Worcester, MA, USA  
**A Beutler, C Guzzo, B Zhou, L T Dooley**, Centocor, Inc, Malvern, PA, USA

**A Kavanaugh**, Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA

Investigators for the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT) 2 study include:

**USA:** Dr C Birbara, Worcester, Massachusetts; Dr EP Boling, Upland, California; Dr C Coddling, Oklahoma City, Oklahoma; Dr JJ Fiechtner, Lansing, Michigan; Dr RM Fleischmann, Dallas, Texas; Dr SI Goodman, Delray Beach, Florida; Dr AB Gottlieb, New Brunswick, New Jersey; Dr DG Halter, Houston, Texas; Dr JL Harshbarger, Wilmington, North Carolina; Dr K Hobbs, Denver, Colorado; Dr A Kavanaugh, La Jolla, California; Dr SM Lourie, Greenbelt, Maryland; Dr P Mease, Seattle, Washington; Dr A Menter, Dallas, Texas; Dr DM Pariser, Norfolk, Virginia; Dr WJ Shergy, Huntsville, Alabama; Dr EL Siegel, Wheaton, Maryland; Dr ME Wenger, Lancaster, Pennsylvania; Dr DJ Wallace, Los Angeles, California.

**Canada:** Dr R Bissonnette, Montreal, Quebec; Dr J Carter Thorne, New Market, Ontario; Dr D Gladman, Toronto, Ontario; Dr E Keystone, Toronto, Ontario; Dr W Gulliver, St John's, Newfoundland; Dr K Papp, Waterloo, Ontario; Dr Y Poulin, Quebec, Quebec; Dr L Rosoph, North Bay, Ontario.

**Germany:** Dr C Antoni, Erlangen; Dr GR Burmester, Berlin; Dr C Fiehn, Heidelberg; Dr J Sieper, Berlin; Dr J Wollenhaupt, Hamburg.

**Belgium:** Dr P Geusens, Diepenbeek; Dr R Westhovens, Leuven.

**United Kingdom:** Dr P Emery, Leeds; Dr B Kirkham, London.

## REFERENCES

- Biondi Oriente C**, Scarpa R, Pucino A, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;**146**:69-71.
- Koo J**. Population based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996;**14**:485-96.
- Shbeeb M**, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;**27**:1247-50.
- Green L**, Meyers OL, Gordon W, Briggs B. Arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1981;**40**:366-9.
- National Psoriasis Foundation**. Benchmark survey on psoriasis and psoriatic arthritis. New National Psoriasis Foundation survey shows that psoriasis diminishes quality of life for millions. 2002. Available at [http://www.psoriasis.org/news/news/2001/200104\\_npsurvey.php](http://www.psoriasis.org/news/news/2001/200104_npsurvey.php) (accessed 14 February 2005).
- Partsch G**, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997;**24**:518-23.
- Danning CL**, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:1244-56.
- Mease PJ**, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000;**356**:385-90.
- Mease PJ**, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2264-72.
- Ogilvie AL**, Antoni C, Dechant C, Manger B, Kalden JR, Schuler GS, et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumor necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2001;**144**:587-9.
- Antoni C**, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002;**47**:506-12.
- Van den Bosch F**, Kruithof E, Baeten D, DeKeyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;**59**:428-33.
- Kruithof E**, Van den Bosch F, Baeten D, Herrensens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthritis: one year follow up. *Ann Rheum Dis* 2002;**61**:207-12.
- Salvarani C**, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Padula A, Niccoli L, et al. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;**49**:541-5.
- Feletar M**, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:156-61.
- Antoni CE**, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutunoz Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1227-36.
- Chaudhari U**, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1842-7.

- 18 **Felson DT**, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, *et al*. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;**38**:727–35.
- 19 **Clegg DO**, Reda DJ, Meijas E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, *et al*. Comparison of sulphasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs Cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996;**39**:2013–20.
- 20 **Fredriksson T**, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;**157**:238–44.
- 21 **Maini RN**, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, MacFarlane JD, *et al*. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor [alpha] monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1552–63.
- 22 **Crowe W**, Kushner I. An immunofluorescent method using *Crithidia luciliae* to detect antibodies to double-stranded DNA. *Arthritis Rheum* 1977;**20**:811–14.
- 23 **Wold RT**, Young FE, Tan EM, Farr RS. Deoxyribonucleic acid antibody: a method to detect its primary interaction with deoxyribonucleic acid. *Science* 1968;**161**:806–7.
- 24 **Conover WJ**. Tests with A.R.E. of 1 or more. In: *Practical nonparametric statistics* New York, NY, Wiley, 1980:316–20.
- 25 **Ware JE**, Kosinski M, Keller SD. Interpretation: norm-based. In: *SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual*. Boston, MA: The Health Institute, 1994;**8**(1–8):42.
- 26 **Mease PJ**, Ganguly R, Wanke L, Yu E, Singh A. How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials (OMERACT) group guidelines [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**(suppl 1):391.
- 27 **Boumpas DT**. Disease-modifying antirheumatic drugs. In: Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM, eds. *Primer on the rheumatic diseases*. 12th ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001:233–8.
- 28 **Husted JA**, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2001;**45**:151–8.
- 29 **Wong K**, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient clinic. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:1868–72.
- 30 **Gladman DD**, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient center. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1103–10.
- 31 **Torre Alonso JC**, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PsA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;**30**:245–50.
- 32 **Sokoll KB**, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;**28**:1842–6.
- 33 **Kaltwasser JP**, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, *et al*. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:1939–50.
- 34 **St Clair EW**. Disease-modifying antirheumatic drugs. In: Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM, eds. *Primer on the rheumatic diseases*, 12th ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001:599–605.
- 35 **Whiting-O'Keefe QE**, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;**90**:711–16.
- 36 **Rapp SR**, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:401–7.
- 37 **Maini R**, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, *et al*. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;**354**:1932–9.
- 38 **Hanauer SB**, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Frederic Colombel J, *et al*. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomized trial. *Lancet* 2002;**359**:1541–9.



## VERSIONE INTEGRALE DELL'ARTICOLO

# Infliximab migliora segni e sintomi dell'artrite psoriasica: risultati dello studio IMPACT 2

C Antoni, G G Krueger, K de Vlam, C Birbara, A Beutler, C Guzzo, B Zhou, L T Dooley, A Kavanaugh, per quanto riguarda gli sperimentatori dello studio IMPACT 2



Ann Rheum Dis 2005; 000:1-8. doi: 1136/ard.2004.032268

Gli enti di appartenenza degli autori sono riportati alla fine dell'articolo

Corrispondenza:  
Dr A Kavanaugh, Center for Innovative Therapy, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, University of California at San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0943, USA; e-mail: akavanaugh@ucsd.edu

Accettato il 16 gennaio 2005  
Prima pubblicato online il 27 gennaio 2005

**Obiettivi:** Valutare più approfonditamente in uno studio clinico in doppio cieco di fase III l'efficacia di infliximab nei pazienti con artrite psoriasica (PsA) attiva, come già effettuato nello studio - di portata più ridotta - IMPACT.

**Metodi:** Duecento pazienti con PsA attiva che non hanno risposto a trattamenti precedenti sono stati randomizzati a ricevere infusioni di infliximab 5 mg/kg o placebo in corrispondenza delle settimane 0, 2, 6, 14 e 22. I pazienti con una risposta inadeguata sono stati mantenuti nello studio entrando in un gruppo *early escape* alla 16ª settimana. Il parametro primario della risposta clinica è stato rappresentato da ACR20. Gli altri parametri valutati sono stati i Criteri di Risposta dell'Artrite Psoriasica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC*), l'Indice della Severità e dell'Estensione della Psoriasi (*Psoriasis Area and Severity Index, PASI*), e la valutazione relativa a dattilite e a entesopatia.

**Risultati:** Alla settimana 14, il 58% dei pazienti trattati con infliximab e l'11% di quelli che hanno invece ricevuto placebo hanno raggiunto una risposta ACR20 e il 77% dei pazienti cui è stato somministrato infliximab così come il 27% di quelli che hanno ricevuto placebo hanno soddisfatto gli PsARC (per entrambi,  $p < 0,001$ ). Nell'ambito dell'85% di coloro in cui all'inizio dello studio il coinvolgimento cutaneo era almeno il 3% della superficie corporea totale, alla 14ª settimana 53 su 83 (64%) pazienti trattati con infliximab sono andati incontro a un miglioramento del PASI uguale o superiore al 75%, mentre soltanto 2 su 87 (2%) pazienti trattati con placebo hanno raggiunto lo stesso risultato ( $p < 0,001$ ). Questi effetti terapeutici si sono mantenuti fino all'ultima visita di controllo (settimana 24). Nel gruppo trattato con infliximab, il numero di soggetti che alla settimana 14 e alla settimana 24 hanno sviluppato dattilite è stato inferiore a quello osservato nel gruppo placebo (18% vs 30%,  $p = 0,025$  alla settimana 14; 12% vs 34%,  $p < 0,001$  alla settimana 24). Rispetto al gruppo placebo (34%), nel gruppo trattato con infliximab un minor numero di pazienti (22%) è andato incontro a entesopatia attiva in corrispondenza della 14ª settimana ( $p = 0,016$ ); numeri analoghi sono stati registrati alla settimana 24: 20% nel gruppo infliximab vs 37% del gruppo placebo ( $p = 0,002$ ). Infliximab è risultato generalmente ben tollerato, con un tasso di incidenza di eventi avversi paragonabile nei due gruppi.

**Conclusioni:** Infliximab alla dose di 5 mg/kg per 24 settimane ha dimostrato di migliorare significativamente l'artrite psoriasica attiva, comprese dattilite ed entesopatia, e la psoriasi a essa associata.

L'artropatia psoriasica (PsA) è una forma di artrite infiammatoria cronica che insorge in associazione alla psoriasi cutanea. La prevalenza della psoriasi nella popolazione generale è all'incirca dell'1-3%<sup>1,2</sup> ed è stato osservato che dal 6 al 42% dei pazienti affetti da questa condizione sviluppa PsA.<sup>3,4</sup> Negli Stati Uniti si stima che 4,5 milioni di adulti soffrano di psoriasi, di cui un milione affetto da artrite psoriasica.<sup>5</sup> Le interazioni tra cellule T e monociti/macrofagi - fonte primaria di citochine proinfiammatorie, quali il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ) - giocano un ruolo importante nella patogenesi della PsA. Nei pazienti affetti da tale condizione, infatti, sono stati rilevati, a livello del liquido sinoviale e delle lesioni psoriasiche cutanee aumentati livelli di TNF $\alpha$ .<sup>6,7</sup> Gli effetti dell'inibizione di questo fattore nella psoriasi e nell'artrite psoriasica sono stati ampiamente studiati sia con etanercept, un antagonista del recettore solubile del TNF,<sup>8,9</sup> sia con infliximab, un anticorpo monoclonale anti-TNF $\alpha$ .<sup>10-17</sup>

I dati forniti da svariati studi già pubblicati indicano che nei pazienti con PsA infliximab fornisce un rapido e significativo miglioramento sia dell'artrite sia della psoriasi. I risultati di questi studi evidenziano, inoltre, come questo anticorpo monoclonale, somministrato sia in monoterapia sia in concomitanza con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs), possa costituire un trattamento adeguato contro l'artrite e le lesioni cutanee nei pazienti con PsA.<sup>10-15</sup> I dati derivanti dal primo studio clinico in doppio cieco con infliximab (IMPACT), in cui 104 pazienti sono stati monitorati per un anno, confermano l'efficacia di infliximab nell'artrite psoriasica.<sup>16</sup>

Lo studio IMPACT 2 è stato intrapreso al fine di esaminare l'efficacia e la sicurezza di infliximab in una coorte più estesa di

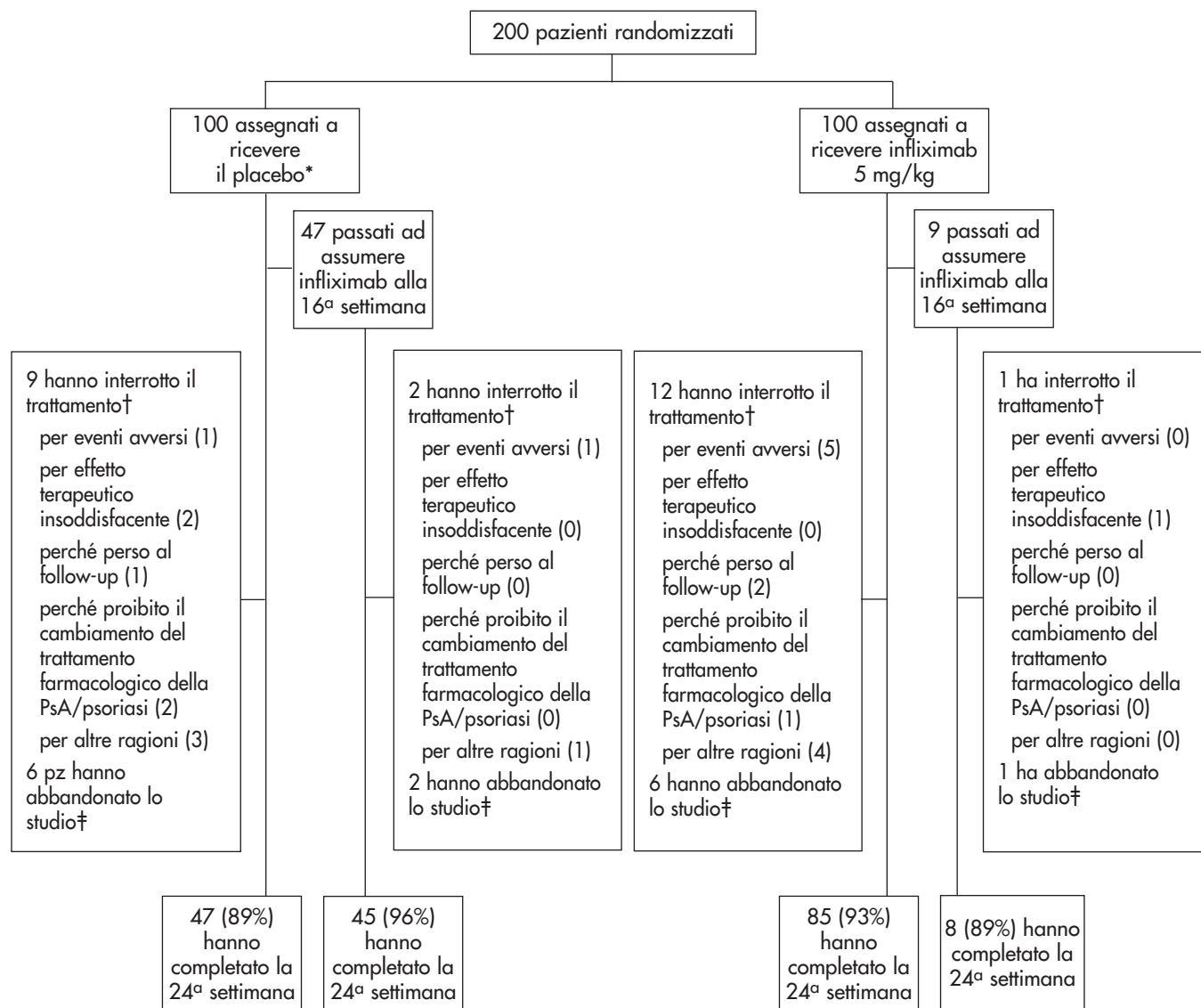
pazienti con PsA attiva e psoriasi associata. Oltre a determinare il miglioramento dell'artrite e della psoriasi, questo studio clinico ha valutato l'efficacia dell'anticorpo monoclonale nel trattamento di due caratteristiche precipue dell'artrite psoriasica - la dattilite e l'entesopatia - come anche l'impatto del trattamento sulla qualità di vita dei pazienti affetti da questa invalidante condizione.

## METODI

### Idoneità

In questo studio sono stati arruolati 200 pazienti adulti con artrite psoriasica attiva, diagnosticata almeno sei mesi prima

**Abbreviazioni:** ACR = *American College of Rheumatology*; AE = *adverse events* (eventi avversi); ALT = alanina aminotransferasi; ANA = anticorpi antinucleo; AST = aspartato aminotransferasi; BSA = *body surface area* (area della superficie corporea); PCR = proteina C reattiva; DMARDs = *disease modifying antirheumatic drugs* (farmaci antireumatici modificanti la malattia); dsDNA = *double stranded DNA* (DNA a doppia elica); HAQ = *Health Assessment Questionnaire* (questionario per la valutazione dello stato di salute); MTX = metotrexato; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index* (Indice relativo all'estensione e alla severità della psoriasi); PsA = artrite psoriasica; PsARC = *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (Criteri di risposta dell'artrite psoriasica); AR = artrite reumatoide; SF-36 = *Questionario Short Form-36*; TNF $\alpha$  = fattore di necrosi tumorale  $\alpha$ ; VAS = *visual analogue scale* (scala visuo-analogica).



**Figura 1** Studio controllato di infliximab vs placebo, condotto su pazienti con PsA: la distribuzione complessiva dei pazienti comprende il numero di quelli che sono stati randomizzati a ricevere l'uno o l'altro trattamento, quelli che sono entrati a far parte del gruppo *early escape*, quelli che hanno interrotto il trattamento e/o quelli che hanno completato la sperimentazione. \*Tre pazienti del gruppo placebo hanno ricevuto per errore infliximab alla prima infusione e quindi non sono stati conteggiati in tale gruppo per quanto riguarda l'analisi sulla sicurezza; †pazienti che hanno interrotto il trattamento rimasti nello studio e ritornati per le valutazioni di follow-up; ‡tutti i soggetti che hanno abbandonato lo studio vengono conteggiati nel numero totale dei pazienti che hanno interrotto il trattamento.

dell'infusione iniziale del farmaco in studio. Per "malattia articolare attiva" si intende la condizione caratterizzata da almeno cinque articolazioni gonfie, da cinque o più articolazioni dolenti, da livelli di proteina C reattiva (PCR) uguali o superiori a 15 mg/l e/o da una rigidità articolare mattutina della durata minima di 45 minuti. Per poter essere ammessi allo studio, i pazienti dovevano avere fatto registrare una risposta inadeguata al trattamento, precedente o in corso, con DMARDs o con antinfiammatori non steroidei (FANS). Inoltre, i pazienti dovevano essere affetti da psoriasi attiva a placche, con almeno una lesione caratterizzante il target del diametro minimo di 2 cm. I pazienti, infine, dovevano risultare negativi al test per il fattore reumatoide sierico.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con evidenze cliniche di tubercolosi latente o attiva (essi dovevano dunque avere un esito negativo delle indagini radiografiche al torace e un test cutaneo PPD, basato su un derivato della proteina tubercolinica purificata, negativo), con infezioni croniche o clinicamente rilevanti, con malattie neoplastiche maligne, con insufficienza cardiaca congestizia e, infine, i soggetti che avevano fatto precedentemente uso di inibitori del TNF $\alpha$ . Il trattamento concomitante con metotrexato (MTX, fino a 25 mg alla settimana) è stato consentito se iniziato almeno tre mesi prima della prima infusione endovenosa e mantenuto, a un dosaggio stabile, per almeno quattro settimane

prima della 1<sup>a</sup> infusione. Anche l'impiego di corticosteroidi orali è stato consentito, purché questi fossero assunti ad un dosaggio stabile, equivalente a non più di 10 mg/die di prednisone. L'uso di DMARD (diversi da MTX) o di corticosteroidi intra-articolari è stato proibito nelle quattro settimane precedenti la prima infusione e l'utilizzo di DMARD diversi da MTX non è stato consentito durante lo studio. L'uso concomitante di farmaci/trattamenti topici o sistemici per la psoriasi non è stato consentito durante lo studio, eccezion fatta per i corticosteroidi topici con bassa potenza terapeutica da applicare sul viso e sull'inguine.

#### Disegno dello studio

Lo studio IMPACT 2 è stato condotto presso 36 centri, 19 dei quali negli Stati Uniti, 9 in Europa e 8 in Canada. Il primo paziente è stato arruolato il 20 dicembre 2002, mentre l'ultimo ha completato la visita di controllo programmata alla 24<sup>a</sup> settimana il 22 gennaio 2004. Appositi comitati istituzionali di controllo presso i centri in cui si è svolta la sperimentazione hanno approvato lo studio, e tutti i pazienti hanno rilasciato il proprio consenso informato scritto prima che venisse avviata qualsiasi procedura specifica inerente il protocollo adottato.

IMPACT 2 è uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con un disegno a gruppi

Infliximab migliora l'artrite psoriasica

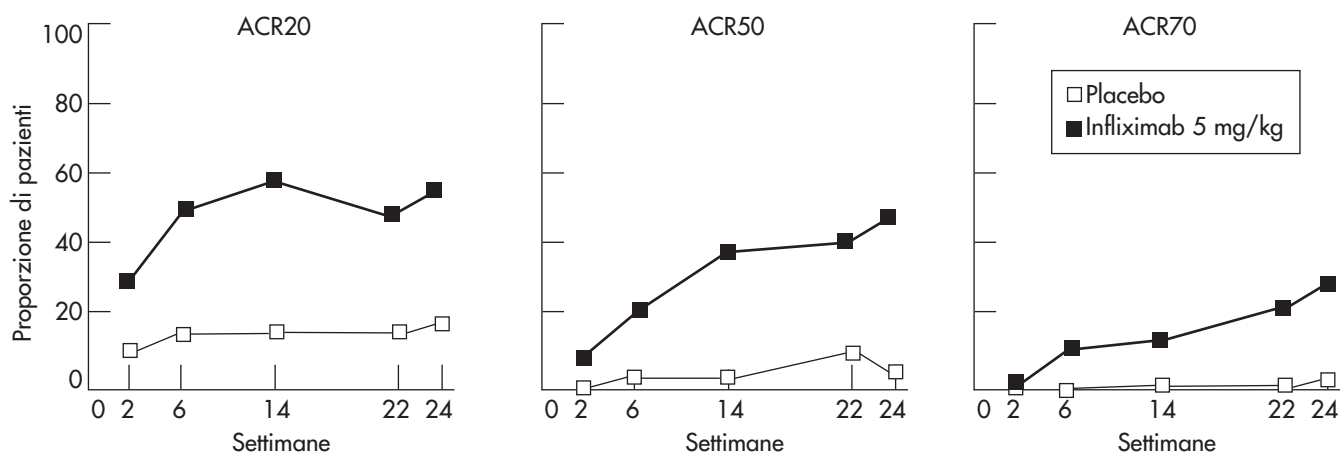
**Tabella 1** Caratteristiche basali dei pazienti\*

	Placebo	Infliximab 5 mg/kg
Pazienti randomizzati (n)	100	100
Sesso femminile (%)	49	29
Età (anni)	46,5 (11,3)	47,1 (12,8)
<b>Sottotipo di PsA (%)</b>		
Artrite che coinvolge le articolazioni interfalangee distali	23	26
Artrite mutilante	2	1
Artrite periferica asimmetrica	22	18
Artrite poliarticolare	47	53
Spondilite con artrite periferica	6	2
Durata della PsA (anni)	7,5 (7,8)	8,4 (7,2)
<b>Criteri ACR</b>		
N° delle articolazioni gonfie (0-66)	14,4 (8,9)	13,9 (7,9)
N° delle articolazioni dolenti (0-68)	25,1 (13,3)	24,6 (14,1)
PCR (mg/l)	23 (34)	19 (21)
Valutazione globale da parte del medico circa il grado di attività della malattia (VAS; 0-10 cm)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)
Valutazione globale da parte del paziente circa il grado di attività della malattia (VAS; 0-10 cm)	5,9 (2,2)	5,4 (2,1)
Valutazione da parte del paziente circa il dolore (VAS; 0-10 cm)	5,9 (2,3)	5,6 (2,1)
Indice d'invalidità HAQ (0-3)	1,1 (0,6)	1,1 (0,6)
Durata della rigidità mattutina (0-1440 min)	183,4 (308,8)	216,0 (376,0)
Pazienti con una o più dita interessate da dattilite (%)	41	40
Pazienti con entesopatia (%)	35	42
<b>Valutazione della psoriasi</b>		
Pazienti con BSA ≥3% interessata da psoriasi (%)	87	83
Punteggio PASI (0-72)	10,2 (9,0)	11,4 (12,7)
Punteggio relativo alla lesione caratterizzante il target (0-12)	6,2 (1,9)	5,9 (2,2)
<b>Punteggio SF-36</b>		
Componente fisica (0-100)	31,0 (9,0)	33,0 (9,4)
Componente mentale (0-100)	47,0 (11,9)	45,5 (11,9)
<b>Farmaci assunti all'inizio dello studio</b>		
Pazienti che assumevano MTX (%)	45	47
Pazienti che assumevano corticosteroidi (%)	10	15
Pazienti che assumevano FANS (%)	73	71

\* I risultati sono espressi sotto forma di medie (DS), a meno che non sia altrimenti specificato.

paralleli, in cui i pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto proporzionale di 1:1, a ricevere infusioni di placebo oppure di infliximab 5 mg/kg in corrispondenza delle settimane 0, 2 e 6, seguite da un dosaggio di mantenimento in corrispondenza delle

settimane 14 e 22. La randomizzazione, stratificata per centro di sperimentazione e per uso di MTX all'inizio dello studio, è stata realizzata utilizzando un algoritmo dinamico di assegnazione dei pazienti ai due gruppi di trattamento. Per offrire il trattamento



**Figura 2** Andamento temporale della risposta dell'artrite, misurata attraverso i vari gradi di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR) nei pazienti con PsA trattati con infliximab o con placebo.

**Tabella 2** Risposte cliniche alle settimane 14 e 24\*

	Settimana 14			Settimana 24		
	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Valore di p	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Valore di p
Pazienti randomizzati (n)	100	100		100	100	
<b>Criteri ACR</b>						
Miglioramento del 20% (%) <sup>†</sup>	11	58	<0,001	16	54	<0,001
Miglioramento del 50% (%) <sup>†</sup>	3	36	<0,001	4	41	<0,001
Miglioramento del 70% (%) <sup>†</sup>	1	15	<0,001	2	27	<0,001
Pazienti che soddisfano i PsARC (%)	27	77	<0,001	32	70	<0,001
<b>Miglioramento percentuale<sup>†</sup></b>						
Numero di articolazioni gonfie	-3,5 (68,9)	41,5 (81,1)	<0,001	23,5 (39,8)	58,0 (45,3)	<0,001
Numero di articolazioni dolenti	-13,0 (78,7)	47,4 (46,6)	<0,001	14,9 (36,5)	54,1 (45,2)	<0,001
PCR	-5,7 (64,0)	33,8 (66,6)	<0,001	-7,0 (55,0)	34,7 (67,5)	<0,001
Valutazione globale da parte del medico circa il grado di attività della malattia (VAS)	12,5 (45,7)	51,7 (60,5)	<0,001	18,0 (55,9)	57,3 (46,8)	<0,001
Valutazione globale da parte del paziente circa il grado di attività della malattia (VAS)	1,3 (65,0)	39,7 (65,7)	<0,001	7,2 (45,4)	35,1 (74,4)	<0,001
Valutazione da parte del paziente circa il dolore (VAS)	-11,8 (109,8)	39,6 (56,1)	<0,001	-10,0 (114,2)	37,4 (54,2)	<0,001
Indice di invalidità HAQ	-18,4 (90,5)	48,6 (43,3)	<0,001	-19,4 (102,8)	46,0 (42,5)	<0,001
Durata della rigidità mattutina	-121,6 (694,7)	42,2 (101,6)	<0,001	-152,0 (882,6)	43,1(103,9)	<0,001
Pazienti con più di un dito interessato da dattilite (%)	30	18	0,025	34	12	<0,001
Pazienti con entesopatia (%)	34	22	0,016	37	20	0,002
<b>Risposta PASI</b>						
Pazienti con BSA $\geq$ 3% interessata dalla psoriasi (al basale)	87	83		87	83	
Miglioramento (%) $\geq$ 50% <sup>†</sup>	9	82	<0,001	8	75	<0,001
Miglioramento (%) $\geq$ 75% <sup>†</sup>	2	64	<0,001	1	60	<0,001
Miglioramento (%) $\geq$ 90% <sup>†</sup>	0	41	<0,001	0	39	<0,001
Miglioramento (%) del punteggio della lesione caratterizzante il target <sup>†</sup>	-0,3 (37,4)	65,6 (35,9)	<0,001	-1,0 (40,1)	64,2 (43,9)	<0,001
<b>Variazione SF-36<sup>†</sup></b>						
Componente fisica	1,1 (8,4)	9,1 (9,3)	<0,001	1,3 (8,2)	7,7 (9,8)	0,001
Componente mentale	-1,2 (9,3)	3,8 (11,1)	<0,001	0,4 (11,6)	3,9 (11,9)	0,047

\*I risultati sono espressi sotto forma di medie (DS), a meno che non sia altrimenti specificato;

<sup>†</sup> Variazione o miglioramento rispetto al valore iniziale.

attivo a pazienti randomizzati a placebo, qualsiasi paziente con un miglioramento inferiore al 10% rispetto alla situazione iniziale, per quanto riguarda sia il numero di articolazioni tumefatte, sia quello delle articolazioni dolenti, sono stati mantenuti nello studio entrando in un gruppo *early escape* e hanno ricevuto infliximab 5 mg/kg in corrispondenza della 16<sup>a</sup>, 18<sup>a</sup> e 22<sup>a</sup> settimana. Per mantenere la cecità, i pazienti randomizzati a infliximab, che sono andati incontro a un miglioramento dei segni e dei sintomi <10%, hanno ricevuto infusioni addizionali di placebo in corrispondenza delle settimane 16 e 18. Ai pazienti è stata assegnata questa via alternativa al filone principale dello studio mediante una procedura "in cieco" che rientrava nell'algoritmo interattivo di assegnazione delle terapie ai pazienti; in tal modo questa opzione non è stata a discrezione né del paziente né del medico.

#### Farmaco in studio

Il farmaco in studio è stato preparato da un farmacista informato di quale fosse il placebo e quale il farmaco attivo. Infliximab (Infliximab, Centocor, Malvern, PA) è stato fornito in flaconcini

monouso da 20 ml contenenti 100 mg di polvere liofilizzata. Il placebo è stato formulato in modo identico, tranne che per il fatto che non conteneva l'anticorpo monoclonale. L'infusione del farmaco in studio ha avuto inizio entro tre ore dalla preparazione della soluzione. Quest'ultima è stata somministrata nell'arco di due ore da sperimentatori tenuti all'oscuro delle sostanze in uso.

#### Procedure dello studio e valutazioni relative all'efficacia

Il parametro primario di efficacia è stato rappresentato dal raggiungimento dei criteri, originariamente sviluppati per l'artrite reumatoide,<sup>18</sup> dell'*American College of Rheumatology* (ACR), valutati in corrispondenza delle settimane 2, 6, 14 e 24. I parametri secondari di efficacia, rilevati nella maggior parte delle visite dal momento dello screening dei pazienti fino alla settimana 24, hanno compreso i Criteri di Risposta dell'Artrite Psoriasica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC*)<sup>19</sup> e la durata della rigidità mattutina (espressa in minuti) nella settimana precedente. Inoltre, alle settimane 0, 14 e 24 sono stati valutati la presenza di dattilite a livello delle mani e dei piedi, la presenza/assenza di entesopatia a livello dei piedi e, infine, il questionario *Short Form-36* (SF-36).



## Infliximab migliora l'artrite psoriasica

La definizione di severità della psoriasi all'inizio dello studio si è basata sull'area della superficie corporea totale colpita (*body surface area*, BSA), per cui si distinguono una forma lieve ( $BSA < 5\%$ ), una moderata (BSA dal 5% a  $< 10\%$ ) e una severa ( $BSA \geq 10\%$ ) di malattia. Nei pazienti in cui la condizione interessava almeno il 3% della superficie corporea al basale, l'attività psoriasica è stata determinata utilizzando l'indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) all'inizio dello studio e alle settimane 2, 6, 14 e 24. PASI è un punteggio composto che può variare da 0 a 72 e che viene utilizzato per stabilire il grado di severità delle lesioni psoriasiche e per valutare la loro risposta al trattamento. L'indice PASI comprende anche valutazioni inerenti l'estensione del coinvolgimento cutaneo, l'eritema, lo spessore delle placche e il grado di desquamazione.<sup>20</sup> Inoltre, il punteggio relativo alla lesione caratterizzante il target (eritema, indurimento della placca e desquamazione, valutati ognuno in una scala che va da zero a quattro) è stato stabilito alle settimane 0, 14 e 24 in tutti i pazienti, indipendentemente dai punteggi PASI iniziali.

### Valutazioni relative alla sicurezza

Le valutazioni relative alla sicurezza, che comprendevano il monitoraggio degli eventi avversi e l'esecuzione dei test routinari di laboratorio sui principali parametri ematochimici, sono state effettuate in corrispondenza di ciascuna visita di controllo nell'arco delle 24 settimane dello studio. Campioni di sangue sono stati prelevati prima dell'infusione al basale e alla settimana 22, per determinare la presenza di anticorpi anti-infliximab, utilizzando tecniche - già descritte - basate su saggi immunoenzimatici.<sup>21</sup> Inoltre, altri campioni di sangue sono stati prelevati prima dell'infusione all'inizio dello studio e alla settimana 24 per determinare gli anticorpi antinucleo (ANAs; un titolo di 1/160 o più era considerato positivo), utilizzando il test indiretto degli anticorpi fluorescenti sulle cellule Hep-2. Tra i campioni positivi agli ANAs, è riportato il numero di quelli positivi agli anticorpi anti-DNA a doppia elica (anti-dsDNA).<sup>22,23</sup>

### Metodi statistici

L'end point primario è stato rappresentato dal raggiungimento di un miglioramento di almeno il 20% dei sintomi psoriasici in base ai criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR20), alla settimana 14. La dimensione del campione di 200 pazienti è stata scelta al fine di assicurare una corretta valutazione in termini di sicurezza del trattamento. Questa dimensione ha inoltre garantito una potenza del 90% nella capacità di rilevare una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la percentuale dei *responder* ACR20 tra i due gruppi di trattamento, utilizzando un test del chi quadrato, a un livello di significatività statistica dello 0,05, assumendo che il 20% e il 42% dei pazienti nei gruppi placebo e infliximab, rispettivamente, raggiungessero una risposta

ACR20. Per confermare questi calcoli sulla potenza statistica, i risultati del test del chi-quadrato sono stati simulati utilizzando il test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per l'uso iniziale di MTX; la potenza statistica è risultata compresa tra 0,9 e 0,99 in tutti i casi simulati.

Il test del chi-quadrato di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per l'uso di MTX al basale è stato utilizzato per analizzare l'end point primario e altri end point secondari, confrontandoli con i dati categorici. I dati continui sono stati confrontati con un test F a due code mediante il metodo dell'analisi della varianza, con l'uso di MTX al basale come fattore sui normali punteggi di van der Waerden.<sup>34</sup>

I soggetti che in corrispondenza delle settimane 14 e 24 non hanno fornito dati completi riguardo agli ACR20 e ai PsARC sono stati considerati *non-responder* in queste analisi e, per i soggetti che in corrispondenza delle stesse settimane non hanno fornito dati relativi a PASI75, i valori di tali dati sono stati attribuiti in base all'ultima rilevazione effettuata. Alla settimana 24 i soggetti che, pur mantenuti nello studio, facevano parte del gruppo *early escape*, sono stati trattati come *non-responder* ACR20, ACR50, ACR70 e PsARC. Per questi pazienti, l'ultima rilevazione prima di uscire dallo studio principale alla settimana 16 è stata riportata nelle altre valutazioni.

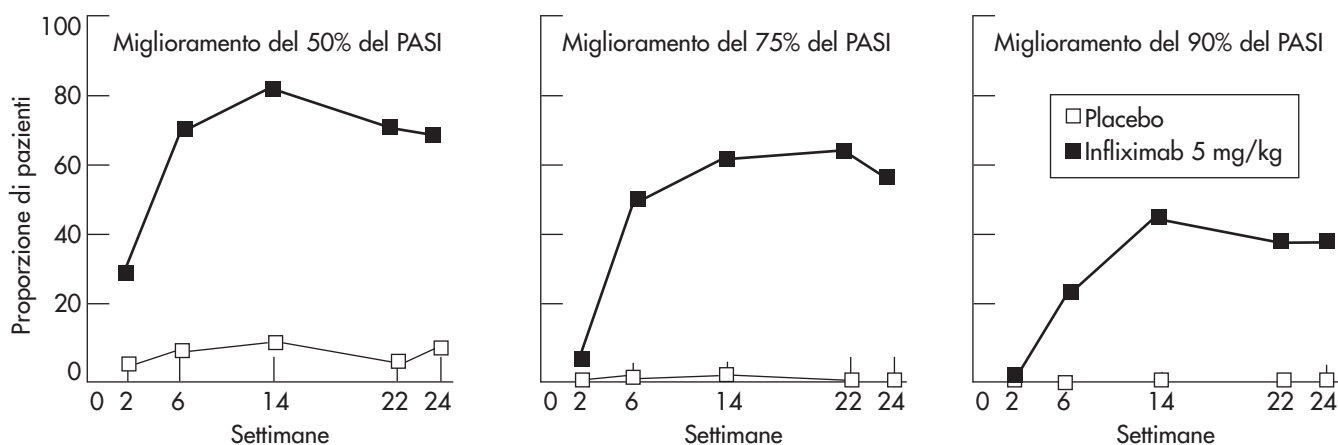
Le analisi primarie di efficacia e le analisi secondarie di efficacia selezionate si sono basate sul trattamento al quale i pazienti sono stati randomizzati (popolazione *intention-to-treat*), mentre quelle relative alla sicurezza (eventi avversi e anomalie dei test post-basali di laboratorio) si sono basate sul reale trattamento assunto e hanno incluso i pazienti che hanno ricevuto almeno una infusione. La sicurezza è riportata fino alla 24<sup>a</sup> settimana per il gruppo infliximab combinato, in cui sono inclusi tutti i pazienti randomizzati a infliximab, nonché quelli randomizzati a placebo facenti parte del gruppo *early escape* e trattati con l'anticorpo monoclonale dalla 16<sup>a</sup> settimana, oppure che hanno ricevuto infliximab per errore.

## RISULTATI

### Distribuzione e caratteristiche iniziali dei pazienti

Dei 320 pazienti che sono stati selezionati per valutarne l'idoneità, 200 sono stati arruolati. Di questi, 185 (93%) hanno completato lo studio alla 24<sup>a</sup> settimana (figura 1). La figura 1 riporta le ragioni specifiche per le quali alcuni pazienti hanno abbandonato lo studio.

Le caratteristiche demografiche e cliniche iniziali dei pazienti appartenenti al gruppo placebo e a quello trattato con infliximab sono risultate generalmente ben bilanciate (tabella 1). Come mostrato dai livelli basali per quanto concerne i criteri ACR, i pazienti arruolati in questo studio erano affetti da artrite psoriasica attiva. Un'elevata percentuale di pazienti mostrava dattilite o entesopatia o entrambe. Nella maggior parte dei casi (170 su 200,



**Figura 3** Risposta cutanea nel tempo, misurata mediante i vari gradi di miglioramento del PASI nei pazienti con PsA trattati con infliximab o con placebo.

**Tabella 3** Numero (%) di reazioni avverse nell'arco delle 24 settimane di studio

	Placebo (n = 97)	Gruppo combinato* (n = 150)
Qualsiasi reazione avversa	65 (67)	100 (67)
Reazioni avverse comuni secondo la terminologia promossa da WHOART†		
Infezioni delle alte vie respiratorie	14 (14)	15 (10)
Mal di testa	5 (5)	9 (6)
ALT aumentata	1 (1)	9 (6)
Faringite	4 (4)	8 (5)
Sinusite	4 (4)	8 (5)
Vertigini	5 (5)	6 (4)
Eventi avversi che inducono al ritiro‡	1 (1)	6 (4)
Eventi avversi gravi	6 (6)	13 (9)
Reazioni avverse all'infusione	6 (6)	11 (7)

\*Il gruppo combinato comprende tutti i pazienti randomizzati a infliximab e tutti i pazienti randomizzati a placebo che alla 16ª settimana, pur mantenuti nello studio, sono entrati a far parte del gruppo *early escape*, oppure quelli che hanno ricevuto erroneamente l'anticorpo monoclonale. †Le reazioni avverse comuni sono quelle che si verificano con un tasso  $\geq 5\%$  nel gruppo placebo o in quello trattato con infliximab. Le reazioni avverse sono riportate in tabella seguendo un ordine d'incidenza decrescente nella colonna "infliximab"; ‡ In questi pazienti gli eventi avversi hanno rappresentato la principale causa di abbandono del trattamento. ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartico aminotransferasi.

vale a dire l'85%), il 3% almeno della superficie corporea risultava interessata dalla psoriasi. Quando è stata presa in considerazione la superficie corporea interessata dalla condizione (*body surface area*, BSA) all'inizio dello studio, la stragrande maggioranza dei pazienti (oltre il 70%) è risultata affetta da psoriasi moderata o severa. I punteggi iniziali riassuntivi dei pazienti, relativi alle componenti fisica e mentale del questionario SF-36, hanno indicato una ridotta qualità di vita dei pazienti arruolati rispetto alla popolazione generale americana,<sup>25</sup> e i punteggi dei loro questionari per la valutazione dello stato di salute (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) hanno indicato una compromessa funzionalità fisica. Proporzioni analoghe di pazienti ricevevano MTX all'inizio dello studio (45% e 47% nel gruppo placebo e nel gruppo infliximab, rispettivamente) a un dosaggio medio di 15 mg/settimana nel gruppo placebo e 16 mg/settimana in quello trattato con l'anticorpo monoclonale.

## Efficacia

### Risposta dell'artrite

La figura 2 mostra che la risposta ACR al trattamento con infliximab è risultata evidente già alla 2ª settimana, per mantenersi lungo tutto lo studio. Rispetto ai pazienti cui è stato somministrato placebo, quelli trattati con infliximab hanno raggiunto una risposta ACR20 in proporzioni significativamente più elevate ( $p < 0,001$ ) sia alla settimana 14 sia alla settimana 24 (58% vs 11% alla settimana 14 e 54% vs 16% alla settimana 24). In corrispondenza della 14ª settimana, il 36% dei pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale ha raggiunto una risposta ACR50 e il 15% di questi pazienti ha raggiunto una risposta ACR70, contro il 3% e 1%, rispettivamente, dei pazienti che hanno ricevuto placebo ( $p < 0,001$ ; fig. 2). Le risposte ACR50 e ACR70 sono incrementate dalla settimana 14 alla settimana 24: in corrispondenza di quest'ultima, infatti, dei pazienti trattati con infliximab il 41% ha raggiunto una risposta

ACR50 e il 27% una risposta ACR70, contro il 4% e il 2% rispettivamente del gruppo cui è stato somministrato placebo ( $p < 0,001$ ; tabella 2).

Ventotto dei 47 pazienti (60%) che ricevevano MTX all'inizio dello studio (MTX *user*) e 30 dei 57 pazienti (57%) che non ricevevano MTX (MTX *non-user*) hanno raggiunto una risposta ACR20 alla settimana 14. Rispetto agli MTX *non-users*, una percentuale più ridotta di MTX *users* ha raggiunto una risposta ACR50 (28% vs 43%) e una risposta ACR70 (9% vs 21%) alla settimana 14. I risultati ottenuti alla settimana 24 nel gruppo degli MTX *user* e in quello degli *non-user* sono simili per quanto riguarda la risposta ACR20 (57% vs 51%), la risposta ACR50 (43% vs 40%) e la risposta ACR70 (21% vs 32%). Le risposte ACR50 e ACR70, generalmente più basse, registrate negli MTX *user* sono probabilmente correlate all'esiguo numero di pazienti inclusi in queste analisi e dovrebbero quindi essere interpretate con attenzione. In generale, l'utilizzo concomitante di MTX non sembra aver influito sull'efficacia del trattamento nei pazienti del gruppo infliximab. Come per il gruppo complessivo di studio, le differenze nella risposta ACR tra i gruppi placebo e infliximab sono risultate significative in entrambi i sottogruppi degli MTX *user* e MTX *non-user* (dati non riportati).

I risultati delle valutazioni circa la malattia articolare effettuate in base a criteri diversi da quelli dell'ACR hanno confermato l'efficacia di infliximab. Rispetto ai valori iniziali, miglioramenti significativi sono stati osservati in corrispondenza della settimana 14 e 24 per quanto riguarda i singoli componenti della risposta ACR20 nei pazienti del gruppo trattato con l'anticorpo, rispetto al gruppo placebo (tabella 2). Alla settimana 14, infatti, il 77% dei pazienti trattati con infliximab ha registrato un miglioramento in base agli PsARC, rispetto al 27% dei pazienti del gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). Risultati paragonabili sono stati osservati alla settimana 24 (70% vs 32%;  $p < 0,001$ ). Sebbene al basale un numero simile di pazienti trattati rispettivamente con infliximab o con placebo (41% e 40%, rispettivamente) soffrisse di dattilite a una o più dita, un numero più basso di pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale mostrava ancora la condizione rispetto ai pazienti del gruppo trattato con placebo sia alla settimana 14 (18% vs 30%;  $p = 0,025$ ) sia alla settimana 24 (12% vs 34%;  $p < 0,001$ ). Inoltre, sebbene il 42% dei pazienti del gruppo infliximab e il 35% di quelli del gruppo placebo andasse soggetto a entesopatia all'inizio dello studio, sia dopo 14 che dopo 24 settimane la proporzione dei pazienti ancora affetti dalla condizione è risultata significativamente più bassa nel gruppo trattato con l'anticorpo (22% vs 34%;  $p = 0,016$  alla settimana 14; 20% vs 37%;  $p = 0,002$  alla settimana 24).

### Risposta cutanea

Tra i 170 pazienti che all'inizio dello studio mostravano segni di psoriasi su almeno il 3% della superficie corporea totale, una percentuale significativamente più elevata fra quelli trattati con infliximab è andata incontro a un miglioramento almeno del 50, 75 e 90% del PASI dal momento dell'ingresso in studio alla settimana 14, rispetto al gruppo placebo ( $p < 0,001$ ; figura 3). La proporzione di pazienti con un miglioramento almeno del 75% del PASI è risultata significativamente più elevata nel gruppo trattato con l'anticorpo rispetto al gruppo placebo, sia alla settimana 14 (53/83 [64%] vs 2/87 [2%];  $p < 0,001$ ) sia alla settimana 24 (50/83 [60%] vs 1/87 [1%];  $p < 0,001$ ). I valori rilevati alla settimana 14 sono paragonabili a quelli osservati alla settimana 24 per quanto riguarda tutti i risultati del PASI (tabella 2). La figura 3 mostra come la risposta cutanea al trattamento con infliximab sia risultata evidente già alla seconda settimana e come tale beneficio si sia mantenuto per tutte le 24 settimane dello studio. I pazienti trattati con infliximab hanno inoltre sperimentato un significativo miglioramento ( $p < 0,001$ ), dall'inizio dello studio alla 14ª settimana, per quanto riguarda il punteggio della lesione caratterizzante il target, rispetto ai pazienti trattati con placebo (65,6% vs -0,3%;  $p < 0,001$ ), con una risposta che si è mantenuta anche alla settimana 24 (tabella 2).

Infliximab migliora l'artrite psoriasica

### Effetto sulla funzionalità fisica e mentale

Rispetto al gruppo placebo, nei pazienti trattati con l'anticorpo le componenti fisica e mentale dei punteggi riassuntivi relativi al questionario SF-36 sono significativamente migliorate dall'inizio dello studio alla settimana 14 ( $p < 0,001$ ; tabella 2). Alla 24<sup>a</sup> settimana, i risultati per le componenti fisica ( $p = 0,001$ ) e mentale ( $p = 0,047$ ) sono risultati paragonabili. Inoltre alla settimana 14 la proporzione di pazienti che hanno raggiunto una variazione clinicamente significativa per quanto riguarda il questionario HAQ (vale a dire una riduzione per lo meno di 0,3)<sup>26</sup> si è rivelata significativamente più elevata nel gruppo infliximab che nel gruppo placebo (59% vs 19%;  $p < 0,001$ ). Questa risposta si è mantenuta fino alla settimana 24 (52% vs 20%;  $p < 0,001$ ).

### Eventi avversi

Infliximab è risultato in genere ben tollerato nel corso delle 24 settimane di studio. Le incidenze di reazioni avverse, eventi avversi gravi, infezioni e reazioni all'infusione sono state simili nei due gruppi di trattamento (tabella 3). Nel gruppo infliximab combinato, la percentuale di eventi avversi che ha provocato il ritiro dallo studio è stata più elevata di quella osservata nel gruppo placebo (4% vs 1%).

Nel complesso sono state osservate poche alterazioni clinicamente rilevanti dei valori di laboratorio. Incrementi dei livelli di transaminasi si sono verificati più frequentemente nei pazienti trattati con infliximab che in quelli che hanno ricevuto placebo. La maggior parte di questi incrementi erano inferiori al triplo del valore che indica il limite superiore di normalità. Valori marcatamente alterati di alanina aminotransferasi (ALT) e/o di aspartico aminotransferasi (AST) (predefiniti come  $>150$  UI/l e  $\geq 100\%$  di aumento rispetto al valore basale) sono stati osservati in cinque pazienti appartenenti al gruppo infliximab combinato, contro nessun paziente del gruppo placebo. Tutti e cinque questi pazienti hanno interrotto le infusioni del farmaco in studio. Un paziente si è perso al follow-up, ma i livelli di ALT/AST sono ritornati normali o comunque ridotti al di sotto di una volta e mezza il valore che indica il limite superiore di normalità in tutti e quattro i pazienti i cui dati di follow-up erano disponibili. Nessuno di questi incrementi è stato associato a segni d'insufficienza epatica. Uno dei cinque pazienti era sottoposto a terapia concomitante con MTX.

Nelle 24 settimane di studio non è stato registrato alcun decesso o infezione opportunistica, inclusa la tubercolosi. Non è stato rilevato alcun caso d'insufficienza cardiaca congestizia, patologia demielinizzante, nuove patologie autoimmuni, gravi reazioni alle infusioni, reazioni anafilattiche o reazioni di ipersensibilità ritardata. Un paziente trattato con placebo ha sviluppato un carcinoma cutaneo basocellulare. Una piccola percentuale di pazienti (4,5%) del gruppo infliximab combinato è risultata positiva, alla settimana 22, agli anticorpi anti-infliximab. Anticorpi antinucleo positivi (definiti da un titolo  $\geq 1/160$ ) sono stati rilevati nel 9,9% dei pazienti del gruppo infliximab combinato, rispetto al 2,6% del gruppo placebo. Anticorpi anti-dsDNA positivi sono stati riscontrati in tre pazienti ANA-positivi trattati con infliximab e in nessun paziente ANA-positivo trattato con placebo. Nessun paziente ha sviluppato una condizione patologica *lupus*-simile.

### DISCUSSIONE

Il 25% dei pazienti con PsA non è risultato soddisfatto del trattamento ricevuto.<sup>5</sup> La patologia, che, rispetto ad altre malattie reumatiche come l'artrite reumatoide (AR), si manifesta precocemente negli individui relativamente giovani (età compresa tra 30 e 55 anni)<sup>3,27</sup>, è associata a una compromessa funzionalità fisica,<sup>28</sup> a una ridotta qualità della vita<sup>28</sup> e a un'augmentata mortalità.<sup>29,30</sup> L'artrite psoriasica incide dunque profondamente sia sul benessere, sia sullo stato socio-economico individuale.<sup>28-32</sup> Alcuni degli attuali trattamenti per l'artrite psoriasica, quali sulfasalazina,<sup>19</sup> leflunomide<sup>33</sup> ed etanercept<sup>8,9</sup> sono stati attentamente valutati; molti degli altri trattamenti comunemente utilizzati sono stati adattati partendo dal trattamento dell'artrite

reumatoide e il loro uso in caso di PsA non è supportato da dati provenienti da studi clinici. Inoltre, l'uso di alcuni DMARD tradizionali può essere associato a tossicità d'organo e l'incidenza e la severità di queste tossicità possono essere differenti nei pazienti con PsA rispetto a quelli con AR.<sup>34,35</sup> Se si considera la natura potenzialmente disabilitante della PsA e il livello d'insoddisfazione dei pazienti verso i trattamenti attualmente disponibili, è evidente la necessità di ulteriori terapie. I risultati dello studio IMPACT 2 dimostrano che infliximab è efficace e ben tollerato nel trattamento sia della componente articolare, sia di quella cutanea dell'artrite psoriasica.

I soggetti arruolati in questo studio rappresentavano una popolazione di pazienti con caratteristiche di PsA ben definite, quali artrite, psoriasi e una negatività al fattore reumatoide. I pazienti appartenenti a entrambi i gruppi di trattamento possedevano tratti caratteristici di PsA, inclusa la presenza di datilite ed entesopatia. Tutti i pazienti all'inizio dello studio soffrivano di psoriasi, caratterizzata da un sostanziale coinvolgimento cutaneo, e la psoriasi era frequentemente valutata da moderata a severa in base alla BSA iniziale interessata.

In questo studio, infliximab è risultato significativamente più efficace del placebo quando valutato mediante la risposta ACR20 alla settimana 14 (end point primario), dimostrandosi, inoltre, migliore per quanto riguarda molti altri parametri di valutazione della PsA, quali ACR50, ACR70, le singole componenti ACR, PsARC e le valutazioni relative a datilite ed entesopatia. Più specificamente, le risposte ACR50 e ACR70 sono state significativamente maggiori nel gruppo infliximab rispetto al gruppo placebo in corrispondenza delle settimane 2 e 6, rispettivamente, e hanno continuato a migliorare nell'arco delle 24 settimane dello studio. La percentuale significativa di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR70 (27%) indica che infliximab è altamente efficace in un numero significativo di pazienti. Inoltre, l'uso concomitante di MTX sembra non aver influenzato l'efficacia del trattamento. Infine, due manifestazioni cliniche diffuse e distintive della PsA - datilite ed entesopatia - che non sono state comunemente incluse come outcome negli studi clinici sull'artrite psoriasica, erano presenti in una percentuale sostanziale di pazienti all'inizio dello studio e sono migliorate significativamente sia alla 14<sup>a</sup> sia alla 24<sup>a</sup> settimana nei pazienti che ricevevano l'anticorpo monoclonale.

Il significativo e concomitante miglioramento della psoriasi osservato in questo studio è assai interessante. I pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale, infatti, sono andati incontro a un rapido, sostanziale e prolungato miglioramento dei segni e dei sintomi della psoriasi, espresso come miglioramento del PASI nei pazienti con forme più importanti della malattia e come punteggio della lesione caratterizzante il target in quelli con forme meno e più significative della stessa patologia. Nel gruppo trattato con infliximab, già dalla seconda settimana la percentuale di pazienti con un miglioramento almeno del 75% del PASI rispetto all'inizio dello studio è risultata significativamente maggiore di quella del gruppo placebo. Un marcato miglioramento è stato osservato alla settimana 14 (64%) e si è mantenuto fino alla 24<sup>a</sup> settimana (60%). Sebbene questo non fosse uno studio basato su un confronto attivo, quando i punteggi PASI75 sono stati confrontati con quelli di gruppi analoghi di pazienti trattati con etanercept, 25 mg due volte la settimana, in due studi clinici randomizzati e controllati, la risposta a etanercept è risultata meno marcata. Soltanto il 26% e il 23% dei pazienti trattati con etanercept hanno raggiunto l'end point PASI75 alla 12<sup>a</sup> e alla 24<sup>a</sup> settimana rispettivamente.<sup>8,9</sup> I risultati della risposta PASI nello studio IMPACT 2 sono stati espressi attraverso il miglioramento percentuale medio del punteggio relativo alla lesione caratterizzante il target. È significativo sottolineare come i risultati di efficacia per tutti gli end point in termini di miglioramento sia della psoriasi, sia della PsA nello studio IMPACT 2, condotto su 200 pazienti monitorati presso 36 diversi centri di sperimentazione, abbiano confermato quelli riportati precedentemente nello studio IMPACT, di portata più ridotta, effettuato su 104 pazienti presso nove centri di ricerca.<sup>16</sup>



Oltre al positivo impatto di infliximab sulle valutazioni standard della patologia articolare e cutanea, questo studio ha registrato un miglioramento della qualità di vita e della funzionalità fisica dei pazienti. Rispetto al gruppo che ha ricevuto placebo, nel gruppo trattato con l'anticorpo i risultati del questionario SF-36 hanno indicato un miglioramento significativamente più pronunciato nei punteggi complessivi della componente fisica e mentale dall'inizio dello studio alle settimane 14 e 24. Analogamente, i risultati del questionario HAQ hanno evidenziato che i pazienti del gruppo trattato con infliximab sono andati incontro a un miglioramento della funzionalità fisica. Inoltre, la proporzione di pazienti che ha raggiunto una variazione clinicamente significativa del questionario HAQ è risultata considerevolmente più elevata nel gruppo infliximab rispetto al placebo. Questi risultati sono particolarmente rilevanti per i pazienti con PsA, data la natura potenzialmente debilitante della patologia e l'effetto psicosociale dello stato di malattia su molti pazienti affetti da psoriasi.<sup>36</sup>

Infliximab ha dimostrato di essere ben tollerato nelle 24 settimane di trattamento, con profili di effetti indesiderati generalmente simili nel gruppo placebo e in quello trattato con il farmaco attivo. Alla 24<sup>a</sup> settimana, l'incidenza complessiva di reazioni avverse, eventi avversi gravi, infezioni opportunistiche e reazioni alle infusioni è stata simile nei due gruppi di trattamento. La tipologia e l'incidenza delle infezioni non sono state sostanzialmente differenti da quelle riportate nei precedenti studi condotti su infliximab in altri contesti.<sup>37,38</sup> Aumenti transitori dei livelli di ALT e AST, che non erano associati ad un significativo incremento concomitante della bilirubina o ad altre evidenze cliniche di epatotossicità, sono stati osservati più comunemente nel gruppo trattato con l'anticorpo monoclonale che in quello con placebo. Incrementi delle transaminasi erano già stati precedentemente rilevati utilizzando il trattamento con infliximab nei pazienti affetti da artrite reumatoide.<sup>37</sup> Un'analisi completa ed esauriente dei dati di postmarketing è tutt'ora in corso. Come per qualsiasi nuovo gruppo di pazienti, l'importanza relativa di questi incrementi nei soggetti affetti da PsA richiederà ulteriori valutazioni a lungo termine.

Riassumendo, i risultati dello studio IMPACT 2 confermano che il trattamento con infliximab, assunto per un periodo fino a sei mesi, è efficace nei pazienti con artrite psoriasica attiva. Infliximab alla dose di 5 mg/kg, somministrato alle settimane 0, 2, 6, e poi ogni otto settimane fino alla 24<sup>a</sup>, riduce i segni e i sintomi clinici di PsA, comprese la dattilite ed entesopatia, migliora la componente cutanea della malattia psoriasica, la funzionalità fisica e la qualità di vita in questo gruppo di pazienti. Il trattamento con infliximab è risultato in genere ben tollerato e con un profilo di effetti indesiderati simile a quello osservato in altri contesti.

## RINGRAZIAMENTI

Lo studio IMPACT 2 è stato finanziato da Centocor Inc, Malvern, Pennsylvania, USA, e da Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA. C Antoni, A Kavanaugh e GG Krueger hanno ricevuto finanziamenti di ricerca da Centocor, Inc. per la quale hanno lavorato come consulenti. Anche K de Vlam è stato consulente presso la medesima azienda. A Beutler, C Guzzo, B Zhou e L Dooley sono dipendenti di Centocor Inc., Malvern, Pennsylvania, USA. C Birbara ha ricevuto finanziamenti di ricerca dalla stessa Centocor Inc. Si ringrazia infine C Arnold di Centocor Inc. per l'assistenza fornita nella preparazione di questo manoscritto.

## Enti di appartenenza degli autori

**C Antoni**, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

**GG Krueger**, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT, USA

**K de Vlam**, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

**C Birbara**, University of Massachusetts School of Medicine, Worcester, MA, USA

**A Beutler**, C Guzzo, B Zhou, L T Dooley, Centocor, Inc, Malvern, PA, USA  
**A Kavanaugh**, Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA

Gli sperimentatori dello studio *Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT) 2* comprendono:

**USA:** Dr C Birbara, Worcester, Massachusetts; Dr EP Boling, Upland, California; Dr C Coddling, Oklahoma City, Oklahoma; Dr JJ Fiechtner, Lansing, Michigan; Dr RM Fleischmann, Dallas, Texas; Dr SI Goodman, Delray Beach, Florida; Dr AB Gottlieb, New Brunswick, New Jersey; Dr DG Halter, Houston, Texas; Dr JL Harshbarger, Wilmington, North Carolina; Dr K Hobbs, Denver, Colorado; Dr A Kavanaugh, La Jolla, California; Dr SM Lourie, Greenbelt, Maryland; Dr P Mease, Seattle, Washington; Dr A Menter, Dallas, Texas; Dr DM Pariser, Norfolk, Virginia; Dr WJ Shergy, Huntsville, Alabama; Dr EL Siegel, Wheaton, Maryland; Dr ME Wenger, Lancaster, Pennsylvania; Dr DJ Wallace, Los Angeles, California.

**Canada:** Dr R Bissonnette, Montreal, Quebec; Dr J Carter Thorne, New Market, Ontario; Dr D Gladman, Toronto, Ontario; Dr E Keystone, Toronto, Ontario; Dr W Gulliver, St John's, New Foundland; Dr K Papp, Waterloo, Ontario; Dr Y Poulin, Quebec, Quebec; Dr L Rosoph, North Bay, Ontario.

**Germania:** Dr C Antoni, Erlangen; Dr GR Burmester, Berlin; Dr C Fiehn, Heidelberg; Dr J Sieper, Berlin; Dr J Wollenhaupt, Hamburg.

**Belgio:** Dr P Geusens, Diepenbeek; Dr R Westhovens, Leuven.

**Regno Unito:** Dr P Emery, Leeds; Dr B Kirkham, London.

## BIBLIOGRAFIA

- Biondi Oriente C**, Scarpa R, Pucino A, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report. *Acta Derm Venerol Suppl (Stockh)* 1989;**146**:69-71.
- Koo J**. Population based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996;**14**:485-96.
- Shbeeb M**, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;**27**:1247-50.
- Green L**, Meyers OL, Gordon W, Briggs B. Arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 1981;**40**:366-9.
- National Psoriasis Foundation**. Benchmark survey on psoriasis and psoriatic arthritis. New National Psoriasis Foundation survey shows that psoriasis diminishes quality of life for millions. 2002. Available at [http://www.psoriasis.org/news/news/2001/200104\\_npsurvey.php](http://www.psoriasis.org/news/news/2001/200104_npsurvey.php) (accessed 14 February 2005).
- Partsch G**, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997;**24**:518-23.
- Danning CL**, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa B expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:1244-56.
- Mease PJ**, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000;**356**:385-90.
- Mease PJ**, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2264-72.
- Ogilvie AL**, Antoni C, Dechant C, Manger B, Kalden JR, Schuler GS, et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumor necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2001;**144**:587-9.
- Antoni C**, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, Wendler J, Ogilvie A, Luefl M, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002;**47**:506-12.



## Infliximab migliora l'artrite psoriasica

- 12 **Van den Bosch F**, Kruijthof E, Baeten D, DeKeyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;**59**:428-33.
- 13 **Kruijthof E**, Van den Bosch F, Baeten D, Herssens A, De Keyser F, Mielants H, *et al.* Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthritis: one year follow up. *Ann Rheum Dis* 2002;**61**:207-12.
- 14 **Salvarani C**, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Padula A, Niccoli L, *et al.* Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;**49**:541-5.
- 15 **Feletar M**, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:156-61.
- 16 **Antoni CE**, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, *et al.* Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* (in press).
- 17 **Chaudhari U**, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1842-7.
- 18 **Felson DT**, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, *et al.* American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;**38**:727-35.
- 19 **Clegg DO**, Reda DJ, Meijas E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, *et al.* Comparison of sulphasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs Cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996;**39**:2013-20.
- 20 **Fredriksson T**, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;**157**:238-44.
- 21 **Maini RN**, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, MacFarlane JD, *et al.* Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor [alpha] monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1552-63.
- 22 **Crowe W**, Kushner I. An immunofluorescent method using *Criethidia luciliae* to detect antibodies to double-stranded DNA. *Arthritis Rheum* 1977;**20**:811-14.
- 23 **Wold RT**, Young FE, Tan EM, Farr RS. Deoxyribonucleic acid antibody: a method to detect its primary interaction with deoxyribonucleic acid. *Science* 1968;**161**:806-7.
- 24 **Conover WJ**. Tests with A.R.E. of 1 or more. In: *Practical nonparametric statistics* New York, NY, Wiley, 1980:316-20
- 25 **Ware JE**, Kosinski M, Keller SD. Interpretation: norm-based. In: *SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual*. Boston, MA: The Health Institute, 1994;**8**(1-8):42.
- 26 **Mease PJ**, Ganguly R, Wanke L, Yu E, Singh A. How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials (OMERACT) group guidelines [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**(suppl 1):391.
- 27 **Boumpas DT**. Disease-modifying antirheumatic drugs. In: Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM, eds. *Primer on the rheumatic diseases*. 12th ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001:233-8.
- 28 **Husted JA**, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2001;**45**:151-8.
- 29 **Wong K**, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient clinic. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:1868-72.
- 30 **Gladman DD**, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient center. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1103-10.
- 31 **Torre Alonso JC**, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PsA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;**30**:245-50.
- 32 **Sokoll KB**, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;**28**:1842-6.
- 33 **Kaltwasser JP**, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, *et al.* Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:1939-50.
- 34 **St Clair EW**. Disease-modifying antirheumatic drugs. In: Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM, eds. *Primer on the rheumatic diseases*, 12th ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001:599-605.
- 35 **Whiting-O'Keefe QE**, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;**90**:711-16.
- 36 **Rapp SR**, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Rebusin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:401-7.
- 37 **Maini R**, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;**354**:1932-9.
- 38 **Hanauer SB**, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Frederic Colombel J, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;**359**:1541-9.