



## MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS (IMID) MULTIREFRACTARIO A DISTINTOS TRATAMIENTOS

ABORDAJE DEL PACIENTE COMPLEJO O REFRACTARIO, CON UNA O MÁS PATOLOGÍAS REUMATOLÓGICAS. CASOS CLÍNICOS

Carlos Seguí Solanes  
*Hospital General de Granollers*

- Introducción
- Generalidades
- Artritis Reumatoide
- Espondiloartropatías
  - Artritis Psoriásica
  - Espondilitis anquilosante

# Introducción

20%  
No responden a un  
**primer FAMEb**

1/5  
Pacientes presentan  
**Fallo secundario**  
durante los 2 primeros  
años de FAMEb

5-15%  
pacientes se consideran  
**difíciles de tratar**  
**(D2T)**



Peor respuesta a mayor nº de tratamientos

# Generalidades pacientes D2T

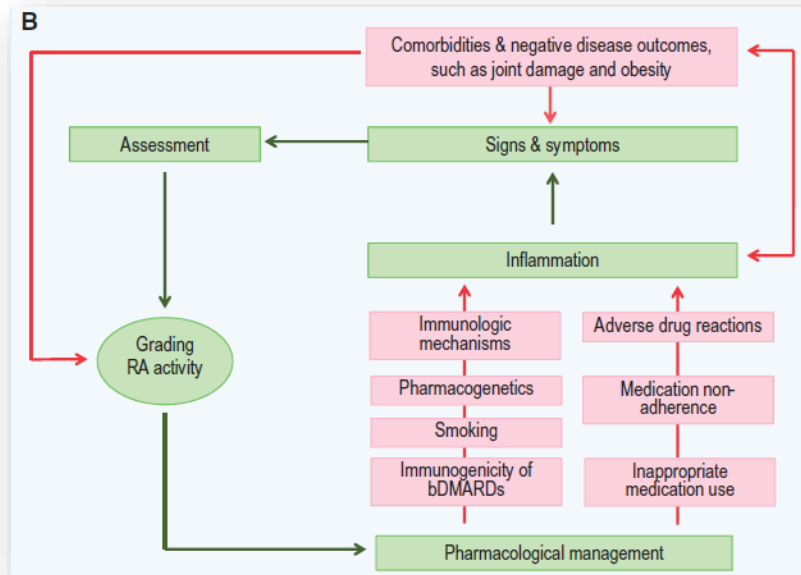
Desconocimiento del desarrollo

↑ Gasto y peor CdV

Falta de ECA y GPC

iTNF previo

Múltiples moléculas nuevas



# Generalidades pacientes D2T

Desconocimiento del desarrollo

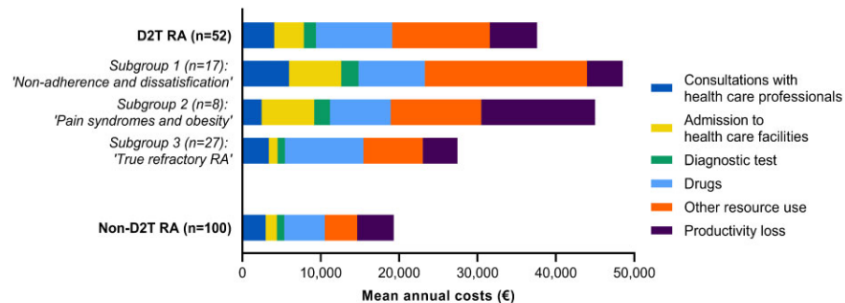
↑ Gasto y peor CdV

Falta de ECA y GPC

iTNF previo

Múltiples moléculas nuevas

Fig. 1 Estimations of annual mean costs



Estimations of annual mean costs in euros per patient, for D2T RA, its subgroups, and non-D2T RA patients. D2T: difficult-to-treat; n: number.

# Generalidades pacientes D2T

Desconocimiento del desarrollo

↑Gasto y peor CdV

Falta de ECA y GPC

iTNF previo

Múltiples moléculas nuevas

eular

EUROPEAN ALLIANCE  
OF ASSOCIATIONS  
FOR RHEUMATOLOGY

EULAR definition of difficult-to-treat  
rheumatoid arthritis

# Generalidades pacientes D2T

Desconocimiento del desarrollo

↑ Gasto y peor CdV

Falta de ECA y GPC

iTNF previo

Múltiples moléculas nuevas

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para para la indicación de **RINVOQ®** (upadacitinib) en el tratamiento de la **espondilitis anquilosante activa** en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, **restringiendo la financiación** en aquellos pacientes que hayan **utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF** o en los casos en los que el **uso de anti-TNF** esté contraindicado.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **TREMFYA®** (guselkumab), solo o en combinación con metrotexato (MTX), para el **tratamiento de la artritis psoriásica activa** en pacientes adultos que han tenido una **respuesta inadecuada** o que han sido **intolerantes** a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME), limitando su utilización a pacientes que hayan utilizado **previamente un fármaco biológico**

# Generalidades pacientes D2T

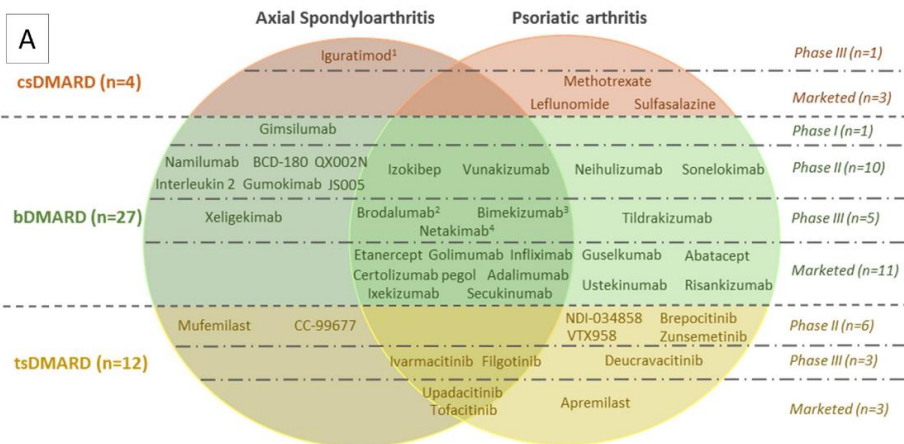
Desconocimiento del desarrollo

↑ Gasto y peor CdV

Falta de ECA y GPC

iTNF previo

Múltiples moléculas nuevas





# ¿Qué estrategia utilizar?



Cycling



Cambio familia



Doble terapia



Patología



Fármacos  
disponibles



Respuesta  
FAMEb/sd previa

# Artritis Reumatoide



# Caso clínico

- Varón 45 años, SAMC, fumador, no otros antecedentes interés
- Trabaja de carnicero
- Artritis Reumatoide



Diagnosticado en 2017

FR+ y ACPA+

Intolerancia MTX (náuseas y vómitos)



**Fallo 2º** adalimumab (3 años), **fallo 1º** sarilumab

Actualmente en tratamiento con baricitinib 4 mg qd iniciado hace 1 año

DAS28-PCR 2,1



# Pregunta 1

- ¿Se trata de un paciente difícil de tratar?
  - a) Sí, ha realizado  $\geq 2$  FAME contando el MTX
  - b) No, puesto que solamente ha fallado a dos fármacos distintos
  - c) Sí, ha fallado a  $\geq 2$  FAMEb/sd con distinto mecanismo de acción
  - d) Según la definición elegida



EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis

1 Fallo  $\geq 2$  FAMEb/sd (con **distintos mecanismos de acción**) tras fallo FAMEcs (salvo contraindicación)

Signos sugestivos de **enfermedad activa/progresión**, definidos como  $\geq 1$

- a. Actividad moderada/grave con índices validados (DAS28-VSG  $> 3,2$  o CDAI  $> 10$ )
- b. Signos (incluye RFA e imágenes) y/o síntomas sugestivos de enfermedad activa
- c. Imposibilidad de reducir corticoides ( $< 7,5$  mg/día prednisona o equivalente)
- d. Progresión radiográfica rápida
- e. Buen control de AR, pero con síntomas persistentes que empeoran la calidad de vida

3 Manejo de los signos y/o síntomas percibido como **problemático** por el **reumatólogo** y/o el **paciente**

# Características clínicas AR D2T

## Relacionadas con paciente

Joven

Edad temprana diagnóstico

Factor Reumatoide +

DAS28 elevado al diagnóstico

## Relacionadas con tratamiento

Intolerancia MTX

$\Delta < 1,2$  DAS28 tras 6 meses 1r FAMEb

## Durante la última visita con RMT

DAS28-PCR: 1,9   NAD 1 NAT 1



PCR 0,5 mg/dL, VSG 18 mm/h, plaquetas  $410 \times 10^9/L$

Control 6 semanas plaquetas  $518 \times 10^9/L$



Se presenta en el Comité de Biológicos para valorar alternativas

# Pregunta 2

¿Cuál es una estrategia terapéutica correcta?

- a) Cambiar por un fármaco de la misma familia(upadacitinib)
- b) Cambiar de familia (abatacept)
- c) Ambas son ciertas



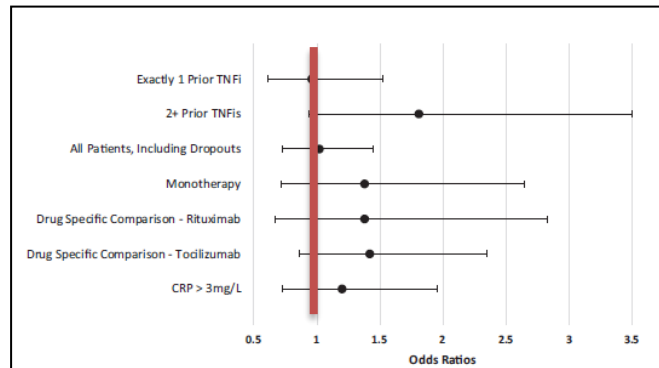
# A favor del cycling iTNF


 TNFi Cycling Versus Changing Mechanism of Action in TNFi-Experienced Patients: Result of the Corona CERTAIN Comparative Effectiveness Study

N1,061



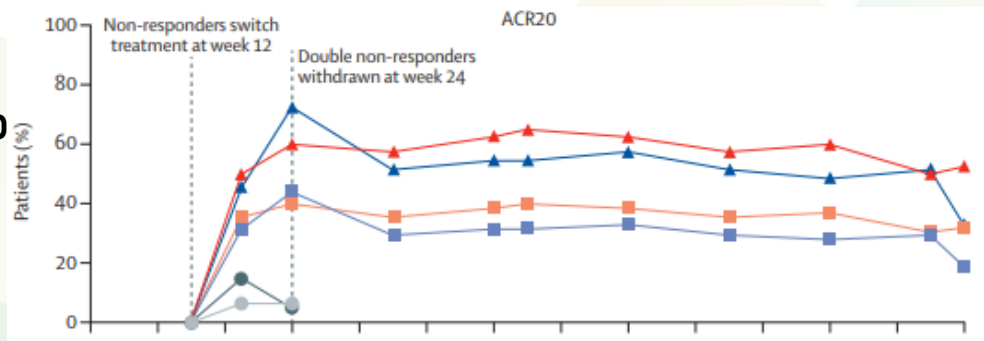
Probabilidad baja actividad (CDA) iTNF vs (RTX, IL6)



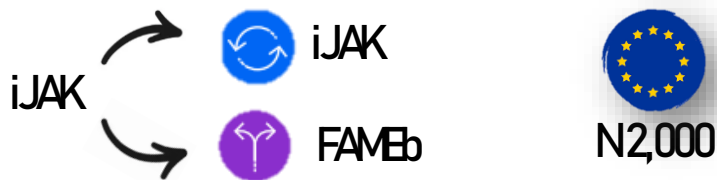
 Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study

CTZ vs ADA N915

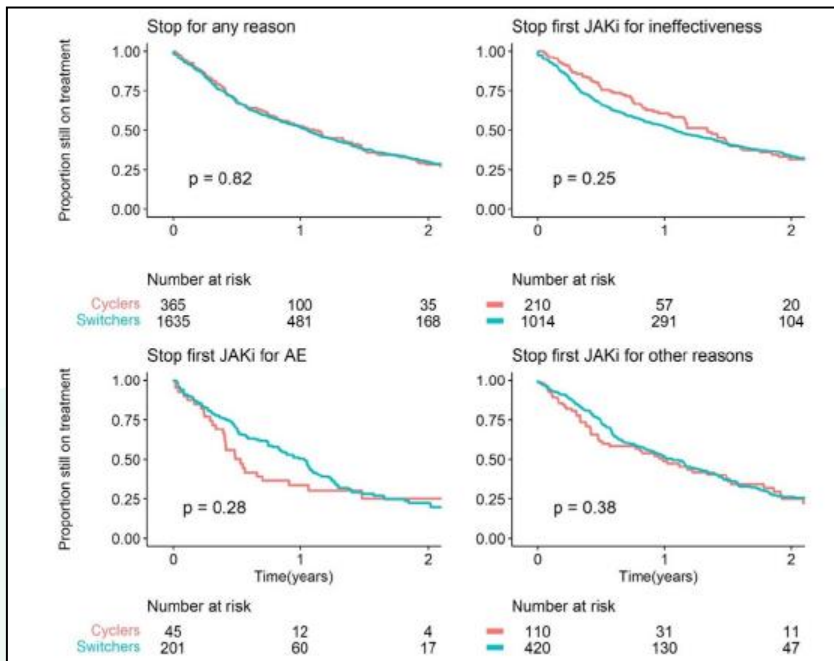
Nb respondedores sem12 switch al otro FAMEb



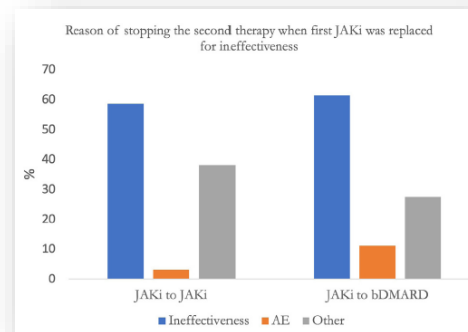
After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question – data from the JAK-pot collaboration of registries



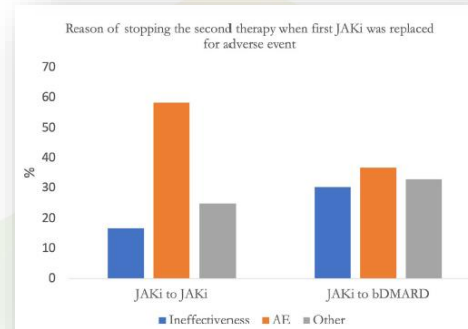
## Persistencia



## Inefectividad



## Efectos adversos



# A favor del cycling iJAK

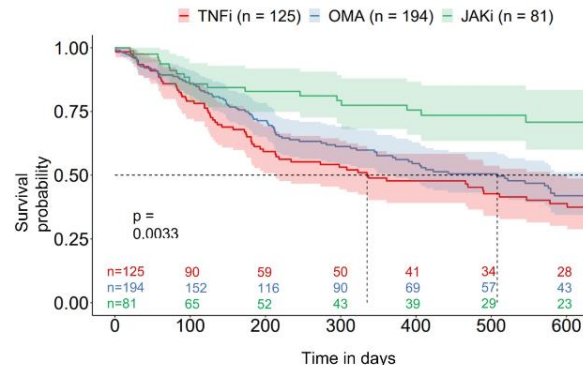


Comparison of drug retention of TNF inhibitors, other biologics and JAK inhibitors in RA patients who discontinued JAK inhibitor therapy



N400

iJAK vs iTNF vs resto

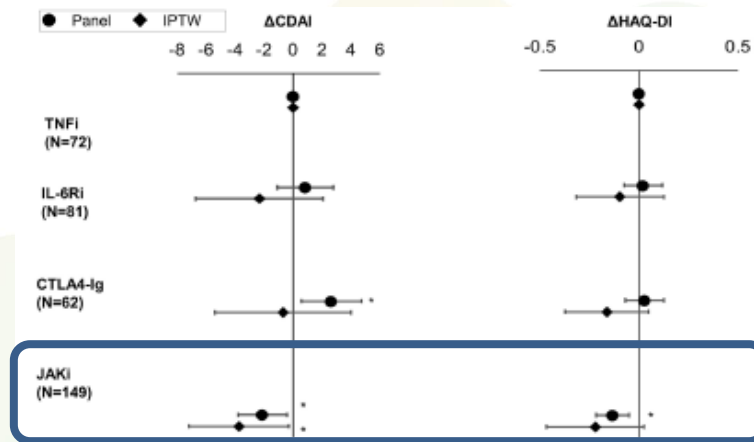


Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry



N353

Díficiles de tratar ( $\geq 2$ FAMEb)



# Recomendaciones según características clínicas de los pacientes

(b)

Factors for making management decisions	Cycle		Swap		
	Anti-TNF	tsDMARD (JAKi)	IL-6Ri	B-cell depletion	Co-stim blockade
Monotherapy <sup>a</sup>	Green	Green	Green	Yellow	Yellow
Minimisation of polypharmacy	Yellow	Green	Green	Green	Yellow
Pregnancy (wish)/lactation <sup>b</sup>	Green	Red	Red	Red	Red
Rheumatoid factor positive	Yellow	White	Green	Green	Yellow
ACPA positive	Yellow	White	Yellow	Green	Green
IMiD <sup>c</sup>	Green	Green	Yellow	Green	Yellow
Vasculitis <sup>d</sup>	Red	Yellow	Green	Green	Yellow
Uveitis <sup>e</sup>	Green	Green	Yellow	Green	Yellow
MACE <sup>f</sup>	Green	Red	Green	White	Green
CV mortality	Green	Red	White	White	White
VTE <sup>g</sup>	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow
Heart failure <sup>h</sup>	Red	White	White	White	White
Anaemia	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow
Type II diabetes	Yellow	White	Green	Yellow	Yellow
Recurrent herpes zoster <sup>i</sup>	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow
Latent tuberculosis <sup>j</sup>	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow
Recurrent or chronic infection <sup>k</sup>	Red	Red	Red	Red	Red
Haematological tumours	Yellow	White	White	Green	Red
Solid tumours (excluding melanoma) <sup>l</sup>	Red	Red	Red	Green	Red
Interstitial lung disease	Red	Red	Red	Green	Green
Pain	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow
Gastric perforation risk/diverticulitis	Yellow	Red	Red	Green	Yellow
Nodules	Yellow	White	White	Green	Yellow
Demyelination events	Red	Yellow	Yellow	Green	Yellow

# Caso clínico



Se decide iniciar con upadacitinib 15 mg qd por buen control previo de la AR con baricitinib

Tras 4 meses, se suspende iJAK por infección por VHZ sistémica

- DAS28-PCR: 2,0 😊



Durante los siguientes 2 años ha fracasado a abatacept (fallo 2º), infliximab (fallo 1º) y tocilizumab (neutropenia)



Se presenta en el Comité de Biológicos para valorar alternativas

# Pregunta 3

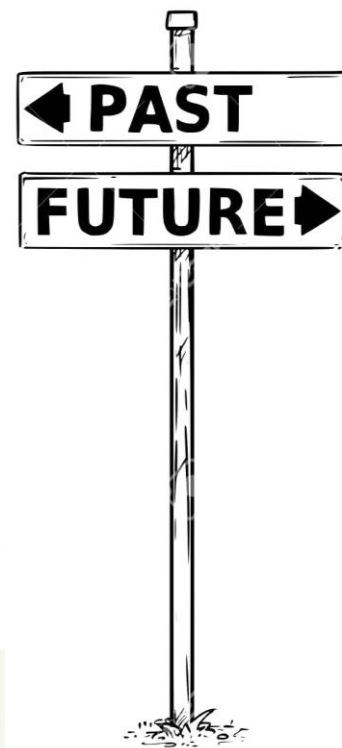
Se propone iniciar doble terapia con filgotinib + adalimumab. Es cierto:

- a) En ningún caso se puede realizar una doble terapia con dos FAMEb/sd
- b) La evidencia que existe para combinaciones de 2 FAMEb/sd distintos en AR es escasa
- c) Solamente se puede realizar una combinación de iTNF + iJAK
- d) Ninguna es cierta

# Combinaciones de FAMEb/sd

Table 1. Summary of Clinical Studies on Dual Biologic Therapy Indicated for Treatment of Rheumatoid Arthritis.

Author (Year), Country, ref.	Study Design	Dual Therapy (n Patients)	Control Arm (n Patients, if applicable)	Study Duration (mo)	Primary Study Outcome	Efficacy of Dual Biologic TX (Yes/No)	Safety Outcomes of Dual Biologic TX
Genovese (2004), USA <sup>7</sup>	RCT	Half-dosage ETN+ANA (n=81); Full-dosage ETN+ANA (n=81)	ETN (n=80)	6	Efficacy: ACR50 at 6 mo	No	Increased rate of SAEs
Weinblatt (2006), USA <sup>8</sup>	RCT	ABA+TNFi or ABA+ANA (n=103)	TNFi or ANA (n=64)	12	Safety	Post-hoc analysis: No	Increased rate of SAEs
Weinblatt (2007), USA <sup>9</sup>	RCT	ABA+ETN (n=85)	ETN (n=36)	12	Efficacy: ACR20 at 6 mo	No	Increased rate of SAEs
Blank (2009), Germany <sup>10</sup>	Retr.	RTX+ETN (n=6)	RTX (n=12)	8	Safety	Yes	Similar safety
Greenwald (2011), USA <sup>11</sup>	RCT	RTX (2x500 mg)+TNFi+MTX (n=33)	TNFi+MTX (n=18)	6	Safety	No	Similar safety
Rigby (2013), USA <sup>12</sup>	Open-label study	RTX (2x500 mg)+TNFi or ABA±DMARDs (n=176)	None	12	Safety	N.a.	Similar safety
Genovese (2018), International <sup>24</sup>	Phase II RCT	ABT-122 (n=166)	ADA (n=55)	3	Safety and efficacy: ACR20 at week 12	Similar efficacy	Similar safety
Glatt (2019), UK <sup>25</sup>	Phase IIa RCT	CTZ+BKZ (n=52)	CTZ (n=27)	5	Efficacy: DAS28 (CRP) at week 20 and safety	Yes	Increased rate of adverse events

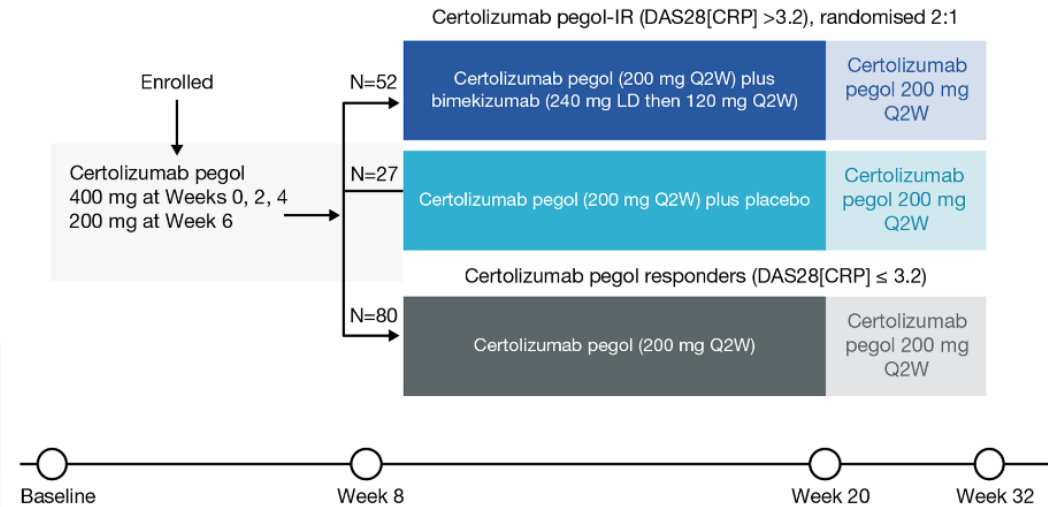


# Combinaciones de FAMEb/sd

Efficacy and safety of bimekizumab as add-on therapy for rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to certolizumab pegol: a proof-of-concept study

## CERTO+BIME

- Mejor respuesta ACR20/50/70 sem 20 y 32
- Mayor número efectos adversos
  - Infecciones 50% vs 22%





# Combinaciones de FAMEb/sd

## ¿Cómo, cuándo y cuánto?



1- Combination of Baricitinib and Anti-TNF in Rheumatoid Arthritis (CRI-RA)\*

ECA fase III ADA + baricitinib

2- Efficacy of a Sequential Treatment Strategy in Rheumatoid Arthritis (SEQUENS-RA)\*

ECA fase III iTNF + ABA

3- Case report: JAKi and TNFi dual therapy is a potential treatment strategy for difficult-to-treat rheumatoid arthritis

\* Sin resultados publicados

# Caso clínico



Se inició adalimumab 40 mg eow + filgotinib 200 mg qd



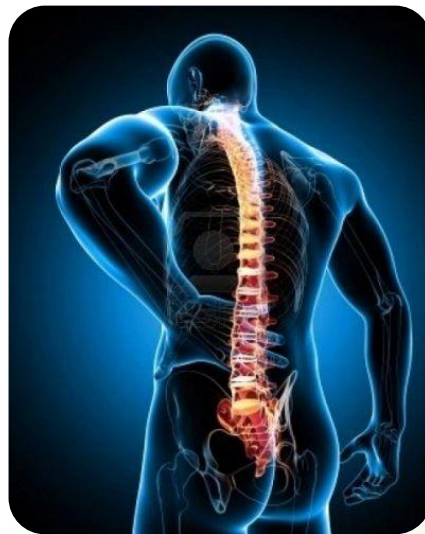
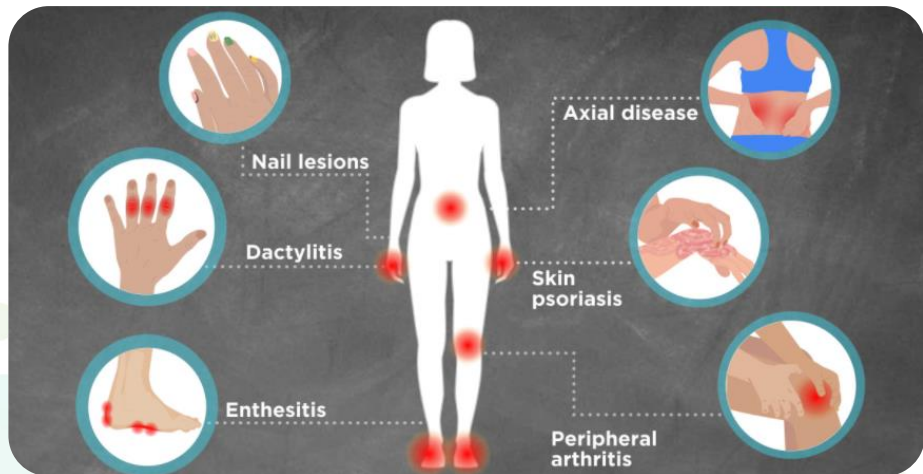
Tras 3 meses de tratamiento

Actualmente el paciente estable

DAS-28 PCR: 2,9 😞 🦋 NAT 3 NAD 3 Dolor 3 PCR 2 mg/dl

Efectos adversos a destacar: Un resfriado vías altas

# Artritis Psoriásica y Espondiloartritis



# Pregunta 4

Para los pacientes con APs:

- Existe una definición clara para los pacientes D2T
- La selección del fármaco dependerá del dominio afectado
- El iTNF es el fármaco con mayor persistencia

# Propuesta definición D2T

## Artritis Psoriásica<sup>1</sup>

- 1-Fallo  $\geq 2$  FAMEb/sd (con 2 distintos MoA) tras fallo FAMEcs
- 2-Signos sugestivos de enfermedad activa/progression,  $\geq 1$ :
  - a. DAPSA  $> 14$  or PASDAS  $> 3,2$
  - b. Signos (incluye RFA e imágenes) y/o síntomas sugestivos de enfermedad activa
  - c. Imposibilidad de reducir corticoides
  - d. Progresión radiográfica rápida
  - e. Buen control de APs, pero con síntomas persistentes que empeoran la calidad de vida (piel/uñas)
  - f. PCR o VSG persistente elevada
- 3-Manejo de los signos y/o síntomas percibido como problemático por el reumatólogo y/o el paciente

## Espondiloartropatía<sup>2</sup>

- 1-Fallo  $\geq 2$  FAMEb/sd (con distintos MoA) o 3 FAMEb/sd
- 2-Signos sugestivos de enfermedad activa/progression,  $\geq 1$ :
  - a. ASDAS  $< 1,3$  o BASDAI  $< 4$
  - b. Signos y/o síntomas sugestivos de enfermedad activa
  - c. Imposibilidad de reducir AINEs
  - d. No aplica
  - e. Buen control de SpA, pero con síntomas persistentes que empeoran la calidad de vida
- 3-Manejo de los signos y/o síntomas percibido como problemático por el reumatólogo y/o el paciente

<sup>1</sup> Clinical Rheumatology (2023) 42:2251-65

<sup>2</sup> Joint Bone Spine. 2023;90; 105512

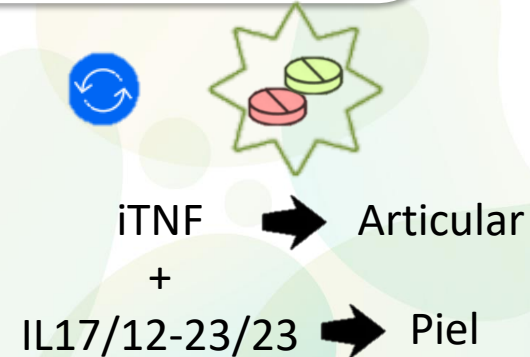
# Características clínicas D2T

## Espondiloartropatía<sup>1,2</sup>

PCR ↑↑ en el diagnóstico  
HLA B27 +  
Psoriasis  
Mujer



## Artritis psoriásica<sup>3,4</sup>

↑ IMC  
Psoriasis  
↑ Dolor  
Fibromialgia  
Comorbilidades



# Caso clínico

Mujer de 45 años, SAMC, fumadora

- Espondilitis anquilosante ASDAS 2,3 
- Enfermedad de Crohn HBI 18 



CF 500  $\mu\text{g/g}$ , PCR 5 mg/dl, Hemograma y BQ correctos



Inició tratamiento con adalimumab 40 mg c/15d con buena respuesta tanto a nivel articular como digestivo tras 6 meses de tratamiento



# Caso clínico



A los dos años, se suspende tratamiento por fallo digestivo y se propone ustekinumab 90 mg c/8 sem. En remisión de la EA



6 meses después....

SpA: Paciente con rigidez matutina, dolor lumbar y  $\uparrow$  PCR ASDAS 3,2   
EC: CF 100  $\mu$ g/g, HBI 4 

Se presenta en el Comité de Biológicos para valorar alternativas



# Pregunta 5

Respecto a pacientes con SpA, la cierta es:

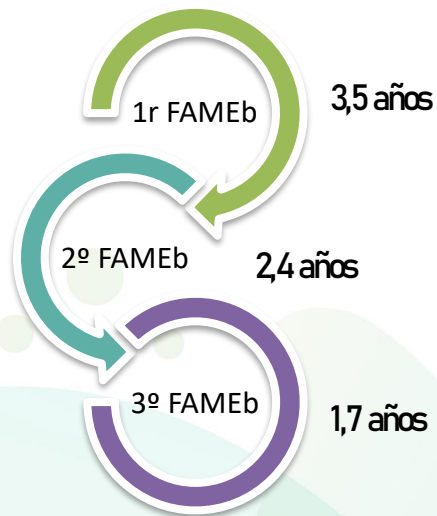
- No hay estudios para valorar FAMEb/sd tras fallo iTNF
- El uso de iJAK en combinación con iTNF es una combinación habitual
- Los estudios de cohortes no muestran diferencias en la persistencia en función de la línea de tratamiento
- Todas son falsas

# Persistencia de los FAMEb

Long-term survival of biological therapy in psoriatic arthritis: 18-year analysis of a cohort in a tertiary hospital



N 159

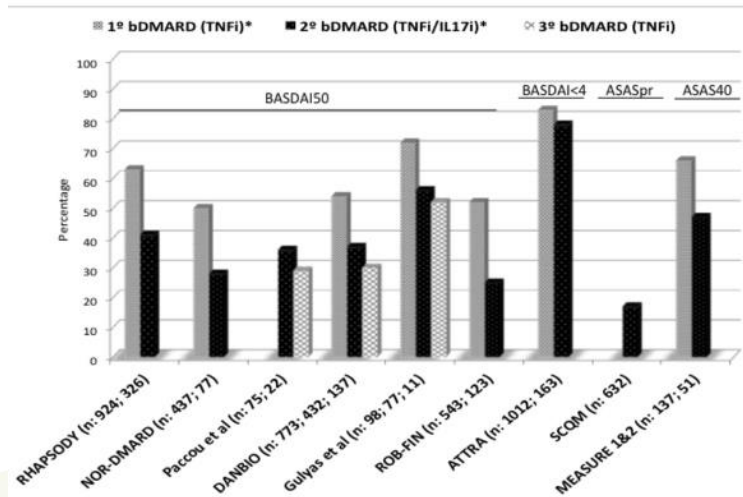


Sexo masculino  
↑Nº articulaciones inflamadas  
Depresión

Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review

1r FAMEb iTNF

N 1.956



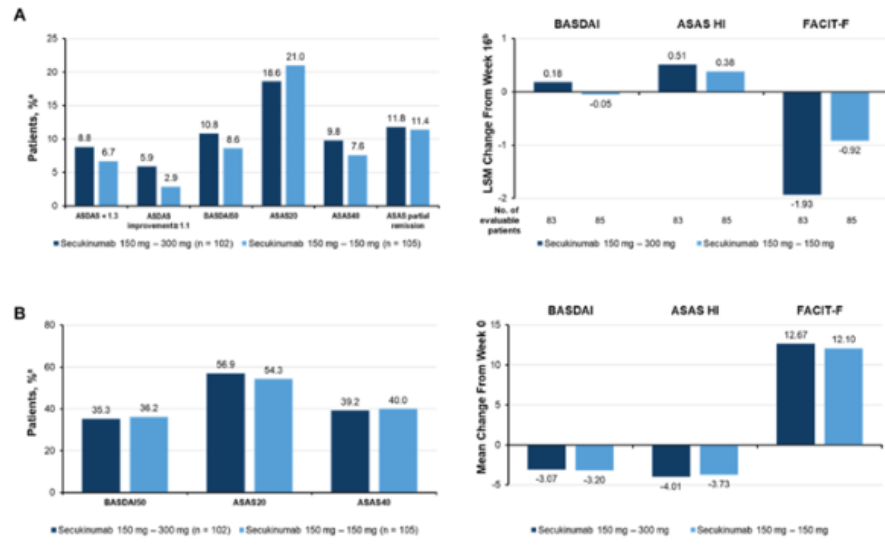
with 66% in those who received IL-17i as first line. The response after switching was not influenced by the reason to discontinue, type of prior TNFi or changing the target.

# Estudios publicados SpA

Fármaco	Evidencia	% fallo iTNF	ASAS40 sem16	Persistencia
Secukinumab	RWD+++ ECA	- 28%	- 42%	60-80%
Ixekizumab	ECA	100%	31%	-
Bimekizumab	ECA	13%	41%	-
Tofacitinib	ECA	23%	41%	-
Upadacitinib	ECA	100%	45%	-

A randomized, double-blind trial comparing secukinumab 300 mg and 150 mg at week 52 in patients with ankylosing spondylitis who did not achieve inactive disease during an initial 16 weeks of open-label treatment with secukinumab 150 mg

**Figure 1.** Improvements at Week 52 Among Patients Randomized at Week 16 Using (A) Week 16 as Baseline and (B) Week 0 as Baseline



**Conclusion:** Patients with AS who did not achieve inactive disease by Wk 16 after receiving SEC 150mg experienced similar clinical response and safety through Wk 52 regardless of dose escalation to SEC 300 mg or continuation on SEC 150 mg.

# Clinical efficacy of alternative TNF inhibitor and secukinumab between primary non-responder and secondary non-responder of prior TNF inhibitor in ankylosing spondylitis

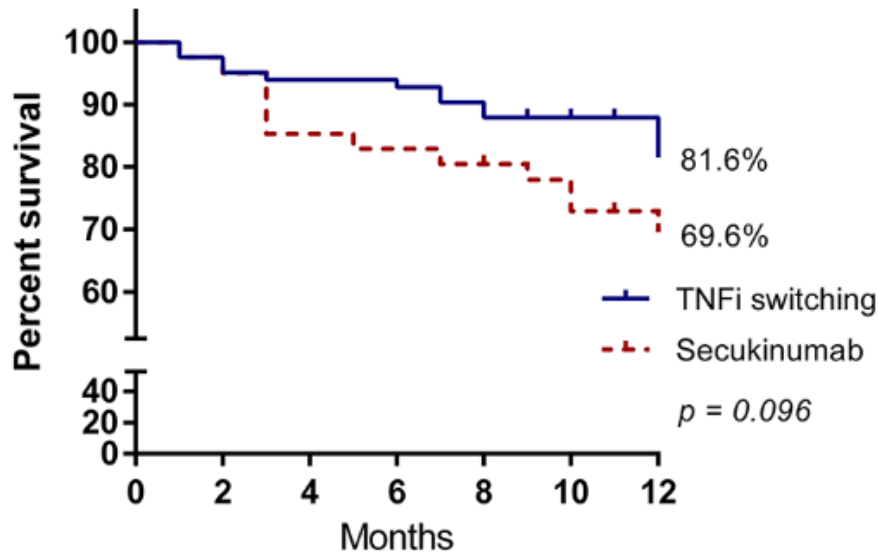
## Secukinumab vs 2° iTNF

Fallo 1° iTNF

HR:0,42 IC95%: 0,08-2,17; p 0,300

Fallo 2° iTNF

HR:3,77 IC95%: 1,03-13,7; **p 0,045**





**Figure 1.** Drug retention rate of secukinumab versus alternative TNF inhibitors at 1 year.

# Caso clínico



Se propone cambio a upadacitinib 30 mg c/24h




IL-17   
Vedolizumab  
IL-23  
iTNF 



4 meses después....

SpA: Paciente sin rigidez matutina, dolor lumbar 1

ASDAS 2,0 

EC: Remisión clínica y radiológica HBI 4 

# Conclusiones

1

Los **pacientes D2T** **adolecen** de **estudios aleatorizados** que permitan definir la estrategia más adecuada para cada caso

2

A pesar de los **múltiples FAMEb** disponibles para la **AR**, **no** hay una **estrategia clara** para los pacientes D2T.

3

En las **espondiloartropatías no** se dispone de una **definición consensuada** que permita homogenizar los resultados

4

La **decisión** para cada **tratamiento** se debe **individualizar** en base a los **tratamientos previos** y la **clase de fallo** a los mismos



**Gracias por su atención**  
**Eskerrik asko zure arretagatik**  
**Gràcies per la seva atenció**  
**Grazas pola súa atención**

[csegui@fphag.org](mailto:csegui@fphag.org)