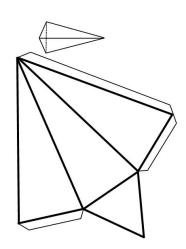
# VENTANA TERAPÉUTICA EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL





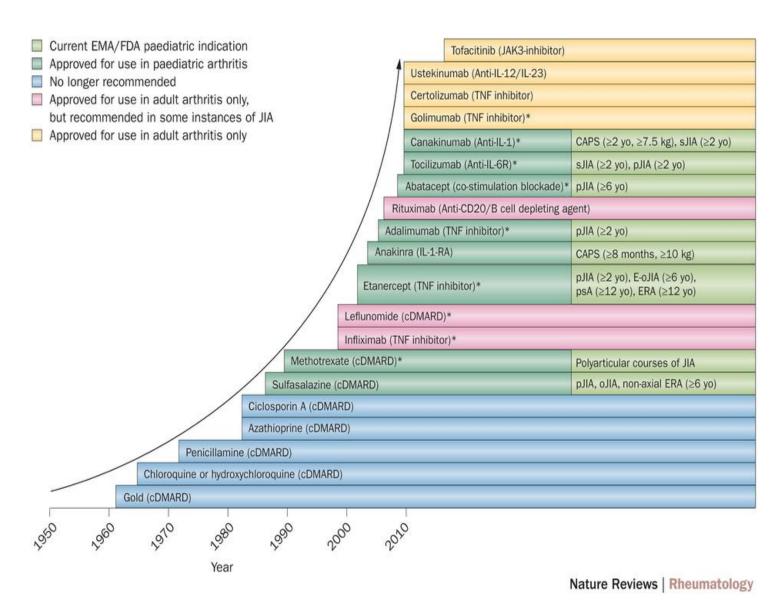
BERTA LÓPEZ MONTESINOS UNIDAD DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA HOSPITAL UIP LA FE



### Dismantling the Pyramid

JOSEPH E. LEVINSON and CAROL A. WALLACE

Abstract. The suggestion is heard, with increasing frequency, that the therapeutic pyramid be dismantled and that medical management be reordered to treat juvenile rheumatoid arthritis as early and as decisively as possible to induce prompt remission of disease, thereby preserving function and the quality of life. We scrutinize paradigms that guide our treatment strategies, review current practices, update data derived from those practices, and propose reassessment for treatment in the 1990s. (J Rheumatol 1992;(suppl 33)19:6-10)

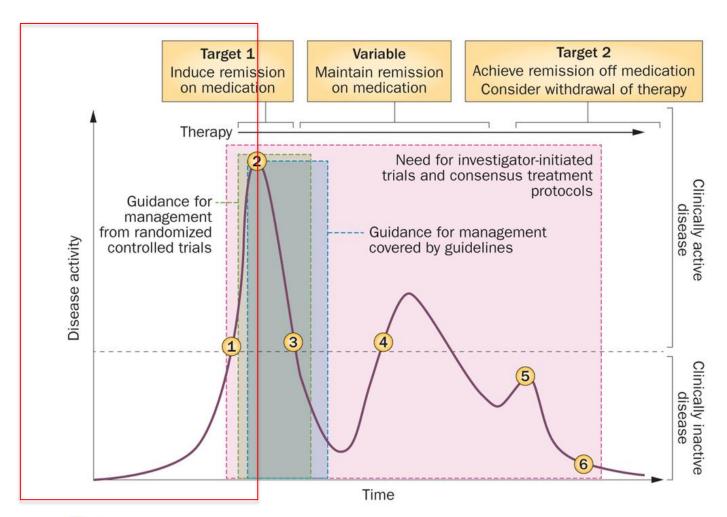


Hinze, C. et al. Nat. Rev. Rheumatol. advance online publication 6 January 2015; doi:10.1038/nrrheum.2014.212

"Aquel período muy al comienzo de la enfermedad en el que, si instauramos un tratamiento de fondo, podemos cambiar el pronóstico de la **artritis**, mejorando el estado funcional del paciente a largo plazo"



### VENTANA DE OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA



- Symptom onset and presentation
- 2 Diagnosis and initiation of therapy to induce remission
- 3 Clinically inactive disease target achieved
- 4 Disease flare seen with recurrence of clinically active disease
- 5 Persistence of subclinical disease
- 6 Absence of clinical and subclinical disease activity



## ¿Por qué plantearnos el concepto de ventana terapéutica?

➤ Por evitar las secuelas irreparables y mejorar la calidad de vida a largo plazo de nuestros pacientes.

El objetivo de tratamiento ha cambiado del alivio a intentar conseguir la remisión



- El daño irreparable en las articulaciones ocurre en el inicio de la AIJ poliarticular en un 60%.
- La tasa de destrucción radiológica en la muñeca en estos niños progresa con el tiempo durante el cual la enfermedad se mantiene activa, pero es más pronunciado durante el 1º año después del inicio de los síntomas.

Estos hallazgos conocidos ponen de relieve la urgencia de frenar la actividad de la AIJ en su inicio



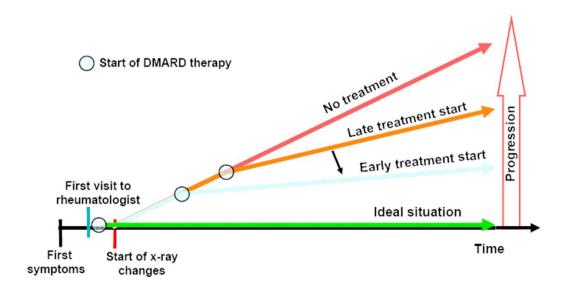
- Enfermedad que a menudo se extiende a la edad adulta
- La probabilidad de remisión estimada a 10 años después de su presentación es de 37% sistémica, 47% oligo, 23% poli FR neg y 6% poli FR pos.
- La probabilidad de recaída varía entre el 30 y el 100% a los 15 años mientras que la probabilidad de artroplastia varía entre 13 y 57% después de 15 años de enfermedad activa.



#### LA PRESENCIA DEMOSTRADA EN AR

El tratamiento en la ventana terapéutica, es más efectivo y puede restablecer la trayectoria a largo plazo.

Se apoya en datos de estudios que demuestran que si el tratamiento se inicia durante los 3 primeros meses suele tener resultados favorables y puede ralentizar la tasa de daño estructural.



Smolen et al. Arthritis Research & Therapy 2008 10:208 doi:10.1186/ar2418



#### Estudios con Artritis Reumatoide

- Durante este periodo = progresión rx a futuro
- Estudios:
  - La inducción intensiva temprana pudo "reprogramar" la tasa de progresión radiológica
  - Un retraso de 3-9 meses en comenzar FARMEs impactó negativamente en el desenlace rx al cabo de 2 años.
- Todo ello conduciría a una menor probabilidad de incapacidad y ha abierto la esperanza de que los enfermos en un futuro no requerirán reemplazos articulares o cirugías ortopédicas y tendrán una menor mortalidad por ateroesclerosis prematura



#### Estudios con Artritis Reumatoide

Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. Arthritis Rheum. 2000; 43(1):22–9. [PubMed: 10643696]

Moreland LW, Bridges SL Jr. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? Am J Med. 2001; 111(6):498–500. [PubMed: 11690579]

Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002; 46(4):894–8. [PubMed: 11953964]

Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003; 48(7):1771–4. [PubMed: 12847667]

O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? Arthritis Rheum. 2002; 46(2):283–5. [PubMed: 11840429]

Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. Clin Exp Rheumatol. 2003; 21(5 Suppl 31):S154–7. [PubMed: 14969068]

### ¿EXISTE REALMENTE?



# What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review

J A B van Nies, <sup>1</sup> A Krabben, <sup>1</sup> J W Schoones, <sup>2</sup> T W J Huizinga, <sup>1</sup> M Kloppenburg, <sup>1,3</sup> A H M van der Helm-van Mil<sup>1</sup>

- OBJETIVO: verificar la afirmación " la iniciación del tratamiento precoz con FARMEs en la llamada ventana de oportunidad resulta más eficaz".
- Se demostró que, incluso con la alta heterogenicidad de los pacientes, la duración prolongada de los síntomas se asoció:
  - con una progresión radiológica y
  - con una menor probabilidad de remisión sostenida sin FARMEs.

Estos datos apoyan la existencia de una ventana terapéutica eficaz en AR

### ¿ Y en AIJ, existe la ventana terapéutica?

Aún hoy día no está tan claro es si existe la llamada "ventana de oportunidad"

- Únicamente tenemos estudios similares a AR en el subtipo de AIJ poliarticular y díficiles de comparar entre ellos.
  - Acute-JIA 2011
  - TREAT 2012
  - Extension of TREAT 2014
  - Best for Kids 2014
- En AIJ sistémica: Nigrovic et al 2014

# Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (ACUTE–JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial

Pirjo Tynjälä, Paula Vähäsalo, Maarit Tarkiainen, Liisa Kröger, Kristiina Aalto, Merja Malin, Anne Putto-Laurila, Visa Honkanen, Pekka Lahdenne

1º estudio en introducir el ACR pedi 75 como objetivo para valorar la eficacia del tratamiento en AIJ poliart.

**OBJETIVO:** se comparan 3 estrategias de tratamiento precoz en pacientes con AIJ poliarticular de inicio reciente (< 6 meses)

- Brazo 1: TNF = MTX + IFLX
- Brazo 2: COMBO = MTX + SFZ + HCLQ
- Brazo 3: MTX

141 Patients aged 4-15 years with polyarticular JIA assessed for eligibility

- 81 Excluded
- 31 Not meeting inclusion criteria
- 20 Refused to participate
- 30 Lost to follow-up
- 11 Administrative delays: recruitment postponed - approval of the local ethical committee or the institutional review board delayed

60 Randomized

20 Assigned to receive infliximab plus methotrexate (TNF) 20 Received TNF as assigned 20 Assigned to receive combination of methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine (COMBO) 20 Received COMBO as assigned

20 Assigned to receive methotrexate alone (MTX) 20 Received MTX as assigned

- 0 Lost to follow-up 0 Discontinued intervention
- 0 Lost to follow-up
- 4 Discontinued intervention
- 3 For inefficacy
- 1 For adverse drug reaction
- 0 Lost to follow-up
- 9 Discontinued intervention
- 8 For inefficacy
- 1 For adverse drug reaction

19 Included in efficacy analysis 1 Excluded: protocol violation 20 Included in safety analysis

20 Included in efficacy analysis 20 Included in safety analysis 0 Excluded from analyses 20 Included in efficacy analysis 20 Included in safety analysis 0 Excluded from analyses

#### OBJETIVO 1: ACR Pedi 75 en la semana 54

Anteriormente el objetivo era la respuesta ACR pedi 30, pero en la era de los biológicos no se puede considerar respuesta terapéutica suficiente.

#### OBJETIVOS 2:

- Enfermedad inactiva
- Tiempo mantenido en enfermedad inactiva o con ACR Pedi
   75
- Efectos adversos
- Respuesta ACR Pedi 30, 50, 70, 90 y 100

- Naturaleza crónica de la AIJ
- Potencial daño a largo plazo
- Deterioro de la calidad de vida



Objetivo de las estrategias de tratamiento



**ENFERMEDAD INACTIVA** 

#### DEFINICIÓN DE MEJORÍA O ENFERMEDAD INACTIVA

ACR Pedi 30, 50, 70, 75, 90 y 100

**Giannini EH,** Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1997;40:1202–9.

- Enfermedad inactiva con medicación:
  - No sinovitis activa, uveítis, fiebre, rash, serositis u otra manifestación de enfermedad reumática activa
  - VSG <20mm/h</p>
  - No necesidad de esteroides orales
  - Mínimo de 6 semanas desde la última iny intraarticular de corticoides

Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005;52:3554–62.

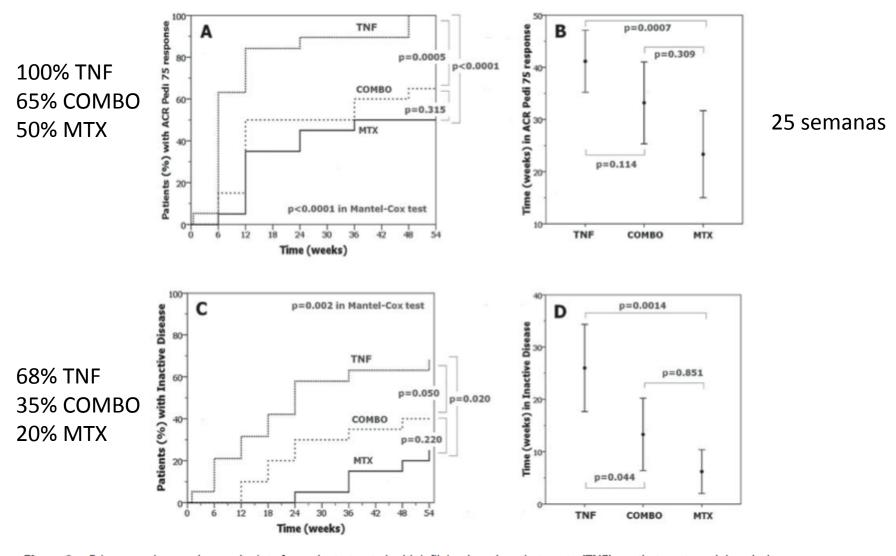
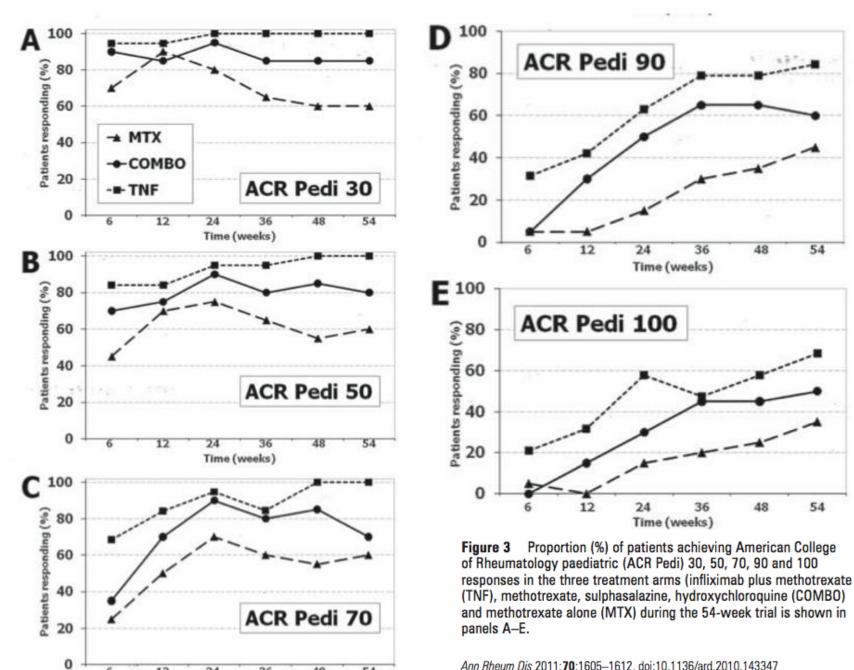


Figure 2 Primary and secondary endpoints for patients treated with infliximab and methotrexate (TNF), methotrexate, sulphasalazine, hydroxychloroquine (COMBO) or methotrexate alone (MTX). Kaplan—Meier curves illustrate the proportion (%) of 59 patients with JIA achieving American College of Rheumatology paediatric (ACR Pedi) 75 response (A) or inactive disease (C) in the three treatment arms. Based on Mantel—Cox test, group comparisons in both panels A and C were significant; p<0.0001 and p=0.002, respectively. Error bars depict means and 95% CI of the time shown in low disease activity, ie, ACR Pedi 75 response (B), or inactive disease (D) during the 54-week trial. Differences between the treatment arms in both panels B and D in the Kruskal—Wallis test were significant (p=0.001).



54

48

12

Time (weeks)

Ann Rheum Dis 2011; 70:1605–1612. doi:10.1136/ard.2010.143347

**CONCLUSIÓN:** en la AIJ poliarticular de inicio reciente, para lograr enfermedad mínimamente activa o inactiva, **infliximab más metotrexato (TNF)** fue superior a FARME sintético en combinación (COMBO) y sorprendentemente superior a metotrexato sólo.

Una posible estrategia de tratamiento para AIJ poliarticular activa puede ser el uso de un agente biológico temprano en el curso de la enfermedad para inducir la remisión, y tras la consecución de la enfermedad inactiva, el tratamiento sería continuar con FARME, minimizando tanto la exposición a agentes biológicos como la longitud del episodio de enfermedad activa.

Carol A. Wallace, M.D., Dr. Edward H. Giannini, M.Sc., P.H., Steven J. Spalding, M.D., Philip

**OBJETIVO**: determinar si el tratamiento agresivo de inicio precoz en el curso de la AIJ poliarticular puede inducir enfermedad inactiva clínica dentro de los 6 primeros meses

- Estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, aleatorizado, placebocontrol
- > 85 niños: 2-16 años, AlJ poliarticular < 12 meses de duración
- 2 brazos de tratamiento:
  - Brazo 1: prednisolona 0,5mg/kg/día (0-17 sem) + MTX 0,5mg/kg/sem + ETN 0,8mg/kg/sem
  - Brazo 2: placebo + MTX 0,5mg/kg/sem + placebo

#### Criteria for inactive disease and clinical remission in juvenile idiopathic arthritisa

#### Criteria

No active synovitis

No fever, rash, serositis, splenomegaly, or generalized lymphadenopathy attributable to juvenile idiopathic arthritis

No active uveitis

Normal erythrocyte sedimentation rate and/or C-reactive protein

Physician's global assessment of disease activity indicates no active disease

#### Inactive disease

Requires that the patient satisfy all of the above criteria

Clinical remission on medication

Six continuous months of inactive disease on medication

Clinical remission off of medication

12 continuous months of inactive disease off all anti-arthritis and anti-uveitis medications

<sup>a</sup>Applies to oligoarticular, polyarticular (rheumatoid factor-negative, rheumatoid factor-positive) and systemic juvenile idiopathic arthritis at this time. Table reproduced with permission from Ringold S, Wallace CA: **Measuring clinical response and remission in juvenile idiopathic arthritis.** Curr Opin Rheumatol 2007, **19**:471-476 [9]. Data from Wallace and collegues [52].

Baseline Demographic and Disease Characteristics of the Patient Sample

Characteristic	Arm 1 MTX + ETN + Pred (N = 42)	Arm 2 MTX only (N = 43)	P value*
Sex			
Female – no. (%)	29 (69.0%)	34 (79.1%)	NS
Male – no. (%)	13 (31.0%)	9 (20.9%)	0.3
Ethnic origin			
White – no. (%)	35 (83.3%)	38 (88.4%)	NS
Black – no. (%)	4 (9.5%)	1 (2.3%)	0.16
Other – no. (%)	3 (7.1%)	4 (9.3%)	NS
Mean (SD) age at baseline - years	9.9 (4.6)	11.1 (4.1)	0.22
Mean (SD) duration of Symptoms - months	4.9 (0.5)	5.2 (0.6)	NS
Mean (SD) number of active joints	18.3 (11.0)	25.5 (14.4)	0.018
Mean (SD) number of joints with limited motion	13.6 (11.8)	16.3 (13.2)	NS
Mean (SD) CHAQ disability index	1.1 (0.8)	1.3 (0.7)	NS
Mean (SD) parent assessment of well-being	5.6 (2.1)	5.2 (2.8)	NS
Mean (SD) physician assessment of disease activity	7.0 (1.8)	7.1 (1.9)	NS
Mean (SD) erythrocyte sedimentation rate mm/hr	29.0 (21)	44.6 (30)	0.017
Elevated erythrocyte sedimentation rate - no. (%)	20 (47.6%)	27 (62.8%)	0.16
Positive for rheumatoid factor - no. (%)	14 (33.3%)	17 (39.5%)	0.24
Positive for anti-nuclear antibodies - no. (%)	33 (79.5%)	25 (59.5%)**	0.10
Positive for anti-CCP – no. (%)	14 (35%) ***	16 (39%)***	NS
Previous treatment with methotrexate - no. (%)	6 (14.2%)	4 (9.3%)	0.48
Previous treatment with Prednisolone - no. (%)	2 (4.7%)	2 (4.6%)	NS

Summary of outcomes by treatment arm based on the last-observation-carried-forward of the intent to treat principle. (Numbers in cells represent subject numbers and (%). The primary outcome for the trial was clinical inactive disease [CID] at month 6. Clinical remission on medication [CRM] was the primary outcome for the exploratory phase.)

	Month 4 data		
	Arm 1	Arm 2	
ACR Pedi $70 = yes$	30 (71%)	19 (44%)	Chi square = $6.46$ ; p = $0.011$
ACR Pedi $70 = \underline{no}$	12 (28%)	24 (55%)	
Totals	42	43	
Month 6 data			
	Arm 1	Arm 2	
CID = <u>yes</u>	17 (40%)	10 (23%)	Chi square = 2.91; p = 0.088
$CID = \underline{no}$	25 (60%)	33 (77%)	
Totals	42	43	
	Month 12/End of Study data		
	Arm 1	Arm 2	
CRM = <u>yes</u>	9 (21%)	3 (7%)	Fisher's Exact probability = 0.053
em 1 .	22 (700)	40 (020)	
$CRM = \underline{no}$	33 (79%)	40 (93%)	

Aunque este estudio no cumplió con su objetivo primario, el tratamiento agresivo temprano en esta cohorte de niños con AIJ poli de inicio reciente se traduce en una proporción considerable de pacientes en ambos brazos que lograron enfermedad inactiva clínica a los 6 meses y remisión clínica con medicación dentro de los 12 meses de tratamiento

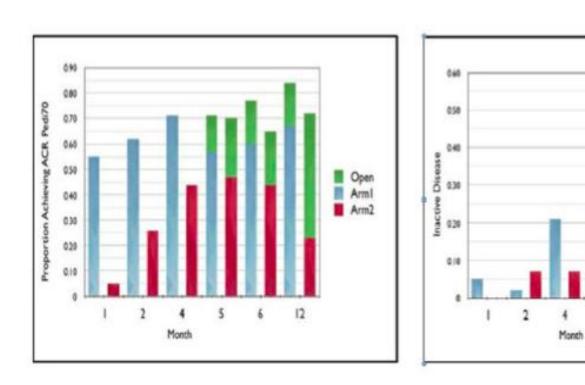
### Trial of Early Aggressive Therapy in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

A

Arml

Arm2

12



#### FIGURE 3.

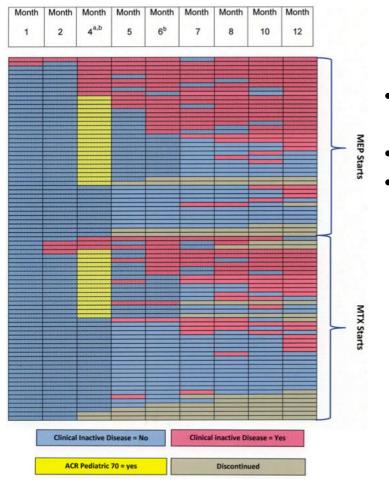
Proportions of patients who had ACR pediatric 70 response rates (Figure 3A) and Clinical Inactive Disease (Figure 3B) at 1, 2, 4, 5, 6, and 12 months. Open = MTX, etanercept and prednisolone; Arm 1 = MTX, etanercept and prednisolone; Arm 2= MTX and placebo etanercept and placebo prednisolone.

- Después de 12 meses, la RCM se alcanzó en significativamente más pacientes en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo placebo y metotrexato (P = 0,0534).
- La duración más corta de la enfermedad fue al inicio del estudio, por lo que lo más probable era que la ECI se lograría en los 6 meses.
   La respuesta ACR pedi 70 alcanzada a los 4 meses fue propuesta como predictor de ECI a los 6 meses
- La posibilidad de enfermedad inactiva aumentó un 1,324 por cada mes que el paciente era tratado antes desde el inicio de los síntomas.

Estos hallazgos apoyan la existencia de una "ventana de oportunidad" a través de la cual se conseguiría el control de la AIJ con mayor facilidad y menor cronicidad.

### Clinically Inactive Disease in a Cohort of Children with New-onset Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Early Aggressive Therapy: Time to Achievement, Total Duration, and Predictors

Carol A. Wallace, Edward H. Giannini, Steven J. Spalding, Philip J. Hashkes, Kathleen M. O'Neil, Andrew S. Zeft, Ilona S. Szer, Sarah Ringold, Hermine I. Brunner, Laura E. Schanberg, Robert P. Sundel, Diana S. Milojevic, Marilynn G. Punaro, Peter Chira, Beth S. Gottlieb, Gloria C. Higgins, Norman T. Ilowite, Yukiko Kimura, Anne Johnson, Bin Huang and Daniel J. Lovell; for the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)



- Menor duración de la enfermedad antes del tratamiento
- Una respuesta contundente a los 4 meses
- Tratamiento más agresivo



**RESULTADO:** Mayor probabilidad de alcanzar ECI y una mayor duración de la misma en pacientes con AIJ poliarticular

# A commentary on TREAT: The trial of early aggressive drug therapy in juvenile idiopathic arthritis

Eileen Baildam

#### **Abstract**

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a category of JIA where multiple joints are affected by chronic inflammation, and where serious and lasting damage to joints is the expected natural history in untreated disease. There is evidence of response to disease-modifying antirheumatic and biologic drugs, but little evidence of permanent remission from any of the existing therapeutic trials. The TREAT trial by Wallace *et al.*, recently published in *Arthritis and Rheumatism*, used a collaborative multicenter approach to studying early aggressive treatment of polyarticular JIA in an attempt to achieve full clinical inactive disease after 6 months of treatment. The study's main finding that the earlier in the disease course that treatment is started, the better the chance of disease control, has provided evidence that there is a 'window of opportunity' for treating JIA as there is in adult rheumatoid arthritis (RA). The study provides both a platform and an impetus for concentrating future treatment trials on early rather than established disease and investigating a standard of starting treatment within 10 to 12 weeks.



### A commentary on TREAT:



#### Fortalezas:

- Utilizar el enfoque de la 'ventana de oportunidad' para el control de la enfermedad desde el tratamiento agresivo precoz: criterio de enfermedad clínicamente inactiva (ECI)
- Evaluación de dos tratamientos activos en comparación con dos placebos



#### Limitaciones:

- El pequeño número de pacientes que alcanzaron la RMC a los 12 meses
- Estos pacientes tenían enfermedad muy grave y una gran proporción (33-40%) tenían positividad para el FR. Recayeron más en el grupo placebo.
- El relativamente gran número de pacientes que abandonaron.
- La definición de la enfermedad clínicamente inactiva puede haber sido demasiado estricta

### Extension Study of Participants from the Trial of Early Aggressive Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis

Carol A. Wallace, Sarah Ringold, John Bohnsack, Steven J. Spalding, Hermine I. Brunner, Diana Milojevic, Laura E. Schanberg, Gloria C. Higgins, Kathleen M. O'Neil, Beth S. Gottlieb, Joyce Hsu, Marilynn G. Punaro, Yukiko Kimura, and Audrey Hendrickson

**OBJETIVO:** el seguimiento durante 2 años de pacientes con AlJ poli que habían completado al menos 6 meses del TREAT.

- Describir seguridad del tratamiento agresivo precoz, actividad de la enfermedad, la función, y la duración de enfermedad clínica inactiva.
- > 48 pacientes: 27 MEP, 21 MTX
  - 63% ECI
  - 37% E. Activa

#### **ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD**

Enfermedad activa
Enfermedad clínica inactiva (ECI)
Fin de estudio

- 56% ECI durante >50% de su tiempo de seguimiento
- 13% ECI durante todo el estudio
- 2 pacientes 12 meses de RC

- 88% del total, alcanzaron ECI en> Visita 1 estudio
- 54% alcanzó la RCM

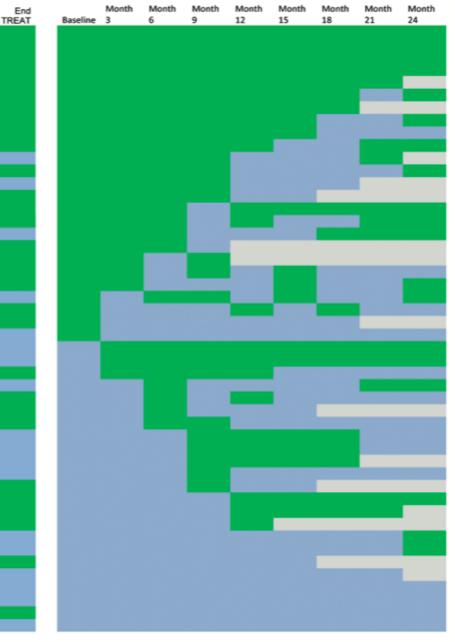


Figure 1. Disease status of each patient at visits in the TRial of Early Aggressive Therapy extension study. Colors indicate disease status: blue = active disease, green = clinical inactive disease, and grey = end of study.

Proportion of Combined Time in CID, Mean; Median (range)		p**	
ANA			
Positive, $n = 37$	0.43; 0.43 (0-0.97)	0.8733	
Negative, $n = 11$	0.46; 0.42 (0.07-0.86)		
RF			
Positive, $n = 15$	0.37; 0.38 (0-0.74)	0.27	
Negative, $n = 33$	0.47; 0.43 (0-0.97)		
TREAT Study, ACR Pedi 70	at 4 mos		
Yes, $n = 28$	0.50; 0.50 (0-0.97)	0.04	
No, $n = 20$	0.35; 0.34 (0-0.76)		
TREAT Study, CID at 6 mos			
Yes, n = 16	0.61; 0.67 (0.29-0.97)	0.001	
No, $n = 32$	0.35; 0.36 (0-0.75)		
TREAT Study, CID at 12 mo	s		
Yes, n = 28	0.55; 0.55 (0.21-0.97)	0.006	
No, $n = 20$	0.28; 0.3 (0-0.76)		

<sup>\*</sup>Time in TREAT study + time to extension study + time in extension study. \*\*Comparison by Wilcoxon rank-sum test. TREAT: TRial of Early Aggressive Therapy; CID: clinical inactive disease; ANA: antinuclear antibody; RF: rheumatoid factor; ACR70: American College of Rheumatology Pediatric 70.

Los ANAS no se correlacionaron con el tiempo en ECI

FR- > proporción de mantenimiento en ECI que FR+ Estuvieron en total una proporción significativamente mas larga con ECI que aquellos que no alcanzaron estos niveles.

### Extension Study of Participants from the Trial of Early Aggressive Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis

- Mientras que sólo el 4 % de los pacientes logró RC durante el período de estudio, otros 5 pacientes (10%) estaban en ECI sin tratamiento, pero durante menos de 12 meses. Esto podría sugerir que más niños habrían alcanzado la RC si el seguimiento hubiera sido más prolongado
- El porcentaje de pacientes que consiguieron ECI y RCM es mayor que en las cohortes publicadas anteriormente de AIJ poli a largo plazo y la proporción de tiempo en el ECI es significativamente mayor en esta cohorte de pacientes tratados tempranamente
- Sin embargo, el tiempo de tratamiento **no** se correlacionó con la proporción total de tiempo en ECI en el período de seguimiento.

# Extension Study of Participants from the Trial of Early Aggressive Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis

### LIMITACIONES:

- Sólo 48 de los 76 pacientes elegibles del estudio TREAT participaron en el estudio de seguimiento a largo plazo.
- Los pacientes en el estudio TREAT inicialmente tenían una alta carga de la enfermedad y pueden no ser representativos de todos los niños con AIJ-poliarticular.

**CONCLUSIÓN:** el tratamiento agresivo precoz en esta cohorte de pacientes con AIJ poli con alta actividad inicial y alta proporción de FR+ se asoció con un 90% de pacientes con ECI y una mayoría períodos prolongados con ECI y los que no tenían ECI tenían niveles bajos de actividad de enfermedad.

## A Comparison of Three Treatment Strategies in Recent Onset DMARD Naïve Juvenile Idiopathic Arthritis: 3-Months Results of the BeSt for Kids-Study

**OBJETIVO:** comparar entre 3 estrategias de tratamiento ( 1. SFZ o MTX, 2. MTX+prednisolona, 3. MTX+ETN) en AIJ (Poli FR-, oligoarticular o psoriasica) <18 meses de duración:

- el tiempo de enfermedad clínica inactiva
- tiempo hasta el brote tras suspender el FARME
- scores ACR pedi
- daño radiológico

El seguimiento es de 2 años, pero se presentan los datos de los 3 primeros meses.

**CONCLUSIÓN:** numéricamente, la respuesta al tratamiento inicial con mtx y prednisolona parece más eficaz que la monoterapia y menos eficaz que la combinación con etanercept, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

**REVIEW** 

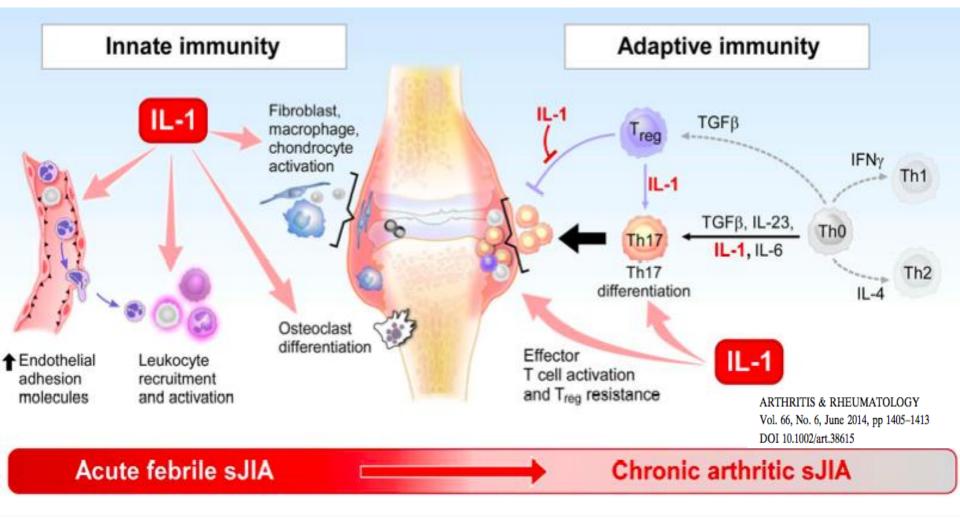
ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 66, No. 6, June 2014, pp 1405–1413 DOI 10.1002/art.38615 © 2014, American College of Rheumatology

### Is There a Window of Opportunity for Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis?

Peter A. Nigrovic



¿Es posible que el bloqueo temprano de citocinas pudiera interferir en la evolución y prevenir el establecimiento de la sinovitis crónica en la AIJ sistémica?



El modelo bifásico de la AIJ sistémica: La IL- 1 juega un papel en la inmunidad innata y adaptativa que define la evolución biológica de la artritis en la AIJ sistémica. IL- 1 promueve la inflamación de una manera Ag-independiente a través de la activación del endotelio, leucocitos y también modula la inmunidad de las celulas T Ag-dep mediante la activación de las células T, linhibiendo la eficacia de las células Treg , y directamente promoviendo la diferenciacion de Th17.

La AIJ sistémica de debut, caracterizada por el exceso de producción de IL-1, podría dar lugar a una artritis impulsada por células Tdependiente.

¿Es posible que el bloqueo temprano de citocinas pudiera interferir en la evolución y prevenir el establecimiento de la sinovitis crónica en la AIJ sistémica?

- > **Es posible**, pero lejos de ser probado.
- Los antagonistas de la IL1 en la AIJ sistémica de inicio están asociados con excelentes progresos, substancialmente mejores que los observados en aquellos en los que el bloqueo de IL1 se inicia más tardíamente en el curso de la enfermedad
  - Nigrovic PA et al. Anakinra as first-line disease-modifying ther- apy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. Arthritis Rheum 2011;63:545–55.
  - Hedrich CM. Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). Rheumatol Int 2012;32:3525–30.
  - Vastert SJ et al. Effectiveness of first-line treatment with recom- binant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol 2014;66:1034–43.

### Is There a Window of Opportunity for Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis?

- Incluso si un estudio mayor no encontrara la ventana, habría que plantear la intervención temprana con antagonistas Il-1 e IL6.
- Aproximación conservadora NO está exenta de riesgos: "Esperar y ver" con AINES y Corticoides, falla en > 50% de los pacientes.

### Is There a Window of Opportunity for Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis?

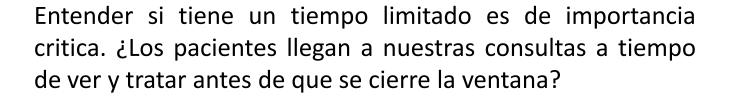
- El riesgo de infección asociado con el uso de anakinra en AIJs no está bien definido. Hay un ensayo controlado con placebo de varios cientos de pacientes adultos con sepsis tratados con anakinra: choque de 100mg y luego 1-2 mg/kg/h iv 3 días que mostró una pequeña disminución en la mortalidad general (Fisher CJ. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. JAMA 1994;271(23):1836-43)
- Anakinra es caro pero similar a anti-TNF e incomparablemente más baratos si nos referimos al coste de la enfermedad sobre el paciente.
- Hay pediatras reumatólogos que siguen las consideraciones del CARRA y otros que inician anakinra en primera línea, quizás pensando en que realmente existe esta idealizada ventana de oportunidad.

Sólo la investigación comparativa utilizando ambos protocolos ayudará a identificar que estrategia se asocia con el mejor resultado

# ¿Cuánto tiempo comprende la ventana de oportunidad?



Esto únicamente se ha planteado en AR y de momento no hay evidencia sobre su duración. Algunos expertos proponen que su duración estimada sería de unos **3** meses desde el inicio de los síntomas.



Los retrasos en la evaluación de los pacientes por los pediatras reumatólogos se producen en tres niveles:

- el retraso por parte de la familia en la búsqueda de ayuda
- el retraso por parte del pediatra al referirlo a un pediatra reumatólogo
- la demora por nuestra parte en la evaluación del paciente una vez referido

Si damos por hecho que existe la ventana terapéutica deberíamos tomas medidas para minimizar demoras en los 3 niveles

Gennaio

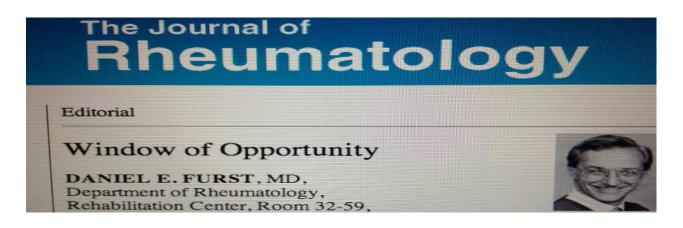
# The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? En AR los dates europees de 2

Karim Raza, 1,2 Andrew Filer 1,3

van Nies JA, Brouwer E, van Gaalen FA, et al. Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early Arthritis Recognition Clinics. Ann Rheum Dis 2013;72:1295–301.

En AR, los datos europeos de 2009 y 2010 mostraron que la demora media de inicio de los síntomas hasta ver a un reumatólogo a través de 10 centros fue de 24 semanas

En los países en que la demora en el nivel de atención primaria es un problema, se han desarrollado estrategias. Un ej.," Early Arthritis Recognition Clinic", unidad a la que los médicos at. primaria pueden remitir a los pacientes con sinovitis dudosas y con citas breves confirman o excluyen la inflamación sinovial.





- Los eventos fisiopatológicos comienzan mucho antes de los hallazgos clínicos. Se encontró que los pacientes con artritis tienen FR en la sangre durante una mediana de 4,5 años antes de su primer síntoma clínico. Parece muy probable, entonces, que hay un "aumento gradual" de la actividad autoinmune antes de que surjan los síntomas clínicos.
- Los pacientes son capaces de responder al tratamiento en algún grado durante todo el curso de su enfermedad, de modo que el termino de cerrar la ventana de oportunidad no está destinado a ser absoluto
- ➤ Si se pudiera definir un periodo de tiempo mas allá del cual es muy poco probable que la remisión pueda ser inducida, podría ser capaz de evitar la toxicidad del tratamiento demasiado agresivo cuando hay una muy baja probabilidad de alcanzar la respuesta deseada

## ¿Quienes serían los pacientes con más probabilidad de respuesta en la ventana de oportunidad?

- Presentan predictores de mal pronóstico:
  - Gravedad y extensión de la artritis al inicio de la enfermedad
  - Enfermedad simétrica
  - Compromiso temprano de cadera o carpo
  - Presencia de FR positivo
  - Persistencia de enfermedad activa
  - Cambios radiológicos tempranos

Ravelli clin exp rheumatol 2003 (31):S89-93

- Presentan alta actividad de enfermedad
- Presentaran BIOMARCADORES bioquímicos, inmunológicos, moleculares y/o genéticos.

### Biomarcadores

 Ringold et al: identificar biomarcadores en enfermedad activa para dilucidar estrategias de tratamiento.

31 pacientes con AIJ poli:

- Amiloide A sérico
- PCR
- IL-6



Matrix metaloproteasa 3

En el grupo con enfermedad activa comparado con los controles y los pacientes con enfermedad clinica inactiva

Niveles elevados de S100A8/A9 y S100A12 se han demostrado en la AIJ sistémica

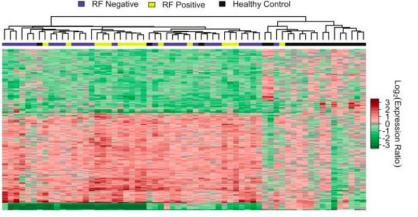
Gerss, J. et al. Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 1991–1997 (2012).

Miossec, P. et al. Biomarkers and personalised medicine in rheumatoid arthritis: a proposal for interactions between academia, industry and regulatory bodies. Ann. Rheum. Dis. 70, 1713–1718 (2011).

Hunter, P. J. & Wedderburn, L. R. Pediatric rheumatic disease: can molecular profiling predict the future in JIA? *Nat. Rev. Rheumatol.* 5, 593–594 (2009).

### Whole Blood Gene Expression Profiling Predicts Therapeutic Response at Six Months in Patients With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Kaiyu Jiang,<sup>1</sup> Ashley D. Sawle,<sup>1</sup> M. Barton Frank,<sup>2</sup> Yanmin Chen,<sup>1</sup> Carol A. Wallace,<sup>3</sup> and James N. Jarvis<sup>1</sup>



62 pacientes: 21 FR+
Determinaciones mes 0,4,6 y 12 meses
Controles 19 pacientes

Figure 3. Heatmap showing gene expression levels at month 0 in juvenile idiopathic arthritis patients positive or negative for rheumatoid factor (RF) and in healthy controls, using 250 probes for significantly differentially expressed genes. Data shown are the log ratio for differential expression relative to the mean of the healthy controls (false discovery rate  $\leq 0.05$ ; absolute fold change  $\geq 1.4$ ). The dendrogram shown is a hierarchical clustering of patient samples using Euclidean distance on the 250 probes.

En la muestra, el uso de ETN fue igual o mejor predictor que el perfil de expresión genética para determinar quien alcanzó ECI a los 12 meses

### **Editorial**

Early Aggressive Therapy for Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Are We There Yet?





### ¿Estamos preparados para asumir la ventana de oportunidad terapéutica?

### Box 1 | Defining treatment targets in JIA

### Clinically inactive disease (Wallace criteria)

- No joints with active arthritis
- No fever, rash, serositis, splenomegaly or generalized lymphadenopathy attributable to JIA
- No active uveitis according to standardization of uveitis nomenclature criteria
- ESR or CRP level within normal limits (high levels only acceptable if cause is not JIA)
- Best possible score on PGA of disease activity (e.g. 0 on a scale of 0–10)
- Duration of morning stiffness <15 min</li>

### Clinical remission on medication (Wallace criteria)

Clinically inactive disease for ≥6 months on therapy

### Clinical remission off medication (Wallace criteria)

Clinically inactive disease for ≥12 months off therapy

### Clinical remission (JADAS)

JADAS cut-off = 1

### Minimal disease activity (JADAS)

- Oligoarthritis: JADAS cut-off = 2
- Polyarthritis: JADAS cut-off = 3.8

### Acceptable symptom state (JADAS)

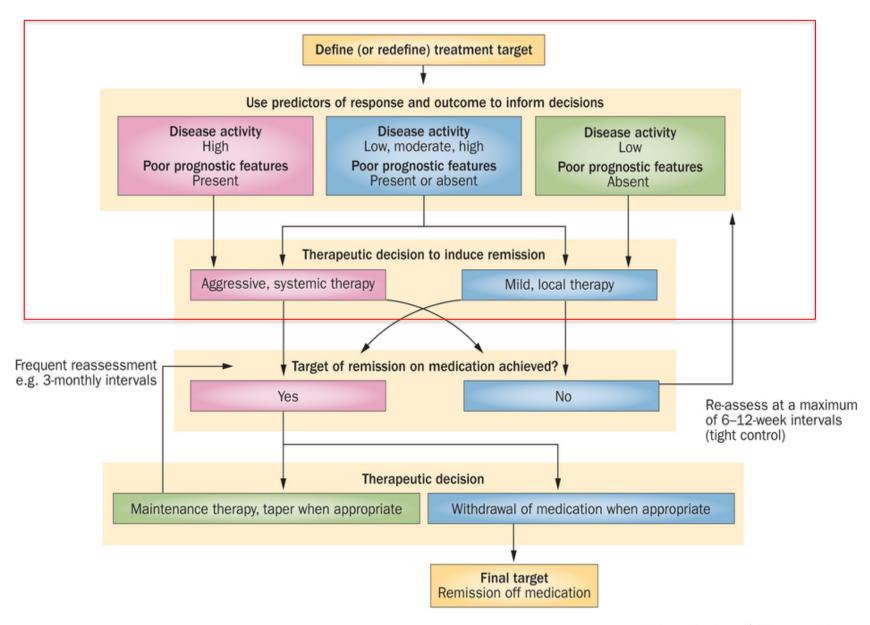
- Oligoarthritis: JADAS cut-off = 3
- Polyarthritis: JADAS cut-off = 4.3

### Low disease activity (ACR)

- One or no active joints
- · ESR or CRP level normal
- PGA of overall disease activity score <3 on a scale of 0–10
- Patient or parent global assessment of overall well-being score <2 on a scale of 0–10</li>

- El entendimiento de la patogénesis de la AIJ nos han dejado nuevos tratamientos con una mejoría en el pronostico de los pacientes
- La definición de las dianas para el tratamiento en AIJ más estrictas y estandarizadas ha facilitado mucho los resultados de estudios y la comparación entre ensayos
- Los riesgos de efectos secundarios serios a largo plazo son relativamente desconocidos y a corto plazo las infecciones serias están descritas

Estamos preparados para el T2T



### **CONCLUSIONES**

- Existe una ventana de oportunidad al inicio de la AIJ-poli durante la cual la terapia intensiva precoz mejoraría el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.
- AIJ Poliarticular: La terapia agresiva temprana se asoció con periodos prolongados de enfermedad inactiva y aquellos que no la alcanzaron presentaron bajos niveles de actividad (TREAT-EXT)
- AIJ sistémica: El tratamiento temprano con antagonistas de IL-1 o IL-6 pudiera dar una ventaja, mediante la cual, la fisiopatología de la enfermedad se pudiera alterar y evitar así la artritis crónica. Comprobar esta hipótesis representa una importante prioridad científica.
- El concepto de ventana de oportunidad, plantea la necesidad de que estos pacientes sean vistos por pediatras reumatólogos lo antes posible.
- Los biomarcadores nos ayudarán en la detección de los pacientes preferentes a tratar en este periodo.



If a window of opportunity appears, don't pull down the shade.

- Tom Peters