

Causas de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria a inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoide

M. Casellas Gibert¹, N. Padullés Zamora^{1,3}, N. Carballo Martínez⁴, F.J. Juanola Roura⁵, F.J.A. Narváez García⁵, A. Padullés Zamora^{1,3}, E. Santacana Juncosa^{1,3}, F. Morandeira Rego⁶, H. Colom Codina^{2,3}

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universitat de Barcelona (UB). ³Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁴Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona. ⁵Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁶Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que requiere tratamiento a largo plazo.

Dado que el daño articular en pacientes con AR habitualmente es progresivo y éstos requieren tratamiento durante largos periodos de tiempo, es necesario un seguimiento a largo plazo para evaluar la eficacia y la seguridad de los tratamientos e intervenciones. Los fármacos biológicos han supuesto un gran avance terapéutico en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

La European League Against Rheumatism (EULAR) define la falta de respuesta primaria como una reducción $\leq 0,6$ del Disease Activity Score (DAS) en 28 articulaciones, valorando la velocidad de sedimentación glomerular (DAS28-VSG) inicial tras 12-24 semanas de tratamiento y la pérdida de respuesta secundaria como un aumento en DAS28-VSG $> 0,6$ o un aumento de actividad de la enfermedad. Uno de los pilares del tratamiento de la AR en la actualidad son los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (iTNF α); sin embargo, se ha descrito que un 33% de los pacientes con AR no responden inicialmente a estos fármacos, y hasta el 30% pierden la respuesta clínica inicial con el tiempo. Esta variabilidad e incapacidad de predecir la respuesta a los iTNF α se ha descrito como intrínseca a la terapia biológica para la AR.

Identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar pérdida de respuesta, tanto primaria como secundaria, podría permitir que un número significativo de ellos alcanzara su objetivo terapéutico realizando los ajustes adecuados.

Así, el objetivo principal de este estudio es la revisión de la evidencia que incluya información sobre las causas de falta o pérdida de respuesta, así como de los factores que influyen en la predicción de la respuesta a los iTNF α en la AR.

Palabras clave: Artritis reumatoide, agente biológico, monitorización farmacocinética.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease which requires long-term treatment.

As the joint damage in patients suffering from RA tends to be progressive and these patients require treatment over long time periods, follow-up is required over the long term in order to evaluate the efficacy and safety of the treatments and interventions. There have been significant advances in treatment due to biopharmaceuticals (biologics) for the treatment of immune-mediated inflammatory disease.

The European League Against Rheumatism (EULAR) defines a lack of primary response as: a reduction of ≤ 0.6 of the Disease Activity Score (DAS) in 28 joints, evaluating the initial glomerular sedimentation rate (DAS28-VSG) after 12-24 weeks treatment; and the loss of secondary response as an increase in DAS28-VSG by > 0.6 , or an increase in the activity of the disease. A key pillar in the modern treatment of RA are tumour necrosis factor alpha inhibitors (TNF α); however, it has been reported that 33% of patients with RA do not initially respond to this treatment, and up to 30% of patient see their clinical response disappear over time. This variability and lack of ability to predict response to TNF α inhibitors has been described as being essential in the treatment of rheumatoid arthritis with biologics.

Identifying patients with the greatest probability of presenting with a loss of response, whether it be primary or secondary, could make it possible for a significant number of patients to achieve their therapeutic objectives by implementing the necessary adjustments to treatment.

As such, the primary aim of this study is to review the evidence which includes information on the causes for a lacking response or the loss of response, as well as to review the factors influencing how the response to TNF α inhibitors used in RA can be predicted.

Keywords: Rheumatoid arthritis, biopharmaceuticals, pharmacokinetic monitoring.

Conflicto de intereses:

El autor primer firmante del manuscrito de referencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Correspondencia:

M. Casellas Gibert. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).
Correo electrónico: miriamcasellasgibert@gmail.com

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, sistémica y crónica que cursa con afectación simétrica de múltiples articulaciones y que conduce, si no se controla correctamente, a la destrucción articular por erosión del cartílago y el hueso, causando deformidades, dolor y tumefacción, y alteración funcional, lo que aumenta la mortalidad^{1,2}.

Se caracteriza por la presencia de sinovitis, erosiones óseas y daño progresivo del cartílago, y cursa con dolor y rigidez, además de la posible aparición de comorbilidades que pueden incidir y modificar el pronóstico de la enfermedad.

Las características extraarticulares más comunes de la AR incluyen anemia de tipo inflamatorio por enfermedad crónica, fatiga, pericarditis o pleuropericarditis, neuropatía, enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural, bronquiectasia, epiescleritis, escleritis, esplenomegalia, vasculitis y enfermedad renal, que pueden aparecer durante el curso de la enfermedad². Dada su heterogeneidad, la AR se considera un síndrome clínico que abarca varios subconjuntos de enfermedades, caracterizados por una desregulación inmune. Si no se trata correctamente, puede provocar inflamación crónica y daño irreversible en las articulaciones u órganos².

Los principales marcadores biológicos de utilidad clínica en AR son: a) factor reumatoide (FR); b) anticuerpos antiproteínas citrulinadas (anti-CCP) positivos, y c) reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [PCR])².

Las pruebas de imagen muestran de forma característica osteopenia, disminución difusa y homogénea de los espacios articulares, sinovitis, erosiones marginales en el espacio articular, con presencia o no de aumento de volumen de los tejidos blandos y edema. La radiografía continúa siendo la técnica más utilizada para evaluar el daño articular en la AR precoz. Sin embargo, su baja sensibilidad en la detección de erosiones y la imposibilidad de identificar la sinovitis han propiciado la introducción de otras modalidades de diagnóstico por imagen, como la ecografía y la resonancia magnética (RM), que permiten la identificación directa de la inflamación sinovial y de las erosiones. La RM tiene la ventaja de permitir el diagnóstico

del edema óseo, que se considera un marcador precoz de inflamación activa y un precursor de la aparición de nuevas erosiones^{3,4}.

Cabe destacar que no hay un único marcador analítico, clínico o prueba de imagen patognomónicos que diagnostiquen definitivamente la AR².

Aunque la mayoría de los pacientes con AR son seropositivos, es decir, presentan autoanticuerpos, como el FR o los anti-CCP, aproximadamente un tercio de los pacientes con AR son seronegativos^{2,5}. Por tanto, el diagnóstico de la AR consiste en la evaluación de un conjunto de parámetros, como son: la clínica, el patrón de síntomas, el examen físico, y los resultados de pruebas serológicas y hallazgos de imágenes².

La AR pertenece al grupo de enfermedades multifactoriales, en cuyo desarrollo influyen diversos factores de riesgo ambientales y genéticos, entre los cuales los más destacados son la presencia del *locus* HLA-DRB1 (el mayor factor de riesgo genético), el tabaco (el mayor factor de riesgo en relación con el estilo de vida para los pacientes con AR seropositiva), un elevado índice de masa corporal (IMC), el consumo de alcohol y una dieta poco saludable; la mala salud dental y el bajo nivel socioeconómico también pueden afectar la susceptibilidad a la AR². Por otro lado, tener un familiar con la enfermedad aumenta el riesgo de AR hasta 3 veces; sin embargo, la mayoría de los pacientes no tienen antecedentes familiares².

La prevalencia mundial de la AR es del 0,5-1% en la población adulta, y en España del 0,3-1,6%^{6,7}. Las diferencias se deben principalmente al tamaño muestral y a la definición del caso. La incidencia estimada de AR es de 16,5/100.000 casos por año en el sur de Europa, y de 29/100.000 en el norte de Europa y Estados Unidos. La incidencia es mayor en las mujeres. Puede aparecer a cualquier edad, aunque más habitualmente a los 50-60 años^{2,6,7}.

Dado que los tratamientos para la AR no son curativos, el principal objetivo terapéutico es la reducción de la inflamación, los síntomas y el daño articular hasta alcanzar la remisión o un bajo nivel de actividad inflamatoria⁸.

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan como primera línea de tratamiento los fármacos antirreu-

en profundidad

Causas de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria a inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la artritis reumatoide

máticos modificadores de la enfermedad convencionales (FAMEc), preferiblemente metotrexato (MTX). También se utilizan azatioprina y leflunomida, generalmente tras el fallo o la intolerancia a MTX o en terapia combinada. Los pacientes con una actividad de la enfermedad entre moderada y severa que presentan intolerancia, o que no logran obtener una respuesta óptima al tratamiento con uno o varios FAMEc, pueden beneficiarse de la adición de un agente biológico a su régimen terapéutico.

Actualmente existen 10 tratamientos biológicos con indicación en la AR, dirigidos contra dianas patogénicas diferentes: anakinra (IL-1), infliximab (IFX), adalimumab (ADM), etanercept (ETN), certolizumab (CTZ), golimumab (factor de necrosis tumoral [TNF]), rituximab (RTX) (linfocito B), abatacept (ABT) (molécula de coestimulación), tocilizumab (TCZ) y sarilumab (interleucina 6 [IL-6]).

Actualmente, en primera línea de tratamiento se utilizan los FAMEc, entre los que destacan MTX, azatioprina

y leflunomida, de forma concomitante o no con glucocorticoides⁸⁻¹⁰. La dosis de MTX es muy variable, y se ajusta principalmente en función de la tolerancia. La vía subcutánea (s.c.) es más efectiva que la oral (v.o.), ya que permite alcanzar una concentración pico en plasma y un área bajo la curva mayor. La tolerancia s.c. es mejor que la v.o. o intramuscular (i.m.)¹¹.

Se recomiendan dosis de MTX ≥ 10 mg/semana y, ante su contraindicación, se aconseja leflunomida en combinación con un agente biológico⁸. Además, para dosis de MTX ≥ 25 mg, la vía de administración recomendada es la s.c., debido a una alta variabilidad en la biodisponibilidad de MTX v.o. en dosis elevadas¹².

Los pacientes que presentan una AR activa precoz o establecida, de intensidad moderada-grave y que fracasen a los FAMEc, incluido MTX en dosis adecuadas, son candidatos a recibir FAMEc combinado con un FAME biológico o sintético dirigido en segunda línea y sucesivas, con eficacia demostrada en ensayos

Especialistas en distribución al Sector Salud



Entregas con **control de temperatura** en centros hospitalarios, clínicas, laboratorios, farmacias, parafarmacias y distribuidores, asegurando la **trazabilidad física y térmica por cada bulto** que compone la expedición. Y dando cumplimiento a las directrices de **Buenas Prácticas de Distribución** de Medicamentos de Uso Humano y a los requerimientos adicionales del sector.

2 - 8 °C
15 - 25 °C



Entregas Premium según el servicio acordado **antes de las 8:30 h, de las 10:00 h y de las 12:00 h.**
Entregas en **sábados** antes de las **13:00 h.**

- Entrega hospitalaria en almacén, planta y quirófano
- Control de stock en hospital, fecha de caducidad, lotes, etc.
- Gestión integral del instrumental médico
- Servicios dedicados
- Logística inversa
- Home Delivery

Experiencia

Más de

1 millón de entregas anuales

en hospitales, clínicas y farmacias, avalan nuestra garantía de servicio en establecimientos sanitarios.



Certificado concedido por AENOR sobre conformidad en cumplimiento de dichas prácticas (GDP)

Contacta con nosotros:

900 100 000
www.nacex.com

@nacex
@NACEXclientes

blog.nacex.es

youtube.com/NACEXservicioexpres

linkedin.com/company/nacex



clínicos (EC) controlados^{8,10}. Aproximadamente el 90% de los pacientes con AR reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (iTNF α) (IFX, ADM, ETN, CTZ pegol, golimumab) como su primer tratamiento FAME biológico, a pesar de que varias terapias alternativas con un mecanismo de acción diferente están aprobadas como opciones de primera línea¹³. Éstos son IL-1 (anakinra), modulador de la activación de las células T (ABT), anti-IL6 (TCZ y sarilumab) e inhibidores selectivos de las Janus quinasas (JAK) (baricitinib y tofacitinib).

Para evaluar la respuesta clínica al tratamiento se utiliza el Disease Activity Score (DAS28-VSG) (rango: 0-9,5), una variable compuesta que incluye el recuento de articulaciones inflamadas y/o dolorosas de una selección de 28, la valoración de síntomas por parte del paciente y la velocidad de sedimentación glomerular (VSG). La remisión se define si DAS28-VSG $\leq 2,6$, baja actividad clínica si $2,7 < \text{DAS28-VSG} \leq 3,2$, actividad moderada si $3,2 < \text{DAS28-VSG} \leq 5,1$ y actividad elevada si DAS28-VSG $> 5,1$. Se considera buena respuesta al tratamiento si DAS28-VSG es $> 3,2$ o $< 5,1$, siempre que haya habido una reducción significativa (DAS28-VSG $> 1,2$) del índice DAS28-VSG¹⁴.

Alrededor del 60% de los pacientes que no responden a los FAMEc responden a los iTNF α ¹⁵, aunque menos de la mitad de los que responden logran la remisión completa de la enfermedad¹⁵. Algunos de los pacientes con AR que remite tras el tratamiento con iTNF α permanecen libres de la enfermedad después de la interrupción de este fármaco¹⁵. Aunque la pérdida de la respuesta clínica inicial ocurre con frecuencia, todavía no se han descrito predictores firmes de respuesta a iTNF α biológicos. La falta de respuesta primaria y la pérdida de respuesta secundaria a los iTNF α son factores limitantes en el tratamiento de la AR: un 33% de los pacientes no responden al iTNF α (*primary non-response* [PNR])¹⁶⁻¹⁸, y hasta el 30% pierden la respuesta clínica inicial con el tiempo^{15,19-21}. Esta variabilidad e incapacidad de predecir la respuesta a los iTNF α se ha descrito como intrínseca a la terapia biológica para la AR²¹. La falta de respuesta primaria se ha atribuido a la heterogeneidad de la enfermedad en función de los tipos de mecanismos inflamatorios y subconjuntos de células involucra-

das^{22,23}. Según el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología, en pacientes con AR tras respuesta inadecuada al primer iTNF α se puede usar un segundo iTNF α o un biológico dirigido a otra diana terapéutica⁸.

Falta de respuesta primaria y secundaria a iTNF α

La evaluación de la actividad de la enfermedad a las 12 semanas del inicio del tratamiento con un FAME biológico puede predecir la eficacia clínica y la progresión radiográfica en la semana 56. Es poco probable que los pacientes que presentan una elevada actividad de la enfermedad a los 3 meses del inicio del tratamiento tengan un buen resultado al cabo de 1 año²⁴.

Los pacientes se clasifican como respondedores o no respondedores en función de la reducción de su puntuación DAS28-VSG. Se considera PNR si no hay una reducción $> 0,6$ en el DAS28-VSG inicial después de 12-24 semanas de tratamiento²⁴.

La pérdida de respuesta (*loss of response* [LOR]) a iTNF α se define cuando hay un aumento en DAS28 $> 0,6$ durante 6 meses, o si hay un aumento en la actividad de la enfermedad según la European League Against Rheumatism (EULAR)^{2,9,25}. La LOR se ha descrito con la mayoría de los FAMEc y tratamientos biológicos iTNF α . No todos los pacientes con AR responden a la dosis estándar de los iTNF α , si no que un 28-58% muestran una baja respuesta (mejoría del 20% según la American College of Rheumatology [ACR20]) a estos medicamentos en EC aleatorizados²⁶. La LOR al tratamiento con FAME en la AR se definió por la necesidad de uso de terapia adicional con otro FAME²⁷, el aumento de la dosis de iTNF α ³¹ y las tasas de supervivencia del fármaco^{13,16,28-30}. El tiempo hasta la interrupción del tratamiento con un agente biológico se ve influenciado por la pérdida de eficacia, la inmunogenicidad, los eventos adversos y/o la mala adherencia al tratamiento³¹. Los factores relacionados con una mayor necesidad de interrupción o cambio de la terapia biológica son: actividad inflamatoria de la enfermedad basal, uso previo de iTNF α , no concomitancia con MTX, edad avanzada, discapacidad funcional media basal y necesidad de uso concomitante de corticoides³².

Tabla 1

Respuestas ACR (American College of Rheumatology) de las terapias aprobadas por la Food and Drug Administration de primera línea para la artritis reumatoide

	3 meses						6 meses					
	ACR 20		ACR50		ACR70		ACR20		ACR50		ACR70	
Etanercept	66 (33) ^a	33 ^b	42 ^c	42	15	15	71 (27)	44	39 (3)	36	15 (0)	15
	-	-	-	-	-	-	73 (27)	46	48 (10)	38	21 (1)	20
Infliximab	-	-	-	-	-	-	58 (20)	38	28 (4)	24	11 (0)	11
	-	-	-	-	-	-	55	36	28 (5)	23	12 (0)	12
Adalimumab	-	-	-	-	-	-	63 (30)	33	39 (10)	29	21 (3)	18
	-	-	-	-	-	-	62 (27)	35	36 (11)	25	18 (3)	15
Certolizumab	-	-	-	-	-	-	59 (14)	45	37	29	21 (3)	18
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Golimumab	55 (33)	22	35 (10)	25	13 (4)	9	60 (28)	32	37 (14)	23	20 (5)	15
	-	-	-	-	-	-	-	-	38 (15)	23	-	-

^aPorcentaje de respuesta para la dosis máxima aprobada más metotrexato (MTX).

^bLos números entre paréntesis son el porcentaje de respuesta para los pacientes control en tratamiento con MTX.

^cValor ajustado en porcentaje del placebo (diferencia entre inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa más MTX y control con MTX).

Adaptada de: Johnson et al.³⁵

En la tabla 1 se muestran las respuestas ACR20, 50 y 70 de pacientes con AR tratados con iTNFα. La respuesta ACR50 es un objetivo alcanzable para los pacientes con AR y puede mantenerse durante al menos 3 años, aunque sólo el 25-42% de los pacientes lo alcanzan³³. Esto concuerda con el porcentaje de pacientes que se estima que obtienen respuestas ACR20, 50 y 70 a estos medicamentos en la semana 24 de tratamiento: ACR20 13-46%, ACR50 11-38%, ACR70 8-20%³³.

En el estudio multicéntrico, prospectivo y observacional MODERATE, realizado en 157 pacientes con AR de 19 centros italianos tratados con iTNFα (IFX, ADM, ETN, golimumab y CTZ), se observó que el 21% alcanzó la remisión clínica al año, y el 58% una reducción en DAS28 >1,2 puntos. El 46% de los pacientes presentaron una respuesta moderada al tratamiento según los criterios EULAR, y el 35% de ellos alcanzaron una buena respuesta³⁰. Considerando los datos epidemiológicos del periodo 2012-2019 de pacientes con AR en Cataluña, la duración media del tratamiento dentro de los 84 meses de seguimiento ha sido de 37,7 meses, con una duración mínima de 3 y máxima

de 83,6 meses¹⁰. De 3.869 tratamientos finalizados, los principales motivos de discontinuación fueron el fracaso del tratamiento por falta o pérdida de respuesta (1.799 casos; 54%) y por efectos adversos (531 casos; 16%). Un 59,9% de los pacientes obtuvieron respuesta clínica (DAS28 <3,2) durante el primer año con los tratamientos de primera línea, y el 37,1% lograron una remisión clínica (DAS28 <2,6), similar a las proporciones referidas para los EC.

Un grupo de investigación de AR de Suecia observó una permanencia del 79% a iTNFα a los 20 meses en 166 pacientes con AR que recibieron ETN, y del 75% en 135 pacientes que recibieron IFX³⁴. En un estudio llevado a cabo en Holanda, que incluyó a 230 pacientes tratados con IFX, ADM o ETN, no se encontraron diferencias en la permanencia del tratamiento entre los tres biológicos iTNFα³⁵, al igual que en el estudio realizado en Suiza con 1.198 pacientes también tratados con IFX, ADM o ETN²⁶. El tiempo medio de supervivencia fue de 37 meses, y el tiempo máximo de seguimiento para IFX, ADM y ETN fue de 35, 69 y 30 meses, respectivamente. Las tasas de supervivencia al año fueron del 66, 73 y 74%, respectivamente³⁶. En

registros españoles, la supervivencia a los biológicos iTNF α fue del 86% tras 12 meses en un grupo combinado de 1.309 pacientes (1.070 con AR) que recibieron 1.172 cursos de tratamiento de IFX y 164 de ETN³⁵. No obstante, la falta o pérdida de respuesta se define como la razón principal de interrupción del iTNF α tras una exposición prolongada^{31,32,37}, y en general ocurre en el 48% de los pacientes, mientras que el 34% de los pacientes interrumpen el tratamiento debido a los efectos adversos^{32,37}.

En un estudio que comparaba el tratamiento de AR con MTX en combinación con placebo frente a IFX, 44 pacientes (50%) de los que recibieron MTX en monoterapia interrumpieron el tratamiento, en comparación con los 71 pacientes (21%) que recibieron biterapia con MTX e IFX. La falta de eficacia fue la razón de la interrupción en 32 pacientes (36%) en el grupo que recibió MTX en monoterapia y 40 pacientes (12%) que recibieron IFX + MTX. Un número similar de pacientes en los 2 grupos de tratamiento interrumpieron la terapia debido a eventos adversos³⁸.

Según datos disponibles de 2012 a 2019 de pacientes con AR en Cataluña, 1.799 (54%) discontinuaron su tratamiento debido a la falta o pérdida de respuesta, y 531 (16%) lo hicieron por la aparición de efectos adversos, que suponen dos de las principales causas de interrupción del tratamiento de acuerdo también con otros estudios^{39,40}. La supervivencia a los fármacos anti-TNF en pacientes con AR fue de 47 meses³⁶. La tasa de retención general de 10 años de los agentes iTNF α como fármacos de primera línea fue del 23%^{2,28}.

Dos EC aleatorizados controlados mostraron que aproximadamente la mitad de los pacientes que presentan LOR responden tras el cambio a un segundo iTNF α . El primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 37 pacientes en tratamiento con CTZ, mostró una buena seguridad, tolerancia y respuesta terapéutica (medida por ACR20) a las 24 semanas de seguimiento. Se detectaron efectos adversos leves en 16 pacientes (59,3%) tratados con CTZ y en 4 (40%) del grupo control con placebo, pero no se reportaron efectos adversos graves, neoplasias ni infecciones oportunistas secundarias severas relacionadas con el tratamiento con CTZ. Los autores proponen su uso en pacientes que presentan LOR a

iTNF α ⁴¹. En el estudio GO-AFTER, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, de 160 semanas de seguimiento, se comparó placebo frente a golimumab en dosis de 50 o 100 mg s.c. cada 4 semanas. Ambas dosis de golimumab comportaron una mejoría clínica significativa en el 57-67% de los pacientes que continuaron con golimumab, y se describió una seguridad equivalente a la de los otros iTNF α más ampliamente estudiados¹⁰.

El *switching* sin cambio de diana terapéutica también se ha demostrado efectivo en PNR según el estudio EXCELERATE, un ensayo aleatorizado, simple ciego, paralelo de superioridad, en el que se aleatorizó a un total de 915 pacientes de 151 centros de todo el mundo a recibir CTZ o ADM, ambos en combinación con MTX. Los no respondedores (DAS28-ESR >3,2 o sin una mejoría $\geq 1,2$) fueron reasignados al tratamiento paralelo. El 58-62% de los pacientes inicialmente no respondedores respondieron al segundo iTNF α a las 12 semanas tras el *switching*.

No obstante, el cambio a una terapia dirigida frente a una diana diferente a iTNF α también puede ser una estrategia aceptable. Los productos biológicos no iTNF α más utilizados son ABT, RTX y TCZ.

De hecho, en un estudio retrospectivo de 2.684 pacientes, las tasas de permanencia de tratamiento fueron más altas para ABT al inicio del tratamiento (69,3%) y TCZ tras el cambio (77%), mientras que ADM mostró la tasa de persistencia más baja tanto para iniciadores como tras el cambio (48,2 y 28,8%), seguido de ETN (51,3 y 41%). ADM y ETN tuvieron una peor tasa de continuidad en comparación con IFX para los iniciadores, mientras que la continuidad de tratamiento tras el cambio a TCZ fue significativamente mejor⁴². Estos resultados concuerdan con los del registro de Canadá, que reflejó una mayor continuidad de TCZ en comparación con ADM y ETN tras el cambio por PNR a un primer iTNF α ⁴³. El registro US CORRONA comparó la eficacia clínica de RTX y un segundo iTNF α en pacientes que no respondieron a un agente iTNF α inicial (remisión o baja actividad, respuestas ACR20, 50 o 70, o una mejora en el Health Assessment Questionnaire [HAQ]), y mostró que RTX fue superior en las categorías ACR20, ACR50 y HAQ⁴⁴ frente a iTNF α .

Tabla 2

Mecanismos de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria en la EII y la AR		PNR	LOR	Descrito en EII	Descrito en AR
Inmunogenicidad	Desarrollo de anticuerpos antibiólogo que neutralizan el fármaco iTNF α mediante la formación de inmunocomplejos e incrementando su CL	×	×	×	×
Fallo farmacocinético	Concentraciones infraterapéuticas de iTNF α en ausencia o presencia de títulos bajos de anticuerpos antibiólogo. Se produce un aumento en la eliminación no inmunogénica	×	×	×	×
Autoanticuerpos	Los títulos altos de ANA y anticuerpos anti-dsDNA podrían provocar la interacción con los iTNF α , reduciendo su eficacia		×		
Expresión génica y proteica	Expresión alterada de los genes para APO, incrementada de quimiocinas inflamatorias, como CXCL20, CXCL9, CXCL10, MMP1, MMP3 y MMP12. También relacionada con la alteración de las rutas de estrés oxidativo: metabolismo de la cisteína y la metionina		×	×	
Valores analíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos antipeptidos/anti-CCP positivos^a • Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito^b • Metabolitos: <ul style="list-style-type: none"> – Glicerol 3-fosfato^b – Betonicina^b – N-acetilalanina^b – Ácido hexanoico^b – Taurina^b – Ácido 3-aminobutírico^c – Ácido cítrico^a – Ácido quínico^a 	×			×
Características del paciente, fenotipos de la enfermedad y niveles tisulares	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad e IMC elevado (niveles de fármaco superiores, pero menor respuesta clínica) • Fumar • Albúmina basal alterada • Sexo femenino • Terapia concomitante con tiopurina • Calprotectina basal elevada • Tratamiento con inmunomodulador concomitante: incrementa los niveles plasmáticos de iTNFα, disminuye el título de anticuerpos anti-iTNFα, y se ha relacionado con una mayor respuesta clínica • Actividad inflamatoria severa (menor eficacia de iTNFα por mayor CL) 	×	×	×	×
Dosis de iTNF α	La intensificación de iTNF α se ha relacionado con una mejor respuesta clínica		×	×	×
Genotipo	Mejor respuesta si: <ul style="list-style-type: none"> – Genotipo TNF-308 G/G – Alotipos G1m1 y F1m17 en la cadena pesada de la IgG1 – Locus HLA-DRB1 – 25 SNP relacionados con la función de las células T – Factor nuclear kappa B – Gen mediador del complejo de la subunidad 15 (MED15) Mayor riesgo de no respuesta: <ul style="list-style-type: none"> – Portadores de rs3397C/C, rs1061622G/G, NFKB2rs1056890T^b – rs2378945 – rs12142623 – rs7962316 – rs1350948 – rs4694890 – rs2378945^c – rs12142623 – rs1568885 – rs1447722 – rs1813443 – rs4651370 – rs4411591 – rs7767069 – rs6427528^d – rs4651370 – rs1061631A/A* 	×			×

ANA: anticuerpos antinucleares; APO: apolipoproteína; AR: artritis reumatoide; anti-CCP: anticuerpos antiproteínas citrulinadas; CL: aclaramiento; CXCL: ligando de quimoquina C-X-CL; dsDNA: DNA de doble cadena; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HLA: antígeno leucocitario humano; IMC: índice de masa corporal; iTNF α : inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa; LOR: pérdida de respuesta secundaria; MMP: metaloproteínasa de la matriz; PNR: falta de respuesta primaria; SNP: polimorfismos de nucleótidos simples^{5,24,31,52-55}. *Aunque mínima significación y no confirmado por metaanálisis. ^aMejoría clínica asociada sólo con ABT, no con iTNF α . ^bAsociado a una mejoría de DAS28-VSG tras tratamiento con iTNF α . ^cAsociado con ABT. ^dAsociado con ETN.

REFLEX, un EC en fase III de 520 pacientes con una AR activa y una respuesta inadecuada a uno o más agentes $iTNF\alpha$, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, mostró una mejoría clínicamente significativa de los pacientes en tratamiento con RTX en la semana 24¹¹. El EC RADIATE evaluó la eficacia y la seguridad de TCZ en dosis de 4 u 8 mg/kg en pacientes con una respuesta inadecuada a uno o más $iTNF\alpha$. Este ensayo controlado con placebo de 499 pacientes puso de manifiesto que TCZ concomitante con MTX es efectivo y seguro para lograr una respuesta clínica rápida y sostenida⁴⁴.

Factores que influyen en la predicción de respuesta a $iTNF\alpha$

La identificación de las causas y la obtención de biomarcadores predictores de eficacia podrían proporcionar una herramienta útil para poder anticiparse al fallo terapéutico primario o secundario, así como para seleccionar nuevas estrategias terapéuticas, minimizar los efectos adversos y reducir costes.

Entre las distintas estrategias para mejorar la respuesta en pacientes con AR tratados con $iTNF\alpha$ estaría la administración concomitante de FAMEc (se ha descrito que mejora las tasas de respuesta a los $iTNF\alpha$); MTX es el FAMEc con mejores resultados de respuesta. El mecanismo específico de sinergia entre $iTNF\alpha$ y MTX podría explicarse por la supresión de la formación de anticuerpos $iTNF\alpha$ y el aumento de las concentraciones plasmáticas predosis^{13,27,45,46}. El cambio a otro $iTNF\alpha$ puede ser una estrategia alternativa para mejorar la respuesta en los pacientes con AR^{47,48}.

En conjunto, estos datos respaldan la noción de que la LOR podría mejorarse mediante una estrategia de *switching*.

La mejor respuesta tras el cambio se atribuye a las diferencias en la estructura, la acción inmunológica, la inmunogenicidad y la farmacocinética⁴⁹. El *switching* de ETN a ADM logró alcanzar la misma respuesta del primer fármaco $iTNF\alpha$ en un estudio de 479 pacientes con LOR. No obstante, la respuesta clínica con ETN usado en primera línea se mantuvo sin mejorar, aun tras cambiar a ADM⁴⁹. Al llevar a cabo el *switching* tras la aparición de efectos adversos, con la administración del segundo $iTNF\alpha$ se logró un grado de respuesta si-

milar al del primer $iTNF\alpha$ ⁴⁹. En un estudio de 356 pacientes con AR, 38 cambiaron de IFX/ADM a ETN, 26 de ETN a IFX/ADM y 8 de un anticuerpo monoclonal (IFX/ADM) a otro. Los cambios se indicaron por PNR (36,1%), discontinuación (33,3%) o intolerancia (30,6%). La respuesta y la continuidad del tratamiento fueron mayores para el segundo $iTNF\alpha$ tras el *switching*, independientemente de las moléculas intercambiadas⁵⁰.

El *switching* tras una reducción $\leq 0,6$ en el DAS28-VSG inicial después de 12-24 semanas o por un efecto adverso grave, produjo una disminución del DAS28-VSG y una respuesta EULAR buena/moderada en el 43% de los pacientes, aunque hubo una baja probabilidad de remisión y ninguna mejoría significativa en la capacidad funcional. El tiempo medio hasta el *switching* fue de 14 meses⁵¹. En un EC de 300 pacientes con DAS28-VSG $\geq 3,2$ persistente y respuesta insuficiente a la terapia $iTNF\alpha$, el 69% de los pacientes en el grupo de *switching* a no $iTNF\alpha$ y el 52% en el grupo de cambio a $iTNF\alpha$ lograron una respuesta EULAR buena o moderada en 6 meses. El cambio a no $iTNF\alpha$ produjo una puntuación DAS28-VSG más baja. Los datos sugieren que un agente biológico no TNF es más efectivo que un segundo anti-TNF para lograr una respuesta adecuada a las 24 semanas².

En la tabla 2 se muestra un resumen de los mecanismos de falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria en una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y AR. Se ha descrito que tanto la PNR como la LOR pueden estar relacionadas con distintos factores: inmunogenicidad, fallo farmacocinético, presencia de autoanticuerpos, variabilidad genética, parámetros analíticos, características del paciente, fenotipos de la AR, niveles tisulares de $iTNF\alpha$ y genotipo. Algunos de los mecanismos están reportados también en la EII.

Conclusiones

La AR es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, crónica y sistémica que cursa con afectación articular y puede producir destrucción articular por erosión del cartílago y el hueso, causando deformidades, dolor y tumefacción, y alteración funcional. A pesar de que los fármacos biológicos han supuesto un gran avance

terapéutico en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas y son actualmente uno de los pilares del tratamiento de la AR, un 33% de los pacientes con AR no responden inicialmente a los iTNF α ¹⁶⁻¹⁸ y hasta el 30% pierden la respuesta clínica inicial con el tiempo^{15,19-21}. Identificar a los pacientes con mayor probabilidad de presentar una pérdida de respuesta primaria o secundaria, podría permitir alcanzar el objetivo terapéutico mediante ajustes adecuados. ■

Bibliografía

- Symons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17: 717-727.
- Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(12): 707-718.
- Muñoz S, Paolinelli P, Astudillo C. Estudios por imágenes en reumatismo. *Rev Med Clin Las Condes*. 2012; 23(4): 377-383.
- Narváez García JA. Valoración por imagen de la artritis reumatoide precoz. *Reumatol Clin*. 2010; 6(2): 111-114.
- Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol*. 2009; 36: 1.387-1.390.
- Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2012; 18 Supl 13: 295-302.
- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(1): 88-95.
- Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2018.
- Fransen J, Van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 93S-99S.
- Umbria M, Solis G, Expósito J, et al. Informe de evaluación de resultados del tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada-grave cuando la respuesta a los FAME ha sido inadecuada. Programa de Armonización Farmaco-terapéutica (PHF). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2019.
- Pérez Sandoval T, Nieves Calatrava D, Crespo Palomo C, Galván J. El papel del metotrexato subcutáneo en jeringas precargadas (Metoject®) en el tratamiento de la artritis reumatoide. *iMedPub J*. 2010; 6(2): 2.
- Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuijff A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004; 31(4): 645-648.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 876-885.
- Van Gestel AM, Anderson JJ, Van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol*. 1999; 26: 705-711.
- Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun*. 2010; 11: 180-210.
- Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. 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. *JAMA*. 2016; 316: 1.172-1.180.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 960-977.
- Dreesen E, Gils A. Pharmacodynamic monitoring of biological therapies in chronic inflammatory diseases. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(2): 131-141.
- Bandres Ciga S, Salvatierra J, López-Sidro M, García-Sánchez A, Durán R, Vives F, et al. An examination of the mechanisms involved in secondary clinical failure to adalimumab or etanercept in inflammatory arthropathies. *J Clin Rheumatol*. 2015; 21: 1.159.
- Wiens A, Venson R, Correr CJ, Fleith Otuki M, Pontarolo R. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 339-353.
- Remy A, Avonac J, Gossec L, Combe B. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29: 96-103.
- Casellas Gibert M, Padullés Zamora N, Santacana Juncosa E, Padullés Zamora A, Colom Codina H. Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales. *El Farmacéutico Hospitalares*. 2019; 215: 15-21.
- Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017; 3(9): 101-111.
- Rubbert-Roth A, Szabó MZ, Kedves M, Nagy G, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: the pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(12): 102398.
- Navarro Coy NC, Brown S, Bosworth A, Davies CT, Emery P, Everett CC, et al. The «Switch» study protocol: a randomised-controlled trial of switching to an alternative tumour-necrosis factor (TNF)-inhibitor drug or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initial TNF-inhibitor drug. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 452.
- Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 364-371.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 987: 140-149.
- Biggioggero M, Favalli EG. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev Res*. 2014; 75(1): 38S-41S.

29. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 1.541-1.549.
30. Ceccarelli F, Massafra U, Perricone C, Idolazzi L, Giacomelli R, Tirri R, et al. Anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity: a prospective observational multicentre study (MODERATE). *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35: 24-32.
31. Khoury T, Ilan Y. Introducing patterns of variability for overcoming compensatory adaptation of the immune system to immunomodulatory agents: a novel method for improving clinical response to anti-TNF therapies. *Front Immunol*. 2019; 10: 2.726.
32. Fafa BP, Louzada-Junior P, Titton DC, Zandonade E, Ranza R, Laurindo I, et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol*. 2015; 34: 921-927.
33. Johnson KJ, Sánchez HN, Schoenbrunner N. Defining response to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis: the negative impact of anti-TNF cycling and the need for a personalized medicine approach to identify primary non-responders. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(11): 2.967-2.976.
34. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T, por el South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 793-798.
35. Flendrie, M. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(90002): 30-33.
36. BIOBADASER Scientific Committee. Spanish experience with a registry of adverse events on biological therapy. *Ann Rheum Dis*. 2003; 61(1): 388S.
37. Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology*. 2016; 55: 523-534.
38. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1.594-1.602.
39. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 35-45.
40. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1.238-1.244.
41. Schiff MH, Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 2.174-2.177.
42. Park JA, Lee MY, Nam JH, Shin JY, Wood R, Holbrook T, et al. Real-world treatment persistence of non-tumor necrosis factor inhibitors versus tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in South Korea. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36(2): 343-351.
43. Alemão E, Postema R, Elbez Y, Mamane C, Finckh A. Presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies is associated with better treatment response to abatacept but not to TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(3): 455-466.
44. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016; 388(10061): 2.763-2.774.
45. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol*. 2019; 206: 9-14.
46. Garces S, Antunes M, Benito-García E, Canas da Silva J, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1.138-1.143.
47. Garces S, Demengeot J, Benito-García E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1.947-1.955.
48. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, Kneepkens EL, Rispen T, Wolbink GJ, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 474-475.
49. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons HDP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 13-20.
50. Du Pan SM, Scherer A, Gabay C, Finckh A. Differential drug retention between anti-TNF agents and alternative biological agents after inadequate response to an anti-TNF agent in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 997-999.
51. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis: a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 1.447-1.454.
52. Sánchez-Maldonado M, Martínez-Bueno M, Canhão H, Horst R, Muñoz-Peña S, Moñiz-Díez A, et al. NFKB2 polymorphisms associate with the risk of developing rheumatoid arthritis and response to TNF inhibitors: results from the REPAIR consortium. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 4.316.
53. Enginar AU, Kacar C. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication. *Bratisl Lek Listy*. 2019; 120(8): 586-592.
54. Choquette D, Bessette L, Alemão E, Haraoui B, Postema R, Raynauld JP, et al. Persistence rates of abatacept and TNF inhibitors used as first or second biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: 9 years of experience from the Rhumadata® clinical database and registry. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21(1): 138.
55. Takahashi S, Saegusa J, Onishi A, Morinobu A. Biomarkers identified by serum metabolomic analysis to predict biologic treatment response in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(12): 2.153-2.161.