

# Artritis reumatoide refractària: de què parlem i com l'abordem?



Raimon Sanmartí  
Hospital Clínic Barcelona

1a Diada  
Reumatològica

5 d'abril de 2019

# Conflictes interès

- n Membre del consell assessor de la Comissió d'Avaluació de MHDA. Cat-Salut. Generalitat de Catalunya.
- n Conferències/ *advisory boards* :
  - § Abbott/Abbvie, BMS, MSD, Roche, UCB, Pfizer, Lilly, Sanofi, Gebro
- n Projectes recerca i/o formació finançats:
  - § BMS, MSD, Roche, UCB, Pfizer, BMS, Abbvie, Sanofi

# Contingut

- Concepte d'artritis refractària
- Sobre les causes de la refractarietat
- Possible maneig terapèutic
- Conclusions

# Contingut

- Concepte d'artritis refractària
- Sobre les causes de la refractarietat
- Possible maneig terapèutic
- Conclusions

# Artritis refractària o difícil de tractar

- Una realitat malgrat les teràpies actuals
- No algoritme terapèutic consensuat ni recomanacions (ACR,EULAR,SER...)
- Prevalença? (dependrà de la definició..):

5-20%<sup>1</sup> ..3-10%<sup>2</sup>

(1) Roodenrijs NM et al. Ann Rheum Dis 2018

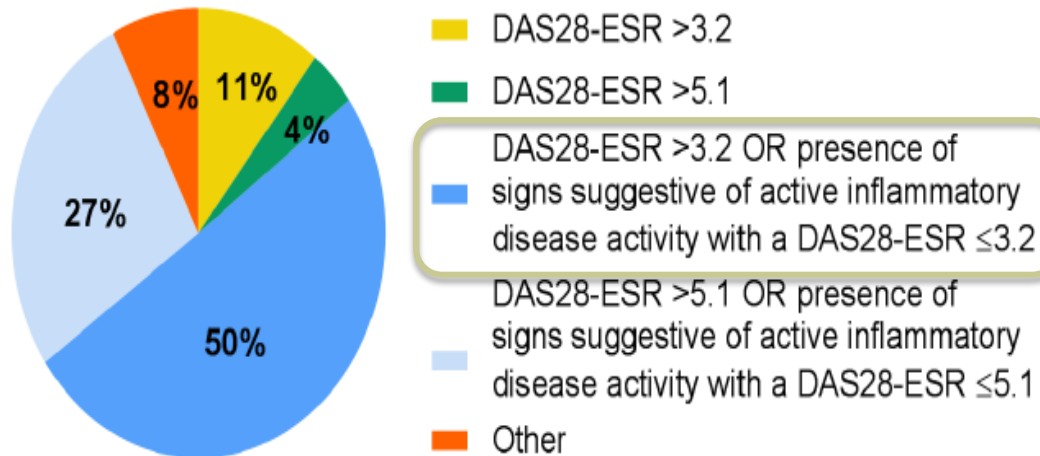
(2) de Hair MJH et al Rheumatology 2017

# Definició de AR refractària (I)

## CONCISE REPORT

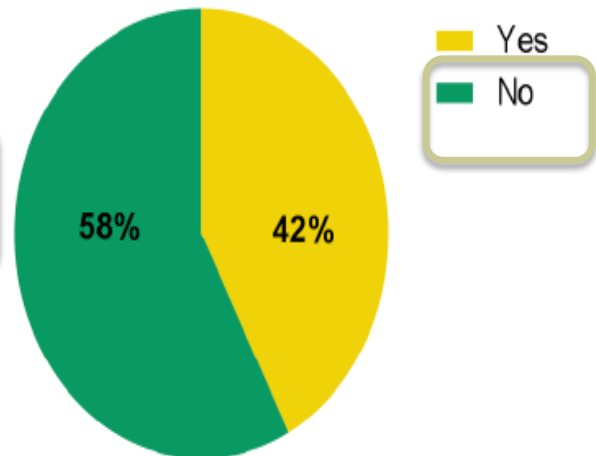
### Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey

A. What should be the definition for not well-controlled disease in the definition of difficult-to-treat RA?



Total responses = 409

B. Would you include **fatigue** in the definition of not well-controlled disease?



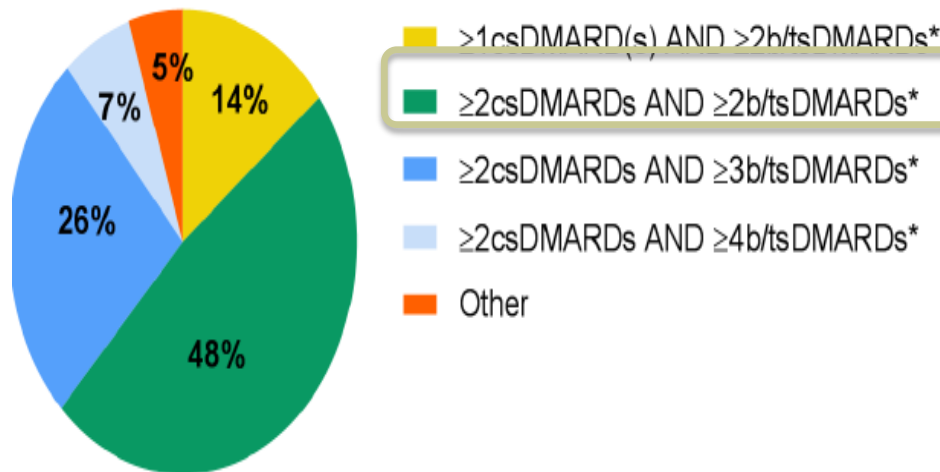
Total responses = 396

# Definició de AR refractària (II)

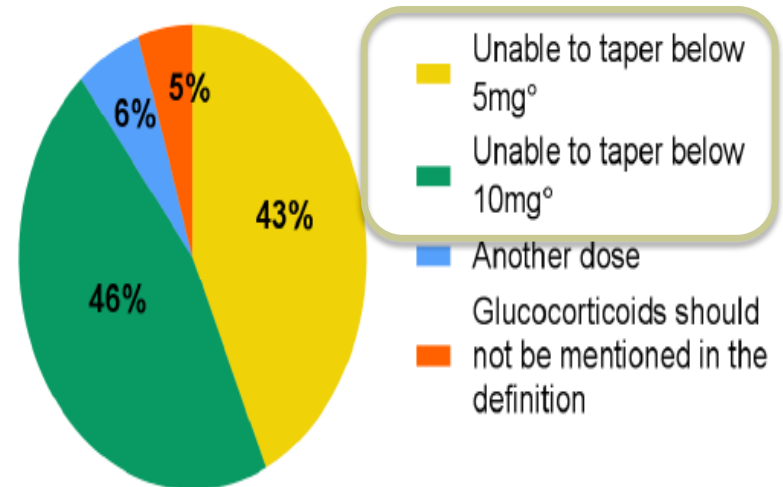
## CONCISE REPORT

### Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey

C. Which and how many antirheumatic drugs should at least be tried with insufficient effect for the definition of difficult-to-treat RA?



D. Treatment with glucocorticoids should be mentioned in the criteria for difficult-to-treat RA as follows:



AR que persisteix amb inflamació activa i que no ha respost a FAMMsc(2) i FAMM b/sd (2) i impossibilitat de reduir glucocorticoides.

## EXTENDED REPORT

# Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis

n 13502 patients que iniciaren biològic  
(antiTNF)

n 6,4% (3 biològics de diferent classe)

n 2001-2008: mediana de 8 anys

n 2011-2014: mediana de 2 anys iii






# Contingut

- Concepte d'artritis refractària
- Sobre les causes de la refractarietat
- Possible maneig terapèutic
- Conclusions

# Refractaria no sempre és sinònim a inflamació no ben controlada

- n Molts pacients amb “malaltia activa” no és (o no només és) per activitat inflamatòria (**sinovitis**).
- n ¿Per què?: en fase més avançades poden interferir en diferent mesura múltiples factors<sup>1</sup>

# Flares in Rheumatoid Arthritis Patients with Low Disease Activity: Predictability and Association with Worse Clinical Outcomes

Katie Bechman , Lieke Tweehuysen, Toby Garrood, David L. Scott, Andrew P. Cope , James B. Galloway , and Margaret H.Y. Ma

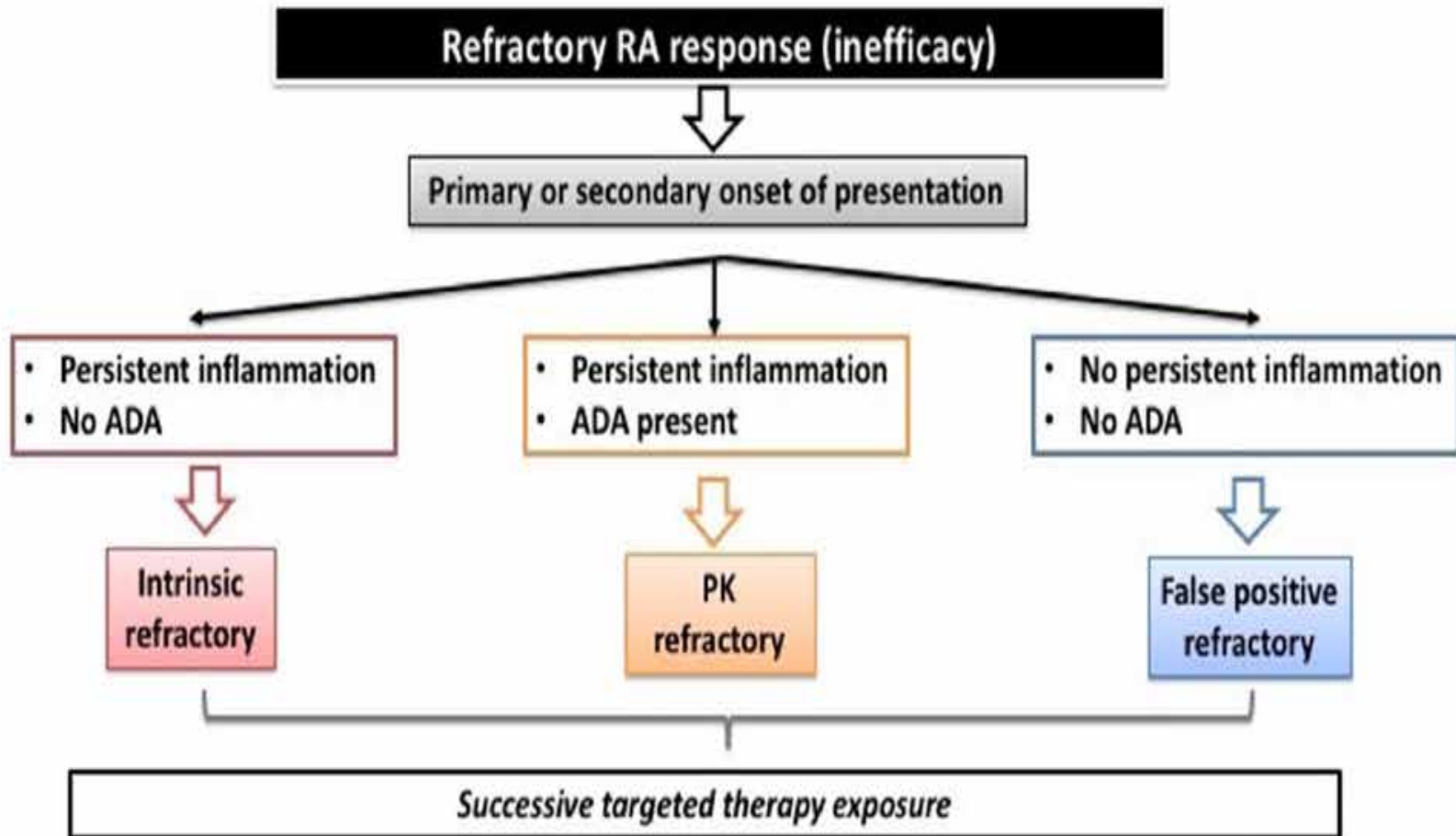
- n Rebrotos de la malaltia en AR de baixa activitat són freqüents (30% en un any)
- n En la majoria de pacients no s'associen a un increment de paràmetres inflamatoris

(rebrot inflamatori vs no inflamatori;iiii)

# Factors de refractarietat “no inflammatòria (artritis)”

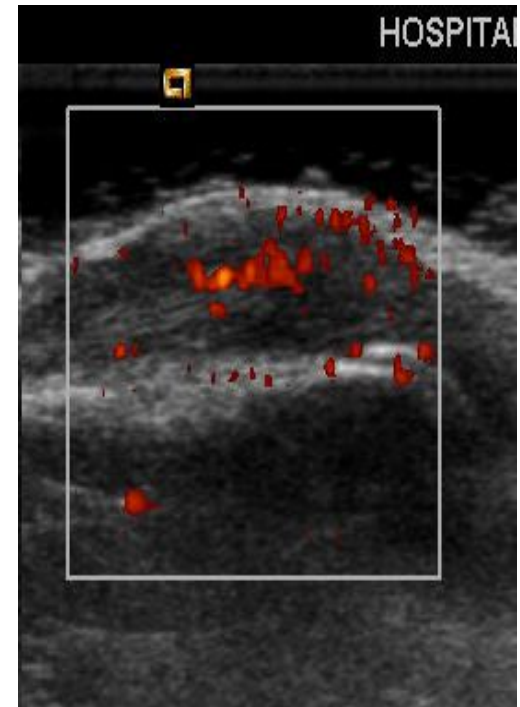
- Comorbilitats
  - depressió, ansietat..
  - Mes sensibilitat al dolor, Fibromiàlgia
  - Artrosi (primària o secundària)
- Manifestacions extrarticulares
  - Pneumopatia, síndrome seca
- Expectatives del pacient..
- Possibles efectes adversos de la medicació...
- Aspectes psico-socials/laborals
- .../...

# Classificació de la AR refractària



...en alguns pacients no és fàcil establir si la refractarietat es per inflamació;

- n Altres biomarcadors d'inflamació sinovial (calprotectina<sup>1</sup>, MBDA<sup>2</sup>..)
- n Valorar proves imatge (ecografia)
- n Consultes específiques (AR refractària) o visites conjuntes



(1) Inciarte-Mundo J et al. Arthritis Care Res 2016

(2) Johnson TM et al. Arthritis Care Res 2018

# Contingut

- Concepte d'artritis refractària
- Sobre les causes de la refractarietat
- Possible maneig terapèutic
- Conclusions

# Un cas clínic molt resumit...

n Dòna amb AR amb **DAS28 de 4,6** malgrat 2 FAMEsc (**MTX,LFN**) i 2 FAMEb (**ADA,TCZ**)(+MTX). No efectes adversos

n Opcions:

1. Tercer biològic (no anti-TNF)
2. Tercer biològic (anti-TNF)
3. Inhibidor JAK
4. Teràpia combinada FAMEsc (triple teràpia)
5. Altres....





Primera qüestió: Estem davant d'una AR refractària de veritat ? :

	Supòsit A	Supòsit B
NAD	6	3
NAI	1	8
VSG	21	
VGPacient	60	50
PCRreactiva	2,1 mg/dl	2,1 mg/dl
DA VSG	4,63	4,61
28 PCR	4,03	4,55

Tractariem igual ambdós supòsits?

# I si es una refractarietat inflamatòria (supòsit B) canviem ja de fàrmac?

n Adherència al tractament.

n Obesitat/sobrepés

n Menor resposta a FAMEb (anti-TNF) y menors index de re

n Tabaquisme

n Menor resposta a FAMEb (antiTNF) :

Efectes de la suspensió??

n ../..

El paper d'infermeria/educació sanitària i i

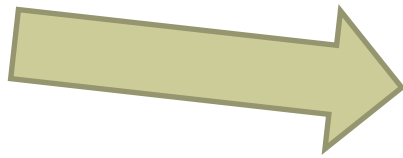
# I si respongués a Glucocorticoids?

- n Eficacia de dosis baixes en AR establerta:  
una gran desconeixença<sup>iii</sup>
- n Hi han pacients molts  
sensibles als glucocorticoids<sup>ii</sup>
- n Quina dosi ? (**5-10 mg prednisona**)



# Teràpies “dirigides” a no resposta a biològics: els assaigos clínics

- n Tots eficaços en assaigos aleatoritzats (no antiTNF, Inh JAK..) u observacionals (anti TNF..)



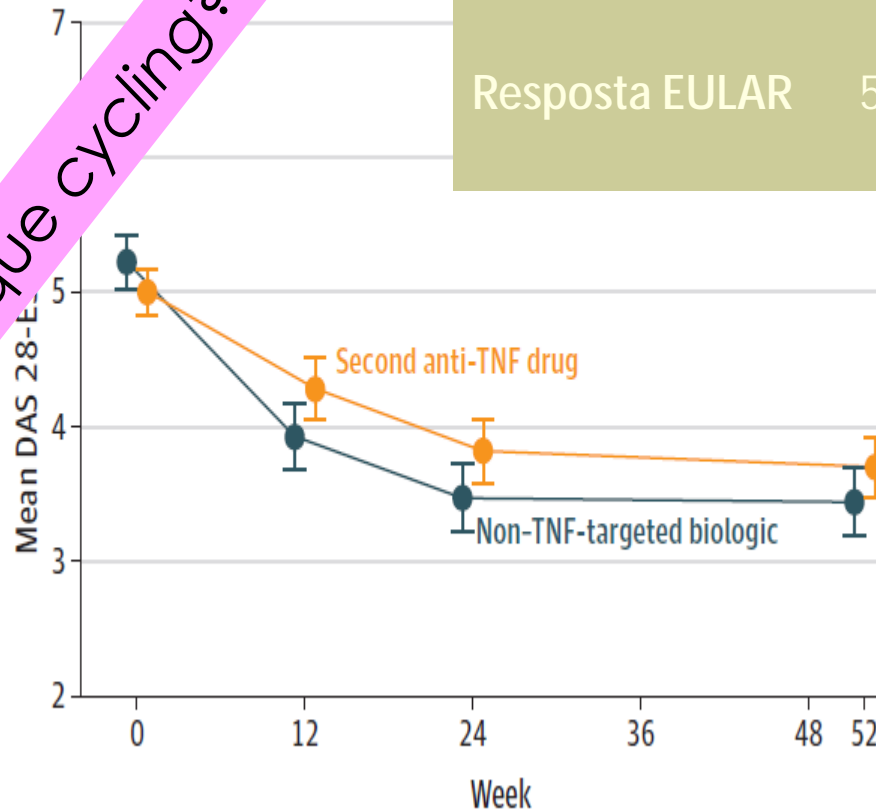
Generalment en pacients que han fallat a un biològic i antiTNF<sub>ij</sub>

- n Taxes de resposta menors que a resistents a FAMEsc.
- n Sostre terapèutic similar<sub>ij</sub> **ACR 50 del 30%**  
**y ACR70 del 10%<sub>ij</sub>**

# Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug

## A Randomized Clinical Trial

A Disease activity score

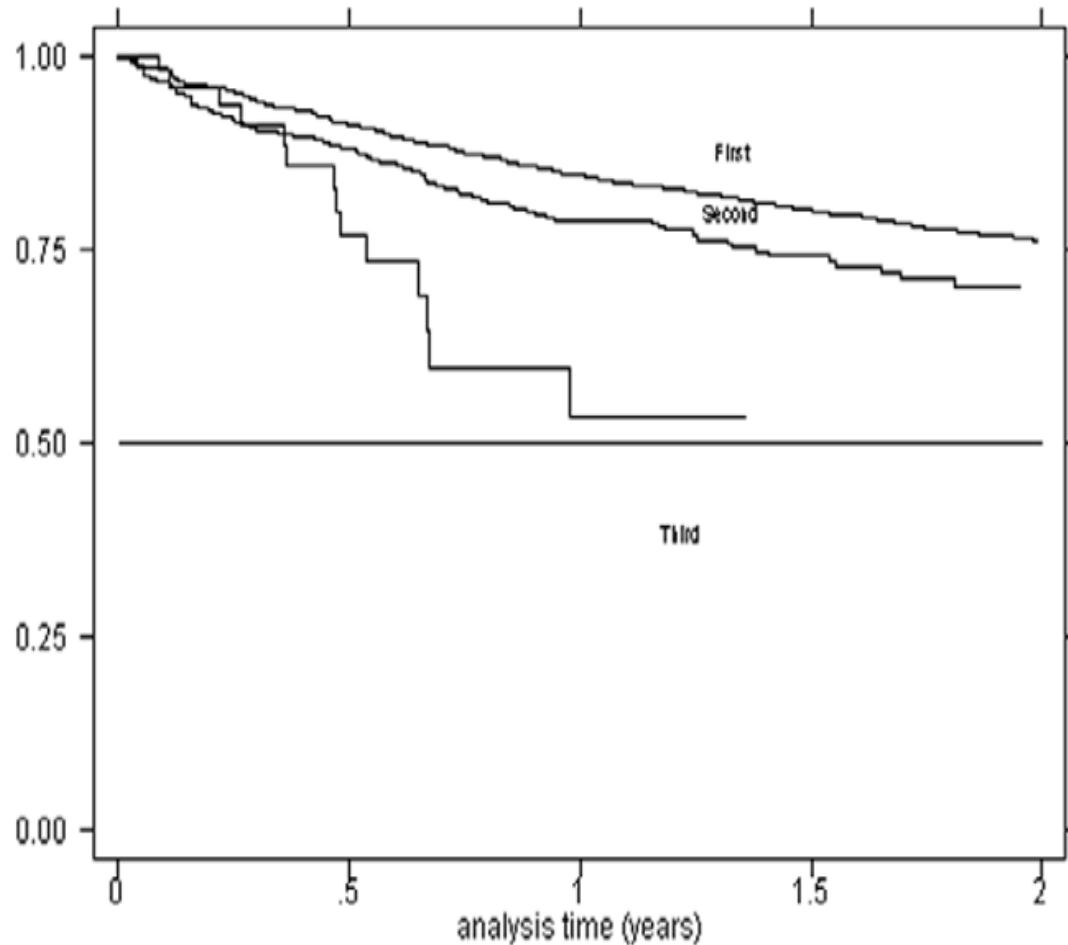


	anti-TNF	No anti-TNF
Resposta EULAR	52%	69%

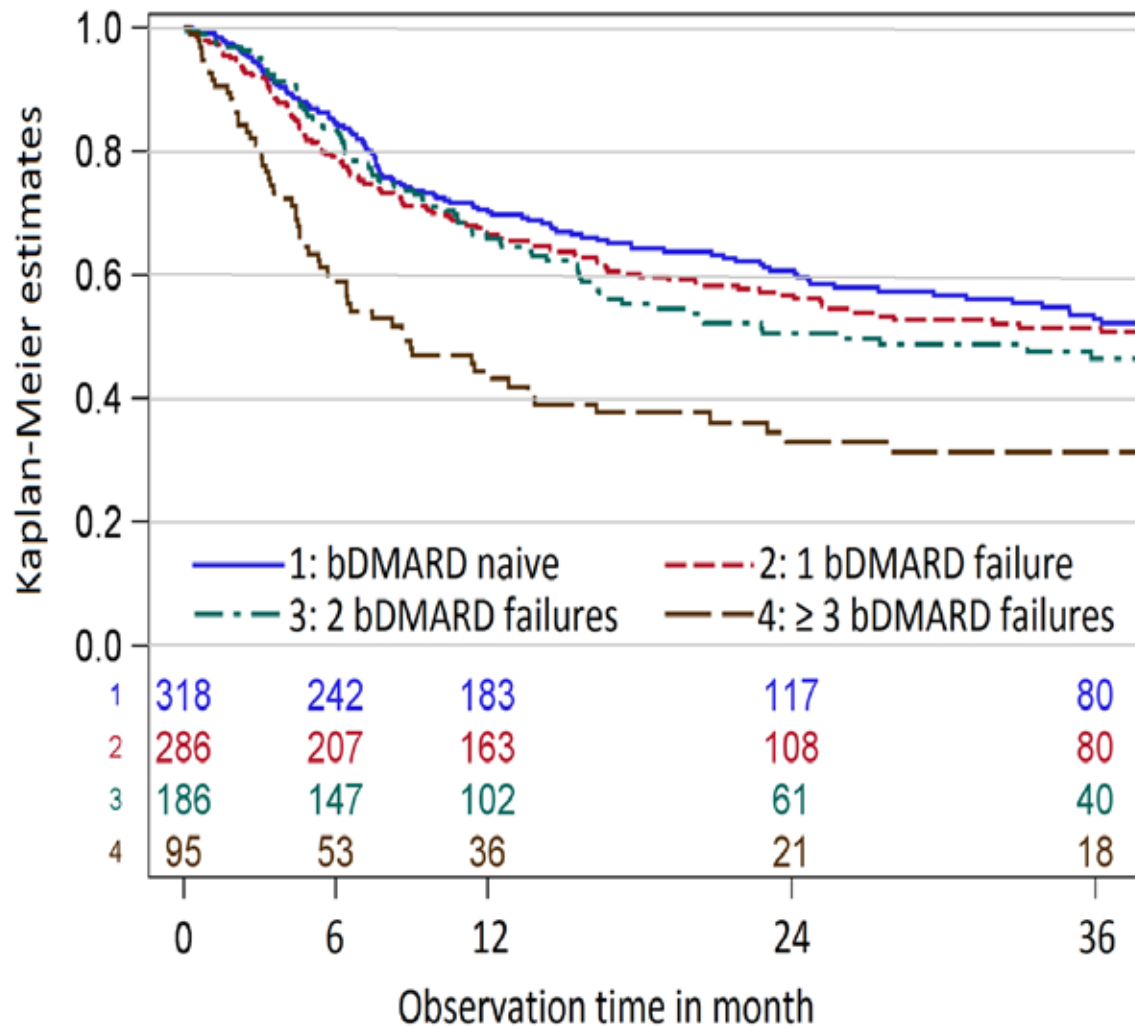
Millor switching que cycling?

# “Cycling” entre anti-TNFs

Kaplan-Meier survival estimates, by order of treatment



# Taxa de retenció tocilizumab. Registre RABBIT



# I el paper dels jakinibs

n Eficàços a no resposta a anti TNF...

n La resposta sembla afectar-se poc pel nombre de fracassos previs o el tipus de biològic utilitzat<sup>1,2</sup>

1.Genovese MC et al. Rheumatology 2018

2.Genovese MC et al. ACR2018 Chicago L06.

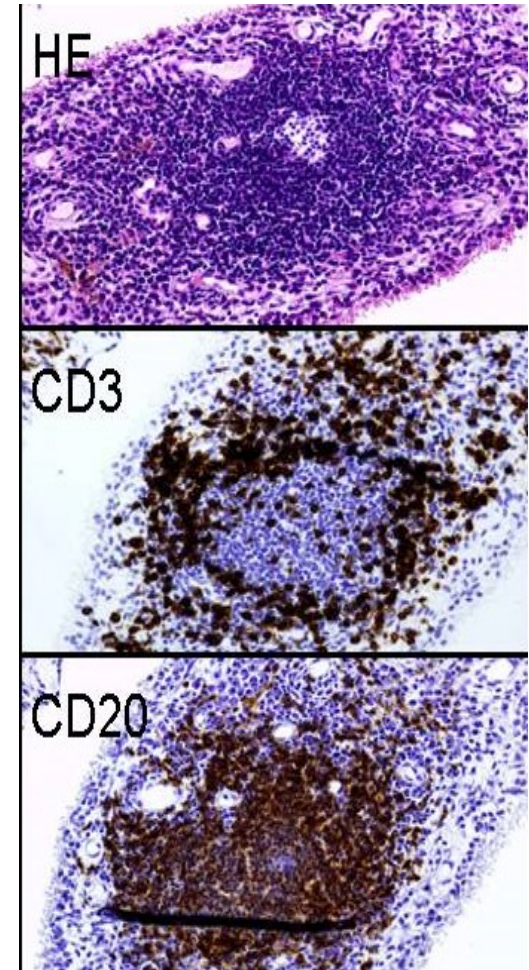
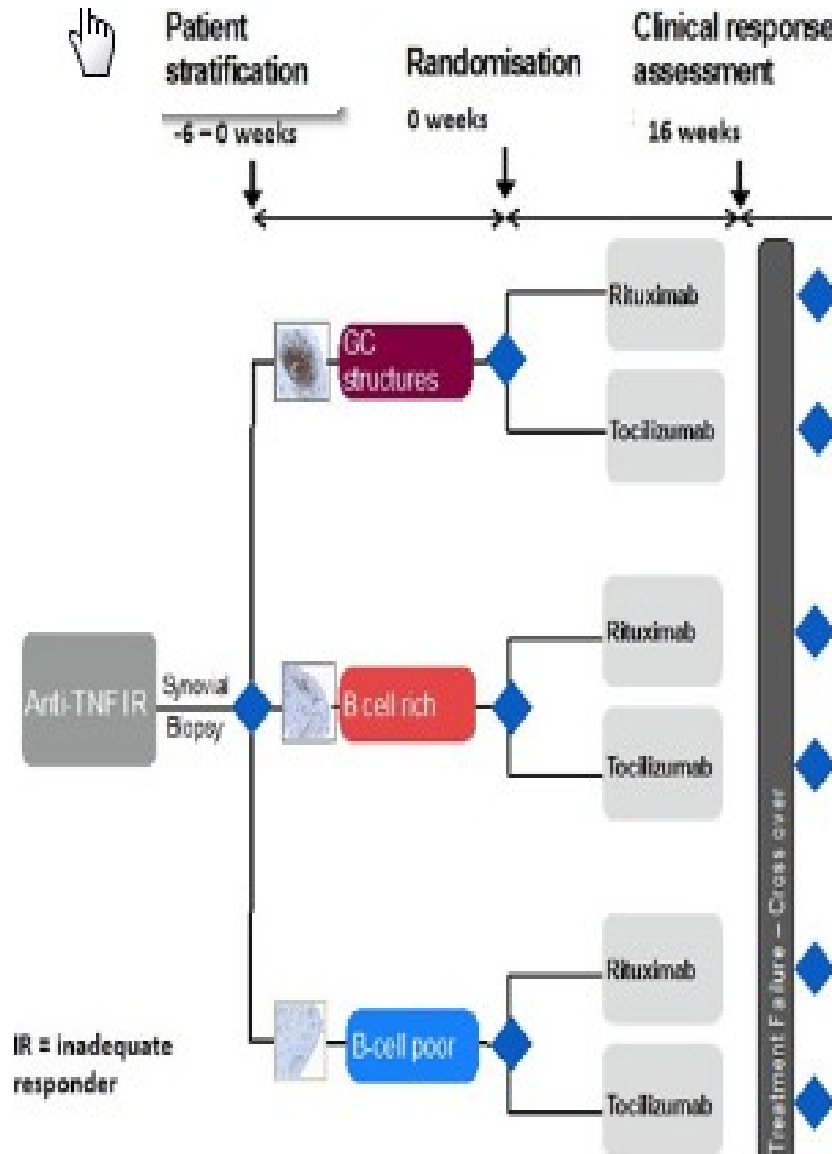


La constant búsqueda  
de biomarcadors i perfil  
del pacient



J Vermeer

# Fracàs a antiTNF: tocilizumab vs rituximab en funció de infiltrat sinovial cel B



Neolinfogenesis.cortesia de Cañete JD

Pitzalis C et al

n En la nostra pacient hem provat un jakinib i no ha estat eficaç..Qué fem?

# I si fallen els jakinibs?

- n No experiència en efectivitat de biològics a fracàs a jakinibs; (i poc a fracàs a un no anti-TNF).
- n Pot ser efectiu un altre jakinib ? (àrea de recerca clínica en els propers dos anys).

# Múltiples opcions.. A provar; ;

- n Abatacept/ Rituximab (ACPA+)
- n Sarilumab ?? (ja ha fallat a tocilizumab).
- n Anti TNF: per què no; ;
  - n Si la no resposta a ADA va ser secundària, estudiar si immunogenicitat: pot respondre a un altre anti TNF; ;
  - n El "recycling" (influximab..) pot funcionar; ;
- n Combinacio FAMEsc (si MBA baix...?)
- n ?? Tract experimental



# I podem prevenir l'AR refractària??



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/semarthrit](http://www.elsevier.com/locate/semarthrit)

## Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis

Manuel Bécède<sup>a</sup>, Farideh Alasti<sup>a</sup>, Irina Gessl<sup>a</sup>, Lukas Haupt<sup>b</sup>, Andreas Kerschbaumer<sup>a</sup>,  
Uriel Landesmann<sup>a</sup>, Michaela Loiskandl<sup>a</sup>, Gabriela M. Supp<sup>a</sup>, Josef S. Smolen<sup>a,b</sup>,  
Daniel Aletaha<sup>a,\*</sup>

Factors associats a refractarietat:

- Activitat inflamatoria inicial
- Sexe femeni
- **Retard tractament**

# Resum

- AR refractària una realitat per a tots els reumatòlegs malgrat múltiples dianes i fàrmacs que disposem.
- Valoració cuidadosa abans d'entrar en la dinàmica de falta de resposta i canvi de fàrmac continuat.
- Establir possibles factors associats i si la refractarietat es per activitat inflamatòria
- Cal generar més evidència científica; Tractament individualitzat en absència de biomarcadors de resposta; ;.

Moltes gràcies i bona DIADA reumatològica!!!

