



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

1. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Adalimumab, Tocilizumab, Infliximab y Etanercept
Indicación específica e Instituciones de salud que lo solicitan	1. Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular Instituto Nacional de Salud del Niño 2. Artritis Idiopática Sistémica Instituto Nacional de Salud del Niño
Número de casos anuales:	1. Artritis Idiopática Juvenil Articular: 100 casos aproximadamente 2. Artritis Idiopática Sistémica: 30 casos

2. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Adalimumab, Tocilizumab, Infliximab y Etanercept
Formulación propuesta para inclusión	Adalimumab 40mg/0.8mL inyectable Tocilizumab 80mg/4mL inyectable Tocilizumab 200mg/10mL inyectable Infliximab 100mg inyectable Etanercept 50mg inyectable
Verificación del Registro Sanitario	Adalimumab 40mg/0.8mL: 01 Registro Sanitario en proceso Tocilizumab 80mg/4mL inyectable: 01 Registro Sanitario en proceso Tocilizumab 200mg/10mL inyectable: 01 Registro Sanitario en proceso Infliximab 100mg inyectable: 02 Registros Sanitarios Etanercept 50mg inyectable: 01 Registro Sanitario en proceso
Alternativas en el PNUME:	Metotrexato 50mg inyectable

3. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad autoinmune con predisposición genética compleja se presenta en niños menores de 16 años. Es la enfermedad reumática más común de la niñez y una causa importante de discapacidad en niños con una incidencia de 15 por 100.000. En las poblaciones de América del Norte y Europa es 2,5 veces más común en mujeres que en hombres¹.

Se han utilizado varios sistemas de clasificación para las diversas categorías de la artritis juvenil, entre ellas tenemos la propuesta por la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) en 1995 que consta de siete categorías principales y son útiles

¹ European Medicines Agency. Adalimumab. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. 17 January 2013 EMA/76107/2013.



para examinar las posibles diferencias en la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Las principales categorías de la AIJ son:

- Artritis sistémica: Presentación inicial incluye fiebre alta, erupción cutánea y artritis; una cuarta parte de los niños que presentan de esta manera puede tener la enfermedad destructiva severa.
- Oligoartritis: Afecta hasta cuatro articulaciones en los primeros 6 meses de enfermedad; pueden ser persistentes (es decir, la participación de no más de cuatro articulaciones) o extendida
- Poliartritis factor reumatoide positivo (RF+): afecta a cinco o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad, y es más probable que resulte en enfermedades de las articulaciones destructivo. Puede estar asociada con uveítis.
- Poliartritis factor reumatoide negativo (RF-): afecta a cinco o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. Puede estar asociada con uveítis.
- Artritis relacionada con entesitis-: Puede estar asociada con uveítis.
- Artritis psoriásica: Puede estar asociada con uveítis.
- Indiferenciada: artritis que dura más de 6 semanas y no cumple con los criterios de cualquiera de las categorías anteriores, o que cumple con los criterios para más de una categoría.²

A continuación se muestra un cuadro con las diferentes clasificaciones de Artritis Juvenil Idiopática³.

Classification of juvenile arthritis		
Onset subtype		
American College of Rheumatology JRA	European League Against Rheumatism (EULAR) JCA	International League of Associations of Rheumatology (ILAR) JIA
Systemic	Systemic	Systemic
Polyarticular	Polyarticular rheumatoid factor negative (RF-)	Polyarticular rheumatoid factor negative (RF-)
-	Polyarticular rheumatoid factor positive (RF+)	Polyarticular rheumatoid factor positive (RF+)
Pauciarticular	Pauciarticular	Oligoarticular Persistent Extended
-	Juvenile psoriatic	Psoriatic
-	Juvenile ankylosing spondylitis	Enthesis-related
-	Arthritis associated with inflammatory bowel disease	-
-	-	Undifferentiated arthritis

Source: Borchers et al., Kulas et al.

El inicio de la AIJ se presenta principalmente de tres formas: pauciarticular (<5 articulaciones) es la más frecuente y se observa en el 50% de los pacientes; poliarticular (≥ 5 articulaciones) se observa en el 30% de los pacientes y la artritis sistémica (≥ 1 articulación con fiebre y erupción cutánea) observada en 10% a 20% de los pacientes⁴.

² Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness Review Number 28. AHRQ Pub. N° 11-EHC039-1. September 2011.

³ Costa V, Ungar W, Hancock E. The use of biologic Response Modifiers in Polyarticular course Juvenil idiopathic Arthritis. The Hospital for Sick Children. Toronto. Technology Assessment at Sick Kids Report No.2010- 01. Date January 11, 2010

⁴ European Medicines Agency. Adalimumab. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. 17 January 2013 EMA/76107/2013.



AIJ poliarticular también se le conoce como artritis reumatoidea juvenil poliarticular o artritis juvenil crónica poliarticular⁵, es una de las categorías más graves de AIJ, donde cinco o más articulaciones se ven afectadas en los primeros seis meses de enfermedad. Los pacientes presentan dolor crónico, rigidez y daño articular irreversible que puede requerir el reemplazo de articulaciones, para evitar anomalías en el crecimiento, e incapacidad funcional⁶. Se presenta bajo dos formas de AIJ factor reumático positivo y AIJ factor reumático negativo con una prevalencia del 2-7% y de 11-28% de toda la AIJ respectivamente⁷.

La AIJ es el menos común; sin embargo, es la más grave y contribuye de manera desproporcionada a la morbilidad y mortalidad asociada a la artritis. Complicaciones potencialmente mortales se han asociado con el síndrome de activación de macrófagos (raro) y amiloidosis (muy raro). En comparación, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y proteinosis alveolar, han sido poco reconocidas, como complicaciones potencialmente mortales de la AIJ sistémica que han sido recientemente reportados con incrementada frecuencia⁸. Se caracteriza por manifestaciones sistémicas (picos febriles, erupción, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y serositis) y sustancialmente elevados marcadores inflamatorios, es el más severo subtipo de AIJ. En estos pacientes a menudo se desarrollan daño en las articulaciones y discapacidad sustancial⁹.

4. Tratamiento

Los pacientes que presentan falta de respuesta a la terapia estándar con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides FAMES como metotrexato o respuesta sub-óptima a FAMES no biológicos son candidatos a recibir agentes biológicos¹⁰.

Los hallazgos que citoquinas pro inflamatorias están implicados en la patogénesis de la AIJ llevó al desarrollo de drogas biológicas. El Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT) es una citoquina pro-inflamatoria y los fármacos que los bloquean disminuyen la inflamación y el daño tisular. Los fármacos inhibidores del FNT incluyen etanercept, infliximab y adalimumab¹¹.

Entre otros productos biológicos utilizados para el tratamiento de la AIJ se incluyen la interleucina 1 bloqueadores riloncept y anakinra y el bloqueador interleucina-6 tocilizumab¹².

⁵ Juvenile idiopathic arthritis (JIA) polyarticular. DynaMed 2014.

⁶ Ungar W, Costa V, Burnett H, Feldman B, Laxer R, The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 42:597–618

⁷ Juvenile idiopathic arthritis (JIA) polyarticular. DynaMed 2014.

⁸ Frampton J. Tocilizumab: A Review of Its Use in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Drugs* (2013) 15:515–531

⁹ De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al: Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25):2385-2395

¹⁰ Ungar W, Costa V, Burnett H, Feldman B, Laxer R, The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 42:597–618

¹¹ Ungar W, Costa V, Burnett H, Feldman B, Laxer R, The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 42:597–618

¹² Ungar W, Costa V, Burnett H, Feldman B, Laxer R, The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 42:597–618



Biologics Currently Available to Treat Juvenile Idiopathic Arthritis		
Biologic Drug	Class/Mechanism of Action	Mode of Administration
Etanercept	Genetically engineered dimeric fusion protein that inhibits the binding of TNF- α to its receptors	Subcutaneous injections can be administered at home
Infliximab	Chimeric (mouse-human) anti-TNF- α monoclonal antibody	IV infusion
Anakinra	Recombinant human IL-1 receptor antagonist	Subcutaneous injection once a day
Adalimumab	Monoclonal anti-TNF- α antibody	Subcutaneous injection
Abatacept	T-cell activation inhibitor	IV infusion
Tocilizumab	Monoclonal chimeric anti-IL-6 receptor antibody	IV infusion
Rituximab	Anti-CD20 monoclonal antibody	IV infusion

Abbreviations: IL = interleukin, IV = intravenous

Las indicaciones y dosificación de las fichas técnicas de los FAMEs biológicos aprobadas por las Agencias Reguladoras de Medicamentos de la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA)¹³ para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil se muestran en el siguiente cuadro:

INDICACIONES Y DOSIS DE FAMEs BIOLOGICOS APROBADAS POR FDA Y EMA PARA EL TRATAMIENTO DE ARTITIS IDIOPATICA JUVENIL (AIJ)

FAME BIOLOGICOS	FDA		EMA	
	INDICACIONES	DOSIS	INDICACIONES	DOSIS
ADALIMUMAB	Para reducir los signos y síntomas de AIJ poliarticular activa de moderada a severa en pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores. Puede utilizarse solo o con MTX	Pacientes de 4 a 17 años - de 15 kg a <30 kg 20mg cada 2 semanas - \geq 30 kg 40mg kg cada 2 semanas	Con MTX en AIJ poliarticular activa en niños y adolescentes de 2 años que presentaron respuesta inadecuada a uno o más (FAMEs). En monoterapia en casos de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no es posible.	En pacientes de 2 y 12 años 24mg/m ² de área de superficie corporal cada 2 semanas por vía subcutánea. 2-<4 años dosis máxima: 20mg 4-12 años dosis máxima : 40 mg Adolescentes igual o > 13 años 40mg cada 2 semanas
ETANERCEPT	Para reducir los signos y síntomas de Artritis Idiopática Juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a severa en pacientes a partir de	En pacientes de - < 63 kg 0.8mg/kg por semana - 63 kg o más 50mg por semana	En niños a partir de 2 años y adolescentes con poliartitis (factor reumatoide positivo o negativo) que han respondido inadecuadamente, o que	- 0.4 mg/kg (hasta un máximo de 25mg por dosis) dos veces a la semana por vía subcutánea con un intervalo entre dosis de 3-4 días,

¹³ Fichas Técnicas de la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA)



FAME BIOLÓGICOS	FDA		EMA	
	INDICACIONES	DOSIS	INDICACIONES	DOSIS
	los 2 años.		tienen una intolerancia probada a MTX.	- 0.8 mg/kg (máximo de 50mg por dosis) una vez a la semana.
INFLIXIMAB	No está aprobado			
TOCILIZUMAB	Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) sistémica activa en pacientes a partir de los 2 años de edad. Artritis Idiopática Juvenil poliarticular (AIJ) activa en pacientes a partir de los 2 años	AIJ sistémica - <30 kg 12mg/kg - Igual o >30 kg 8mg /kg cada 2 semanas AIJ poliarticular - <30 kg 10mg / kg - igual o >30 kg 8mg / kg cada 4 semanas	AIJs activa en pacientes de igual o > de 2 años, que no han respondido a terapias con AINEs y corticoides sistémicos. - En monoterapia intolerancia a MTX ó cuando el tratamiento con MTX no es adecuado - Con MTX AIJ poliarticular (factor reumatoide positivo o negativo) en pacientes de 2 años de edad o mayores - con MTX cuando no han respondido adecuadamente a MTX. - monoterapia en caso de intolerancia MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no es apropiado.	Pacientes con AIJs > de 2 años - Igual o > a 30 kg 8mg/kg una vez cada dos semanas - < 30 kg 12mg/kg una vez cada dos semanas Pacientes con AIJp > de 2 años - Igual o > 30 kg 8mg/kg una vez cada 4 semanas - < 30 kg 10mg/kg una vez cada 4 semanas.

Referencias en Guías Clínicas

National Institute for Clinical Excellence (NICE)¹⁴ 2011

- Tocilizumab se recomienda para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica en niños y jóvenes mayores de 2 años cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a los antiinflamatorios no esteroides (AINE), corticoides sistémicos y metotrexato si el fabricante hace disponible el tocilizumab con el descuento acordado en el marco del régimen de acceso de los pacientes.
- El tocilizumab no se recomienda para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica en niños y jóvenes mayores de 2 años cuya enfermedad sigue respondiendo al metotrexato o que no han sido tratados con metotrexato.
- Los niños y jóvenes que actualmente reciben tocilizumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica que no cumplen con los criterios establecidos en el primer párrafo deberían tener la opción de continuar el tratamiento hasta que se considera adecuado parar. Esta decisión debe ser tomada conjuntamente por los médicos, el niño o el joven y/o sus padres o cuidadores.

Guías de Práctica Clínica del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁵ Guía de uso del Etanercept en AIJ (2000, revisada en el 2005) indica:

Etanercept está recomendado para niños entre 4 a 17 años con AIJ activa con compromiso de 5 o más articulaciones que no respondan o tengan intolerancia al tratamiento con metotrexato.

El tratamiento con etanercept debe suspenderse por eventos asociados severos a o por falta de respuesta terapéutica a los 6 meses de iniciado el tratamiento.

¹⁴ National Institute for Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline .Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. NICE technology appraisal guidance 238 [Internet]. London: NICE; 2011 [acceso 18/06/2014] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

¹⁵ Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Etanercept, Adalimumab Infliximab and Golimumab for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Informe de Respuesta Rápida N°302. Abril de 2013



El Real Colegio Australiano de Médicos Generales¹⁶

En el manejo farmacológico los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) en el cuidado de los niños con artritis, debe estar a cargo del reumatólogo pediátrico especialista. Los médicos generales tienen un papel importante que desempeñar en la supervisión a la adherencia a los FAMES y sus efectos secundarios. Por ejemplo, los efectos secundarios comunes del tratamiento con metotrexato incluyen náuseas, náuseas anticipatorias, úlceras en la boca, y malestar abdominal; con menor frecuencia, alteración de la función hepática (aumento de las transaminasas), infección o toxicidad hematológica. Otros FAMES usados comúnmente incluyen hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida y los FAMES biológicos.

Intervention	Recommendation
Pharmacological management	
Simple analgesics	In overweight children, the ideal body weight should be used to calculate analgesic dose Maximum daily dose of paracetamol is 90 mg/kg to a maximum of 4 g/day
Traditional NSAIDs	Caution: Most children with asthma can take NSAIDs safely. However, those with diagnosed or suspected aspirin induced asthma (symptoms of asthma usually accompanied by facial flushing and rhinitis within 3 hours of exposure to an NSAID) should avoid all NSAIDs
Topical NSAIDs	Caution: Do NOT prescribe topical NSAIDs to treat patients with JIA. There is no evidence that they work (Recommendation 12 D)
Advanced therapy	DMARDs, intra-articular or systemic steroids, biological DMARDs, as prescribed by rheumatologist

Recomendaciones para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil del Colegio Americano de Reumatología 2011¹⁷:

No se consideraron todas las categorías ILAR de AIJ en forma individual y en su lugar los agrupados en distintos "grupos de tratamiento" entre ellos tenemos:

- Artritis con historia de 5 o más articulaciones activas. Este grupo incluye a los pacientes con las categorías ILAR de oligoartritis extendida, poliartritis Factor Reumatoide negativo, poliartritis Factor Reumatoideo positivo, así como los pacientes con artritis psoriásica, artritis relacionada con entesitis, y artritis indiferenciada que han desarrollado artritis activa en 5 o más articulaciones a lo largo de la historia de su enfermedad.
- Artritis sistémica con características sistémicas activas (y sin artritis activa). Este grupo incluye a todos los pacientes que cumplan los criterios de ILAR para la artritis sistémica y que presentan fiebre activa de AIJ sistémica con o sin otros rasgos sistémicos, pero sin artritis activa. Un ejemplo de este fenotipo clínico sería un paciente cuya artritis se resolvió espontáneamente o rápidamente después de la iniciación de tratamiento con AINEs, pero que presenta fiebre persistente.
- Artritis sistémica con artritis activa (y sin manifestaciones sistémicas activas). Esta categoría incluye a todos los pacientes que cumplan los criterios de ILAR para la artritis sistémica y que tienen artritis activa, pero sin manifestaciones sistémicas activas. Un ejemplo de este fenotipo clínico sería un paciente cuyas características sistémicas se resolvieron espontáneamente o rápidamente al empezar el tratamiento con los AINEs, pero cuya artritis permanece activa.

Recomendaciones

- Historia de la artritis en 5 o más articulaciones

Se recomienda la iniciación de un inhibidor de TNF para pacientes que han recibido metotrexato o leflunomida durante 3 meses a la dosis usual máxima tolerada y presentan enfermedad activa de moderada a alta, independientemente de las características de mal pronóstico.

¹⁶ The Royal Australian College of General Practitioners. Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. Expiry date of recommendations: August 2014. Fecha de Acceso a internet. Julio 2014

¹⁷ Beukelman T, Patkar N, Saag K, Tolleson-Rinehart S, Cron R, Nicolino Ruperto. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. Arthritis Care & Research Vol. 63, No. 4, April 2011, pp 465–482 American College of Rheumatology.

También se recomienda la iniciación de un inhibidor de FNT en pacientes que han recibido metotrexato o leflunomida durante 6 meses y que tienen baja actividad de la enfermedad, independientemente de características de mal pronóstico.

Rituximab fue recomendado como uno de los enfoques de tratamiento para los pacientes que han recibido un inhibidor de TNF y abatacept secuencialmente y que tienen una alta actividad de la enfermedad, independientemente de las características de mal pronóstico o que presentan moderada actividad de la enfermedad y características de mal pronóstico. Aunque no se evaluó formalmente mediante el método apropiado se considera que rituximab puede ser más apropiado para los pacientes con FR positivo en comparación con los pacientes que no lo presentan.

- En artritis sistémica con características de actividad sistémica (sin artritis activa): Se recomienda iniciar tratamiento con anakinra en quienes desarrollan fiebre activa (fiebre que es atribuible a artritis sistémica activa) independientemente de que este recibiendo glucocorticoides.
- Artritis sistémica con artritis activa (y sin manifestaciones sistémicas activas): Se recomienda iniciara terapia con anakinra: En pacientes que han recibido MTX y quienes presentan enfermedad activa de moderada o alta independiente de las características de mal pronóstico y en pacientes que han recibido MTX y un inhibidor de FNT o MTX y abatacept y presenta enfermedad activa de alta a moderada independiente de factores de mal pronóstico. Se recomienda usar Inhibidores de FNT en pacientes que han recibido 3 meses MTX y presentan enfermedad activa de moderada a alta, independiente de características de mal pronóstico.

History of Arthritis of 5 or more joints

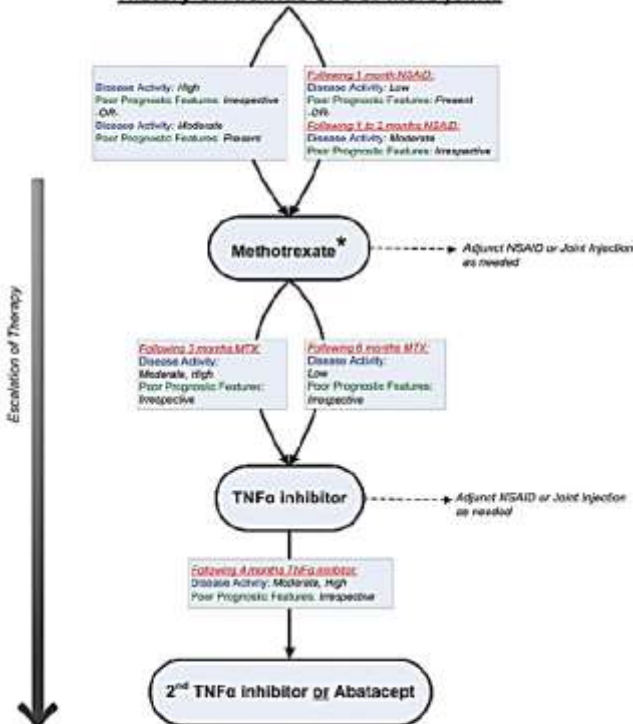


Figure 2. Treatment recommendations for patients with a history of arthritis of 5 or more joints. These recommendations are intended for patients with juvenile idiopathic arthritis who have developed active arthritis in 5 or more joints in total throughout the history of their disease and are based upon duration of current therapy, disease activity, and features of poor prognosis. If criteria for escalation of therapy are not met, then continue current therapy along with adjunct nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) or glucocorticoid joint injections, as needed. Recommendations for reduction of therapy are not addressed. See Table 2 for definitions of disease activity and features of poor prognosis. * = leflunomide may be an appropriate treatment alternative (see text for details); MTX = methotrexate; TNFα = tumor necrosis factor α.

Systemic Arthritis with Active Systemic Features

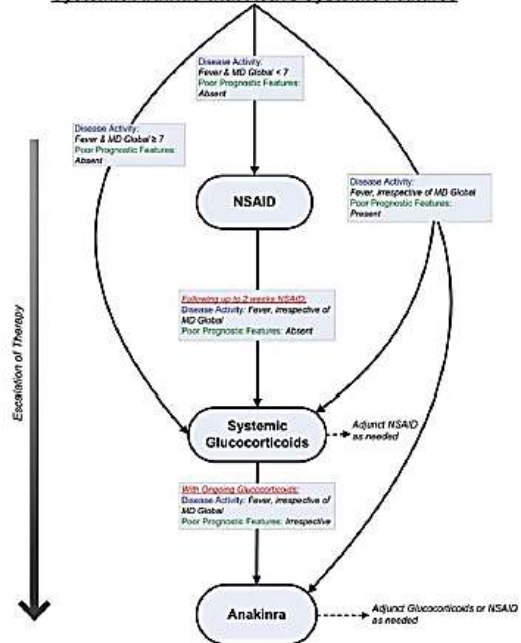


Figure 3. Treatment recommendations for patients with systemic arthritis and active systemic features (and without active arthritis). These recommendations are intended for patients with juvenile idiopathic arthritis who have systemic arthritis with active systemic features and without active arthritis. Recommendations are based upon duration of current therapy, disease activity, and features of poor prognosis. If criteria for escalation of therapy are not met, then continue current therapy along with adjunct nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), as needed. Recommendations for reduction of therapy are not addressed. See Table 4 for definitions of disease activity and features of poor prognosis. MD Global = physician global assessment of overall disease activity (range 0--10).

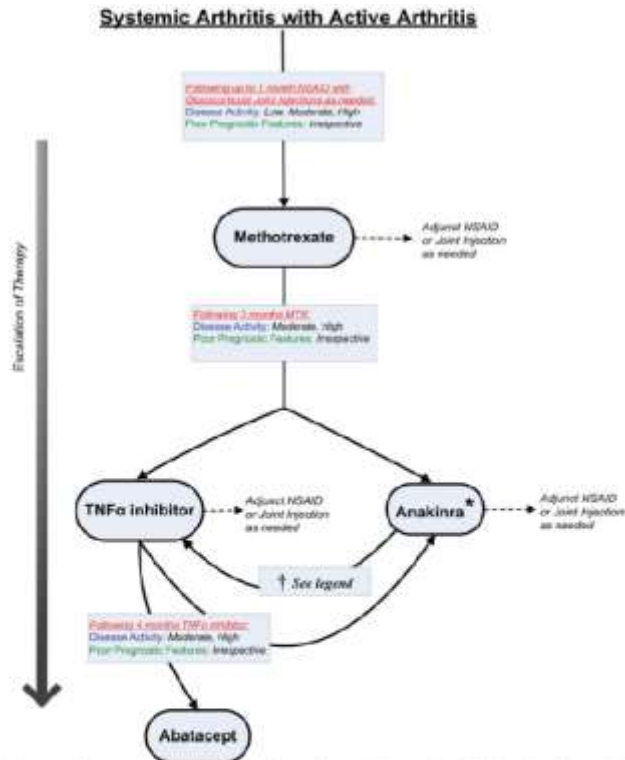


Figure 4. Treatment recommendations for patients with systemic arthritis and active arthritis (and without active systemic features). These recommendations are intended for patients with juvenile idiopathic arthritis who have systemic arthritis with active arthritis and without active systemic features. Recommendations are based upon duration of current therapy, disease activity, and features of poor prognosis. If criteria for escalation of therapy are not met, then continue current therapy along with adjunct nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), as needed. Recommendations for reduction of therapy are not addressed. See Table 5 for definitions of disease activity and features of poor prognosis. MTX = methotrexate; TNF α = tumor necrosis factor α ; * = initiation of anakinra for the treatment of arthritis may be less appropriate later in the disease course compared to near the onset of disease; † = switching from anakinra to a TNF α inhibitor may be appropriate for some patients with moderate or high disease activity, irrespective of features of poor prognosis, but there is a possible risk of unmasking latent systemic features when discontinuing anakinra.

5. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Luego de la búsqueda de información científica en la base de datos de Uptodate, Tripdatabase, Pubmed, Dynamed y Cochrane se ha encontrado la siguiente información.

Las medidas para evaluar las respuestas en los estudios clínicos se muestran en el siguiente cuadro¹⁸:

¹⁸ McMahan R, Balfe L, Greene L, Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness. Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy JMCP February 2012 Vol. 18, No. 1-b

Measures of Disease Activity, Functional Status, and
Health-Related Quality of Life in Children with JIA

Instrument	No. of items	Domains	Response	Scoring Range ^a	Mode of Administration	Feasibility
Measures of Disease Activity						
Active Joint Count	Full 71 joints	Active arthritis	Active, inactive	0 to 71	Health professional	Joint count summed
Physician Global Assessment	1 item	Active disease	Most commonly 100mm VAS	0 to 100	Health professional	Measure distance from 0 anchor
Parent/Patient Global Assessment	1 item	VAS or overall well-being	Most commonly 100mm VAS	0 to 100	Self-administered	Value of VAS, no calculation
Measures of Functional Status						
CHAQ	CHAQ-DI: 30 items VAS: Pain and overall well-being	Physical function (8 domains), pain, overall well-being	0 to 3 and NA 0=No difficulty 3=inability to perform	Physical: 0 to 3 VAS: 0 to 100mm	Self-administered, patient or parent	5 min. to complete; highest score in each domain=score for domain; 2 minutes to score
Measures of Health-Related Quality of Life						
CHQ	Parent form: 50 or 28 items Child form: 87 items	Physical health, pain, mental health, school, social, family	0 to 100 0=poor well-being 100=excellent well-being	0 to 100 ^{b,c}	Self-administered, child self-administer after age 10 years	Apply scoring formula indicated in manual
PedsQL 4.0	23 items	Physical, emotional, social, school functioning	5-point Likert scale (never to always)	0 to 100 ^b	Self-administered	Together (generic and rheumatology module) takes 10-15 minutes
PedsQL-RM	22 items	Pain and hurt, daily activities, treatment, worry, communication	5-point Likert scale (never to always)	0 to 100 ^b	Self-administered	

Source: Kemper AR, Coxytaux R, Sanders GD, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). AHRQ comparative effectiveness review No. 28. September 2011.⁴

^aHigher scores indicate higher disease activity or functional impairment.

^bHigher score indicates a better quality of life.

^cMean score in United States= 40; standard deviation= 10.

CHAQ= Childhood Health Assessment Questionnaire; CHQ= Child Health Questionnaire; PedsQL= Pediatric Quality of Life Inventory; RM= Rheumatology Module; VAS= Visual Analog Scale.

AHRQ (2011)¹⁹. La agencia para la calidad e investigación en el cuidado de la salud AHRQ (por sus siglas en inglés) del Departamento de Salud de los Estados Unidos, realizó una revisión con la finalidad de comparar la efectividad, los beneficios y riesgos entre los FAMEs (biológicos y no biológicos) vs tratamiento convencional (AINES, y/o corticosteroides intraarticulares) con o sin metrotexato que se emplean para el tratamiento AIJ.

Para búsqueda de la evidencia científica se establecieron los siguientes criterios:

1. Se propusieron 5 preguntas de investigación 4 corresponde a efectividad y una a seguridad
2. Se definió "niños" al grupo de edad de = ó < de 18 años.
3. Las categorías "AIJ" incluidas según los siguientes criterios de cualquier grado de gravedad:
 - Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR)
 - American College of Rheumatology (ACR)
 - Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)
4. Los FAMEs evaluados fueron: abatacept, adalimumab, anakinra, canakinumab, etanercept, infliximab, la inmunoglobulina intravenosa (IVIG), rilonacept, rituximab y tocilizumab (FAMEs biológicos); y azatioprina, ciclosporina A, penicilamina, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, micofenolato mofetil, sulfasalazina, tacrolimus (FK506) y talidomida (FAMEs no biológicos).
5. Los tratamientos convencionales incluyeron: betametasona, acetónido de triamcinolona, hexacetónido triamcinolona, celecoxib, etodolaco, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, naproxeno, oxaprozín y tolmetín.

¹⁹ Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness Review Number 28. AHRQ Pub. N° 11-EHC039-1. September 2011.



Los resultados fueron los siguientes:

Table A. Summary of the evidence on comparative effectiveness and harms of DMARDs for childhood JIA		
Key question	Strength of evidence	Conclusions
1. In children with JIA, does treatment with DMARDs, compared to conventional treatment:		
a. Improve laboratory measures of inflammation?	Low	Trials of DMARDs usually report changes in laboratory measures of inflammation (e.g., ESR—erythrocyte sedimentation rate). However, ESR is inconsistently associated with treatment. This conclusion is based on 14 studies of 1,060 subjects.
b. Improve radiological progression?	Insufficient	Insufficient data are available to evaluate the impact of DMARDs on radiological progression. Only one cohort study of 63 subjects reported data on radiological progression.
c. Improve symptoms?	Moderate	Among children who have responded to a biologic DMARD, randomized discontinuation trials show that continued treatment for from 4 months to 2 years decreases the risk of having a flare (RR 0.46, 95% CI 0.36 to 0.60). This conclusion is based on four studies of 322 subjects. Among the nonbiologic DMARDs, there is some evidence that methotrexate is superior to conventional therapy and oral corticosteroids, based on two randomized trials of 215 subjects.
d. Improve health status?	Low	Changes in health status were reported in 12 studies involving 927 subjects. Health status improved inconsistently with treatment with DMARDs.
2. In children with JIA, what are the comparative effects of DMARDs on:		
a. Laboratory measures of inflammation?	Low	Trials of DMARDs usually report changes in laboratory measures of inflammation (e.g., ESR—erythrocyte sedimentation rate). However, ESR is inconsistently associated with treatment. This is based on 4 RCTs of 448 subjects and 1 cohort study of 72 subjects.
b. Radiological progression?	Insufficient	No study addressed radiologic progression.
c. Symptoms?	Low	The nonbiologic DMARDs that were compared directly (penicillamine vs. hydroxychloroquine, sulfasalazine vs. hydroxychloroquine, and leflunomide vs. methotrexate) had similar efficacy. Changes in symptoms between the treatment arms were not measured with significant precision to detect a difference. This is based on 4 RCTs of 448 subjects and 1 cohort study of 72 subjects. One poor-quality RCT of 94 subjects found that etanercept was similar to infliximab.
d. Health status?	Low	The nonbiologic DMARDs that were compared directly (penicillamine vs. hydroxychloroquine, sulfasalazine vs. hydroxychloroquine, and leflunomide vs. methotrexate) had similar efficacy. Changes in health status between the treatment arms were not measured with significant precision to detect a difference. This is based on 4 RCTs of 448 subjects and 1 cohort study of 72 subjects. One poor quality RCT of 94 subjects found that etanercept was similar to infliximab.



<p>4. How do the efficacy, effectiveness, safety, and adverse effects of treatment with DMARDs differ among the various categories of JIA?</p>	<p>Insufficient</p>	<p>Only one study—an RCT of methotrexate versus placebo in which each group could also receive oral corticosteroids, intra-articular corticosteroids, and NSAIDs—evaluated efficacy by JIA category. No difference was found among those with extended oligoarticular JIA (n = 43) and systemic JIA (n = 45). We did not identify any studies that provide reliable information on the comparative safety or rates or types of adverse events among the various categories of JIA.</p>
<p>5. What is the validity, reliability, responsiveness, and feasibility of the clinical outcome measures for childhood JIA that are commonly used in clinical trials or within the clinical practice setting?</p>	<p>Insufficient</p>	<p>Most of the studies examining the psychometric properties of the instruments used in JIA were fair-quality cross-sectional or longitudinal nonrandomized controlled trials. No one instrument or outcomes measure appeared superior in measuring disease activity or functional status. The current response criteria of the ACR Pediatric 30, a composite measure that includes articular indices, functional status, laboratory measure, and global assessments, takes into account the various measures most commonly used. However, the responsiveness of several of these measures, including functional status and parent/patient global assessment, are poor to moderate, and they may not adequately reflect changes in disease state. Furthermore, given that the ACR Pediatric 30 is a relative measure of disease activity, the impact of JIA category on percent improvement is unclear, as certain instruments, such as the CHAQ, appear to have differential responsiveness depending on extent of disease at baseline. The ACR Pediatric 30 is also a relative measure of disease activity and not a measure of current disease state.</p>

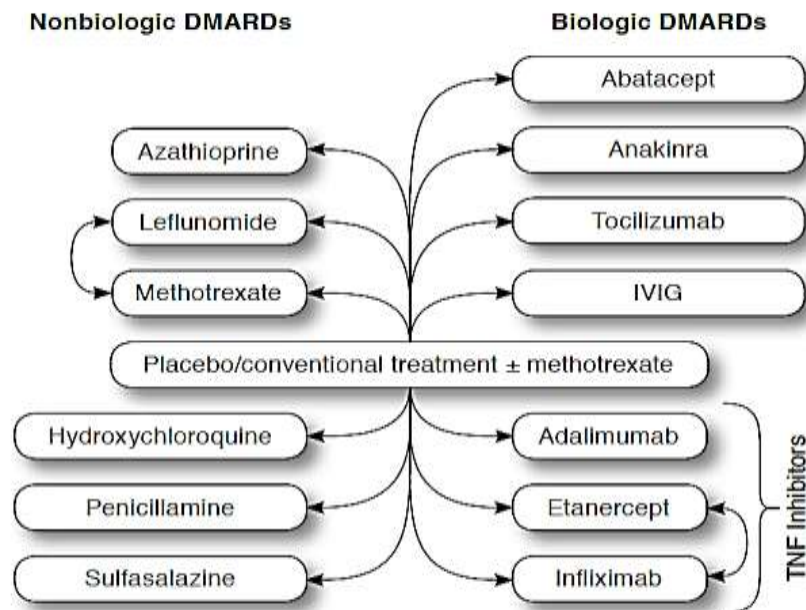
A pesar de la importancia de los FAME para el tratamiento de la JIA hay una escasez de pruebas comparativas para establecer los beneficios y daños a largo plazo. Un desafío muy importante es el desarrollo de herramientas para medir los resultados que describan completamente el impacto de la enfermedad y así mismo deben ser factibles de emplear y sensibles a los cambios del estado de salud. Algunas de las medidas que se usan comúnmente (por ejemplo, ESR) no pueden reflejar los cambios significativos en el estado de la enfermedad. Del mismo modo, las radiografías para evaluar los cambios en las articulaciones pueden ser difíciles de interpretar debido a la gran cantidad de cartílago. Instrumentos multidimensionales parecen evaluar mejor los resultados. El impacto del tratamiento requiere la comprensión no sólo de las mejoras relativas, sino estado global de la condiciones de salud de los pacientes²⁰.

AHRQ (2012)²¹ realiza un resumen de la evaluación comparativa de la efectividad de los FAMEs en niños con artritis idiopática juvenil realizada en el 2011, con la finalidad de aplicar los resultados en la práctica clínica. Los resultados de algunas de las evaluaciones comparativas realizadas entre FAMEs biológicos y no biológicos y tratamiento convencional se describen a continuación:

²⁰ Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness Review Number 28. AHRQ Pub. N° 11-EHC039-1. September 2011.

²¹ McMahan R, Balfe L, Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness. Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy *JMCP* February 2012 Vol. 18, No. 1-b

Major Treatment Comparisons in the AHRQ Review



Source: Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). AHRQ comparative effectiveness review No. 28. September 2011.⁴
DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; IVIG = intravenous immunoglobulin; TNF = tissue necrosis factor.

Adalimumab fue comparado con la terapia convencional en ensayos randomizados con una duración de 48 semanas (n = 171). Los resultados fueron estratificados según si fueron tratados o no con metotrexato.

- En el grupo de adalimumab sin metotrexato la proporción de pacientes que experimentaron exacerbaciones fue más bajo (43%) en comparación al grupo que recibió tratamiento convencional (71%, p = 0.03).
- Entre los pacientes que fueron tratados con adalimumab + metotrexato, la incidencia de brotes de la enfermedad también fue menor en el grupo de adalimumab en comparación al tratamiento convencional (37% vs 65%, respectivamente, p = 0.02).
- Mayor proporción de pacientes alcanzaron la puntuación ACR Pediátrica 50 en el grupo de adalimumab sin metotrexato que en el grupo de tratamiento convencional, (53% vs 32%, respectivamente p = 0,01) y en el grupo que recibió adalimumab + metotrexato en comparación al tratamiento convencional (63% versus 38% respectivamente p = 0.02).
- No hubo diferencia en la puntuación ACR Pediátrica 90 de adalimumab (30%) frente al tratamiento convencional (18%, p = 0.28)

El infliximab, otro inhibidor de TNF-alfa, se comparó con placebo en 1 ECA doble ciego calificado como regular calidad a pesar de informes inconsistentes e incompletos de las respuestas. La respuesta pediátrica ACR50 a las 14 semanas fue de 50,0% (29 de 58 pacientes) en el grupo de infliximab en comparación con el 33,9% (20 de 59 pacientes) en el grupo placebo (p = 0.078), y también no hubo diferencia en la tasa de remisión clínica a las 52 semanas para infliximab (44,1%) frente a placebo (43,1%, sin valor de p informado).



Study Characteristics and Key Findings from "Good Quality" ^a Studies Included in the AHRQ Comparative Effectiveness Review				
Drug Comparison	Primary Outcome	Secondary Outcomes	JIA Category, Sample Size, and Study Design	Key Findings
Studies of Biologic DMARDs Versus Conventional Treatments with or without Methotrexate ^b				
Etanercept vs. placebo (Lovell et al., 2000) ²⁷	• # of patients with disease flare	• Safety	• JIA: Polyarticular (n=62) • Pauciarticular (n=6) • Systemic (n=34) • RCT discontinuation with open-label follow-up	• Flare rates+ for etanercept • No dropouts due to AEs
Adalimumab vs. placebo (Lovell et al., 2008) ¹¹	• Disease flare in patients not on MTX	• ACR Pedi 30/50/70/90/100 • Safety and adverse events	• Active polyarticular JRA despite prior treatment with NSAIDs (n=171) • RCT discontinuation with open-label follow-up	• Without MTX, disease flares in 43% of adalimumab patients vs. 71% for placebo • More patients reached ACR 50 with adalimumab+MTX vs. placebo+MTX • Without MTX, no difference in ACR for adalimumab vs. placebo • Patients improved at all levels of ACR • 14 patients with serious AEs possibly related to adalimumab vs. 1 patient on placebo
Abatacept vs. placebo (Ruperto et al., 2008) ⁹⁹	• Time to flare	• ACR pediatric 30/50/70/90	• Persistent polyarticular JRA despite prior MTX (n=122) • RCT discontinuation with open-label follow-up	• Flare rate 53% (n=33 of 62) for placebo vs. 20% (n=20 of 60) for abatacept • Median time to flare 6 months for placebo • AEs in 55% (n=34) placebo patients vs. 62% (n=37) for abatacept

Yocota et al²², evaluaron la eficacia de tocilizumab en un estudio realizado en ocho hospitales universitarios y en los hospitales de niños en Japón, con pacientes que cumplían los criterios ILAR para artritis idiopática sistémica refractaria al tratamiento convencional. El estudio consistió de 3 fases: un estudio de fase inicial de diseño abierto de 6 semanas de duración, un estudio doble ciego randomizado placebo controlado de 12 semanas y un estudio abierto de extensión de 48 semanas. Se reclutaron 56 niños (de 2-19 años) quienes recibieron tres dosis de tocilizumab 8mg/kg cada 2 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis orales de corticoides. Las respuestas al tratamiento se evaluaron mediante ACR pediátrico 30 y las variables consideradas fueron:

- Evaluación general por médicos, pacientes/familiares sobre una escala análoga visual de 10cm
- Capacidad funcional (childhood health assessment questionnaire, versión japonesa), número de articulaciones activas definidas por la presencia de inflamación o restricción de movimiento acompañado de dolor o sensibilidad, o ambos
- Número de articulaciones con limitación de movimiento
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- También fueron evaluados en respuestas ACR Pediátrico 50 y 70.

Los pacientes que completaron la fase inicial del ensayo abierto y consiguieron tanto una respuesta ACR Pediátrico 30 así como concentraciones de PCR menores de 5mg/L fueron asignados al azar para recibir una infusión de tocilizumab 8mg/kg o placebo (tres dosis) cada 2 semanas durante 12 semanas (2° fase estudio doble ciego). El criterio principal de valoración en esta fase del estudio fue la proporción de pacientes en cada grupo que completaron el tratamiento de 12 semanas y mantuvieron una respuesta ACR Pediátrico 30 y concentraciones de PCR inferiores a 15mg/L. Los pacientes que no mantienen las respuestas fueron retirados para recibir medicación de rescate. Los pacientes que necesitaban tratamiento adicional con tocilizumab continuaron en una fase de extensión de 48 semanas.

²² Shumpei Yokota, Tomoyuki Imagawa, Masaaki Mori, Takako Miyamae, Yukoh Aihara. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial *Lancet* 2008; 371: 998-1006

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- Al final de la fase inicial, se lograron respuestas ACR Pediátrico 30, 50, y 70 por 51 (91%), 48 (86%), y 38 (68%) pacientes, respectivamente.
- 43 pacientes continuaron la fase doble ciego, 20 pacientes recibieron tocilizumab y 23 placebo. Cuatro pacientes (17%) del grupo de placebo mantiene una respuesta ACR Pediátrico 30 y una concentración de PCR de menos de 15mg/L en comparación con 16 (80%) de los pacientes en el grupo de tocilizumab ($p < 0.0001$).
- En la semana 48 del estudio de extensión fase abierta, se lograron respuestas en ACR Pediátrico 30, 50, y 70 de 47 (98%), 45 (94%), y 43 (90%) de 48 pacientes, respectivamente.

En los resultados de la fase extensión de 48 semanas de este estudio no se reportan los correspondiente a placebo sin embargo en el gráfico de los resultados de las tres fases mostrado en el mismo estudio se observa los resultados de placebo son similares a tocilizumab.

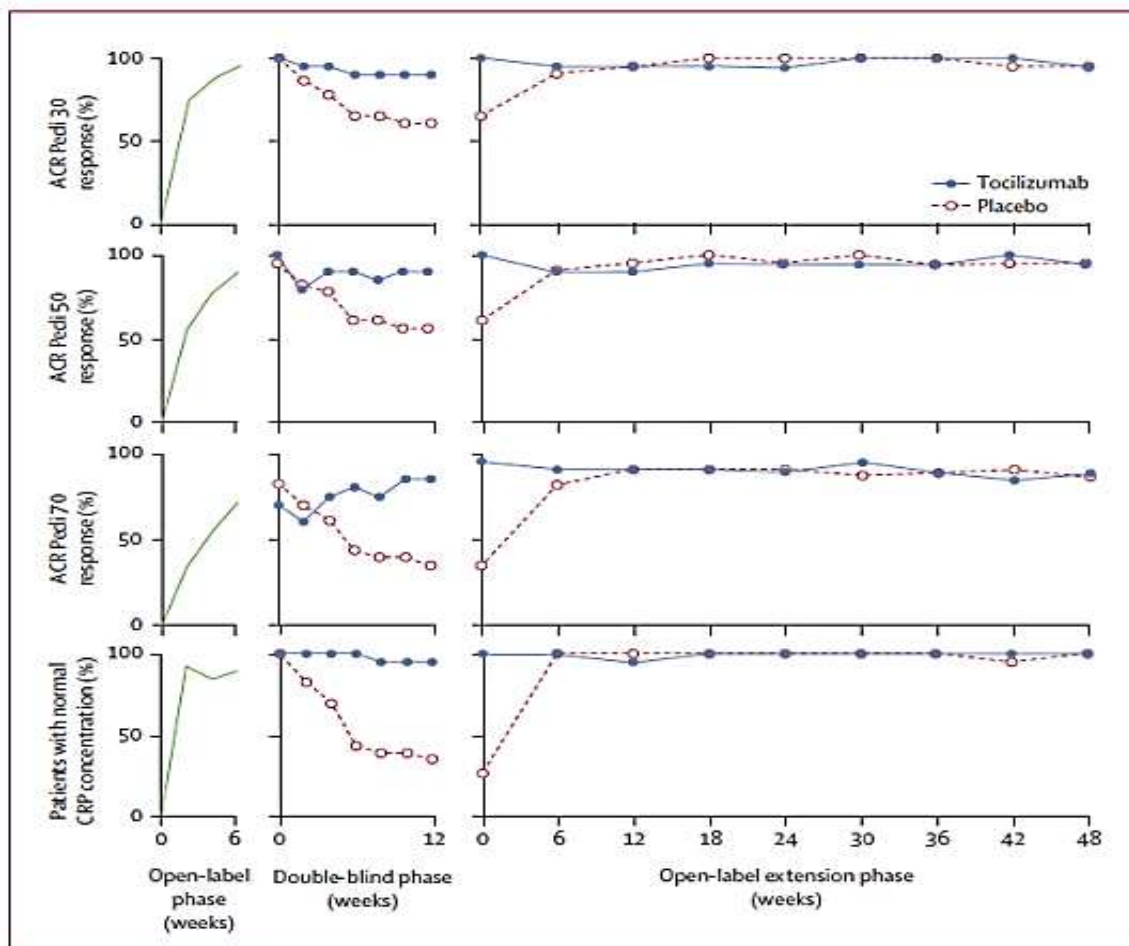


Figure 5: Efficacy responses during the double-blind and open-label extension phases
CRP=C-reactive protein. ACR Pedi=American College of Rheumatology Pediatric.



Estudio TENDER de Benedetti. Et al. (2011)²³ Es un estudio que evalúa la eficacia y seguridad de tocilizumab versus placebo en AIJS. Se seleccionaron 112 niños, de 2 a 17 años de edad, con Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJS) (duración \geq 6 meses y respuestas inadecuadas a los antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides) los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir tocilizumab una dosis de 8mg/kg si el peso era \geq 30kg o 12mg/kg si el peso era $<$ 30kg) o placebo administrados por vía intravenosa cada 2 semanas durante 12 semanas, los pacientes también estaban recibiendo dosis estables de AINE, corticoides vía oral y metotrexato, fase doble ciego. Los pacientes que cumplían los criterios predefinidos por la falta de respuesta participaron de la extensión del estudio abierto.

Resultados: En comparación con el placebo, los pacientes tratados con tocilizumab demostraron mejoras estadísticamente significativas en lo siguiente:

- Proporción de pacientes con una respuesta AIJ ACR 30 con ausencia de fiebre en el resultado principal (85% frente 24%). ACR30 se define por una mejora del 30% en 3 o más de las 6 variables de resultado, con empeoramiento en no más de uno. Estas variables son: articulaciones con artritis activa, articulaciones con limitación de los movimientos, la evaluación global de la actividad de la enfermedad; evaluación global del bienestar general, función física evaluada por el Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index, y velocidad de sedimentación globular.
- Proporción de pacientes que lograron criterios de respuesta AIJ ACR50, ACR70 y ACR90; 85% versus 11%, 71% frente al 8% y el 37% frente al 5%, respectivamente.
- Proporción de pacientes con una reducción en la dosis de corticosteroides de \geq 20% sin subsecuente AIJ ACR30 o aparición de síntomas sistémicos (24% frente al 3%).
- Proporción de pacientes con fiebre o erupción que luego del tratamiento no presentaban fiebre (85% frente a 21%) o erupción cutánea (64% vs 11%) en los 14 días.

En la fase de extensión abierta, las puntuaciones AIJ ACR además de la ausencia de fiebre mejoraron progresivamente. En la semana 52, el 59% de los pacientes tuvieron una respuesta AIJ ACR90 con ausencia de fiebre, y el número de articulaciones activas disminuyó a 2.8 +/- 6.5, con un 48% de los pacientes que no tienen articulaciones activas. La interrupción de los glucocorticoides se produjo en el 52%, y la dosis media-equivalente de prednisona disminuyó a 0.06 +/- 0.09 mg/kg/día.

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Placebo (N=37)	Tocilizumab (N=75)
Female sex — no. (%)	17 (46)	39 (52)
White race — no. (%)†	32 (86)	67 (89)
Age — yr	9.1±4.4	10.0±4.6
Weight — kg	31.7±16.8	34.7±20.9
Duration of disease — yr	5.1±4.4	5.2±4.0
Prior use of DMARDs		
Mean no. of DMARDs	1.4±1.4	1.3±1.1
\geq 1 DMARD — no. (%)	25 (68)	55 (73)
Methotrexate	20 (54)	45 (60)
Cyclosporine	12 (32)	21 (28)
Sulfasalazine	4 (11)	6 (8)
Thalidomide	3 (8)	7 (9)
Other‡	11 (30)	16 (21)
Prior use of a biologic agent — no. (%)	29 (78)	63 (84)
Prior use of an interleukin-1 inhibitor — no. (%)	13 (35)	41 (55)
Prior use of an anti-TNF agent — no. (%)	26 (70)	55 (73)
Methotrexate		
Current use — no. (%)	26 (70)	52 (69)
Mean dose — mg/m ² /wk	9.4±7.1	9.4±7.1
Oral glucocorticoid		
Current use — no. (%)	31 (84)	70 (93)
Mean dose — mg/kg/day§	0.27±0.17	0.29±0.18

* Plus-minus values are means \pm SD. None of these characteristics differed significantly between the two groups ($P > 0.05$ for all comparisons). DMARD denotes disease-modifying antirheumatic drug, and TNF tumor necrosis factor.

† Race was determined by the investigator.

‡ For full details of the other DMARDs, see Table S6 in the Supplementary Appendix.

§ For each oral glucocorticoid used, the prednisone equivalent was calculated.

²³ De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al: Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012; 367(25):2385-2395

De acuerdo a la revisión realizada por Frampton J.²⁴ del estudio TENDER analizaron los resultados del este estudio en el cual evidencian que no se reportan los resultados del placebo correspondientes a la semana 52.

Table 4 Efficacy of tocilizumab administered intravenously in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Summary of results for the primary endpoint and selected secondary endpoints from the TENDER trial [54, 56, 58, 59]

Treatment group	PL	TCZ ^a			
Assessment (week) ^{b,c}	12	12	52	78	104
No. of pts	37 ^d	75 ^d	88	101	65
Endpoint					
JIA ACR 30 response + no fever (% pts)	24 ^e	85*** ^e	88		
JIA ACR 30 response (% pts)	24	91***			
JIA ACR 50 response (% pts)	11	85***			
JIA ACR 70 response (% pts)	8	71***	89	87	88
JIA ACR 90 response (% pts)	5	37***	65	71	71
JIA ACR core set variables (mean value) [% ΔBL]					
No. of joints with active arthritis ^f	15.3 [-37.2]	7.6 [-70.6]**	3.0	1.9	1.9
No. of joints with limited range of motion ^f	17.2 [-22.5]	10.4 [-51.6]*	7.5		
Score for physician's GA of disease activity ^g	53.8 [-41.1]	22.1 [-69.6]***	9.7		
Score for pt's GA of overall well-being ^g	54.4 [-1.4]	21.8 [-65.8]***	12.6		
CHAQ-DI score ^h	1.5 [-10.3]	1.0 [-45.6]*	0.7	0.63	0.55
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	59.8 [+33.6]	4.4 [-88.2]***			
Fever (% pts)	79	15***	9		
Rash (% pts)	89	36***			
Zero active joints (% pts)	5 ⁱ	16 ⁱ	45	52	55
Inactive disease status (% pts)			26 ⁱ	36	31
Oral CS cessation rate (% pts ^j)			48	61	60

ACR American College of Rheumatology, BL baseline, BW bodyweight, CHAQ-DI disability index of the childhood health assessment questionnaire, CS corticosteroids (glucocorticoids), GA global assessment, JIA juvenile idiopathic arthritis, PL placebo, *pt(s)* patient(s), TCZ tocilizumab, % ΔBL percentage change from BL, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. PL

^a Pooled results for pts treated with TCZ 8 mg/kg (≥ 30 kg BW) or 12 mg/kg (< 30 kg BW) every 2 weeks

^b BL was date of randomization for 12-week assessment and first dose of TCZ for 52-, 78- and 104-week assessments

^c Except where indicated, data are from references [54] and [56] for 12- and 52-week assessments, respectively, and from reference [58] for both 78- and 104-week assessments

^d Intent-to-treat population (72 or 73 TCZ recipients and 17 PL recipients were analyzed for % ΔBL in JIA ACR core set variables [59])

^e Primary endpoint

^f Range of possible values is 0–71 (no. of joints with active arthritis) or 0–67 (no. of joints with limited range of motion)

^g Range of possible scores is 0–100, with higher scores indicating more active disease

^h Range of possible scores is 0–3, with higher scores indicating greater disability. A decrease in score of ≥ 0.13 from BL is a clinically relevant improvement

ⁱ Data from reference [58]; $n = 106$ for inactive disease endpoint

^j Among pts on oral CS at BL

6. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

La agencia para la calidad e investigación en el cuidado de la salud AHRQ (por sus siglas en inglés) del Departamento de Salud de los Estados Unidos, realizó una revisión (2011), en la que reportaron los siguientes efectos adversos entre los diferentes tipos de tratamiento para esta indicación²⁵:

²⁴ Frampton J. Tocilizumab: A Review of Its Use in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Drugs* (2013) 15:515–531

²⁵ Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness Review Number 28. AHRQ Pub. N° 11-EHC039-1. September 2011.



3. In children with JIA, do the rate and type of adverse events differ between:		
a. The various DMARDs?	Insufficient	Three RCTs directly compared two DMARDs; two compared penicillamine to hydroxychloroquine, and one compared leflunomide to methotrexate. The rate and type of adverse events did not differ between treatment groups in these studies. High variability across studies in the ascertainment and reporting of adverse events preclude valid comparisons of the rate and type of adverse events among the various DMARDs. Recently published studies of adverse event reporting databases provide indirect evidence that suggests a possible relationship between cancer and exposure to tumor necrosis factor blockers.
b. DMARDs and conventional treatment with or without methotrexate?	Insufficient	No RCT directly compared a DMARD to conventional treatment. Thirteen trials directly compared a DMARD to placebo. The rate and type of adverse events were generally similar between intervention and placebo groups, with the notable exceptions of infliximab plus methotrexate being associated with more serious adverse events (32% vs. 5% over differing lengths of followup), and methotrexate being associated with higher rates of laboratory abnormalities (35% vs. 13%).

En el Informe de Respuesta Rápida N°302 del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)²⁶, se hace mención de la exigencia por parte de la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA) respecto a la implementación de un plan de gestión de riesgo para los anti TNF-alfa. La FDA concluye en su informe publicado en el año 2012 que, si bien existe cierto incremento del riesgo de presentar neoplasias asociado al uso de Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral, dada la relativamente baja incidencia de dichas patologías en el tratamiento con dichos fármacos y el posible rol atribuible a la medicación concomitante, a la fecha actual y con la bibliografía disponible, no se dispone de suficiente evidencia para poder caracterizar por completo la asociación existente entre el uso de Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral y la posibilidad de desarrollar neoplasias. Asimismo, mencionan que se han observado algunos efectos secundarios graves: enfermedades infecciosas, linfoproliferativas, autoinmunes y desmielinizantes. Hay evidencia de una mayor prevalencia de infecciones graves, incluyendo TBC e infecciones oportunistas. Aunque no parece que los anti TNF-alfa se asocien a mayor riesgo de neoplasias, se necesitan más estudios al respecto. Los reportes de farmacovigilancia de las agencias regulatorias han informado la tasa de infecciones asociadas al uso de anti-TNF-alfa en pacientes pediátricos es aproximadamente de 1 a 3 casos por 100 pacientes/año. Los reportes de farmacovigilancia postmarketing de la FDA entre los años 1998 al 2008 han informado 48 casos de enfermedades malignas en pacientes pediátricos. La mayoría de los casos han ocurrido en pacientes que se les había indicado otros agentes inmunosupresores (corticoides, azatioprina, metotrexato y mercaptopurina (6-MP)).

TENDER trial (2011)²⁷. Los acontecimientos adversos más frecuentes en la fase inicial fueron infecciones del tracto respiratorio superior (tocilizumab, un 13%; placebo, 11%), faringitis o rinofaringitis (tocilizumab, un 13%; placebo, 8%), diarrea (tocilizumab, 7%; placebo, 3%), y dolor de cabeza (tocilizumab, 9%; placebo, 8%). Las infecciones fueron más frecuentes en el grupo de tocilizumab (número de eventos, 60) en comparación con el grupo placebo (número de eventos, 15); en las dos fases del ensayo, 18 infecciones graves ocurrieron en el grupo de tocilizumab, que se resolvió sin secuelas. Grado 3 y 4

²⁶ Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Etanercept, Adalimumab Infliximab and Golimumab for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Informe de Respuesta Rápida N°302. Abril de 2013

²⁷ De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al: Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012; 367(25):2385-2395



de neutropenia en el 15% y el 2% de los pacientes que recibieron tocilizumab en todas las fases del proceso, en comparación con el 0% para el placebo. Los acontecimientos adversos graves en las dos fases del estudio ocurrieron en 8 pacientes y se incluyen angioedema, neumotórax, insuficiencia cardíaca, y paniculitis crónica

Según las fichas técnicas de la FDA y EMA²⁸ las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (que se produjeron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMEs) fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.

7. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Ungar W et al,²⁹ (2011) realizaron un estudio Costo efectividad con la finalidad de evaluar los costos incrementales por respuesta adicional al tratamiento con FAMEs biológicos en comparación con el tratamiento convencional (metotrexato) en pacientes con AIJ poliarticular con respuesta inadecuada o intolerancia a FAMEs convencionales. El estudio empleó un modelo económico independiente para cada uno de los FAMEs biológicos: etanercept, infliximab, adalimumab y abatacept.

La medida de eficacia fue la proporción de pacientes con mejoras en los criterios de acuerdo con el American College of Rheumatology (ACR) Pediátrico 30 (Pedi 30) durante 1 año de tratamiento.

La evaluación económica se realizó desde la perspectiva de la sociedad con un horizonte temporal de 2 intervalos consecutivos de 6 meses, debido a que los datos para los modelos a largo plazo fueron limitados. Un primer análisis de costos comparó los costos anuales de tratamiento entre los agentes biológicos. Este análisis incluyó los costos de salud directos asociados a los recursos que se consumen en la administración de fármacos y el seguimiento rutinario de los pacientes y los costos de atención no sanitaria que consisten en la pérdida de productividad de los padres / cuidadores relacionados con el cuidado de sus hijos. Además de estos costos, el análisis costo-efectividad incluyó los costos asociados con eventos adversos graves y de control de seguridad.

Los costes directos e indirectos fueron calculados en dólares canadienses (2008 annual average Canadian \$1 = US \$0.938). Se calcularon la relación costo-efectividad incremental y los intervalos de confianza (IC95%) para cada agente biológico mediante análisis de sensibilidad probabilístico. Los costos por respuesta ACR Pedi 30 adicional por año fueron: \$ 26061 (IC95% \$ 17070 - \$ 41834), \$ 46711 (IC95% \$ 30042 - \$ 75787), \$ 16204 (IC95% \$ 11393 - \$ 22608) y \$ 31209 (IC95% \$ 16659 - \$ 66220) para etanercept, adalimumab, abatacept e infliximab respectivamente.

Los investigadores del estudio concluyeron que los FAMEs biológicos son más efectivos que metotrexato en conseguir una respuesta a corto plazo en pacientes con AIJ con respuestas inadecuadas a FAME convencionales; sin embargo, esto tiene un costo anual alto. No están disponibles datos actuales adecuados a largo plazo con respecto a la seguridad, eficacia y estimaciones de utilidad. Estos datos son importantes para estimar la relación calidad-precio para el tratamiento de la AIJ con fármacos biológicos a largo plazo.

En los siguientes cuadros se muestran los resultados:

²⁸ FDA y EMA

²⁹ Ungar W, Costa V, Hancock-Howard R, Feldman B, Laxer R. Cost-Effectiveness of Biologics in Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Unresponsive to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Care & Research* Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 111–119. American College of Rheumatology



Medication	Medication costs		Drug costs plus preparation and administration costs		Total costs, including concomitant medications and monitoring	
	Per infusion	Per year	Per infusion	Per year	Per year	Total costs, including productivity costs
	Biologics administered intravenously in the hospital					
Abatacept	\$880	\$12,320	\$982	\$13,748	\$14,733	\$16,608
Infliximab 3–5 mg/kg	\$1,880	\$15,040	\$2,034	\$16,274	\$17,259	\$18,330
Biologics administered subcutaneously at home						
Etanercept	\$170	\$17,680	N/A	\$17,981	\$18,966	\$18,966
Adalimumab	\$668	\$17,368	N/A	\$17,669	\$18,654	\$18,654
Comparator						
Methotrexate	\$13	\$667	N/A	N/A	\$952	\$952

* All costs are in 2008 Canadian dollars. Costs are based on treatment of a 40 kg child. N/A = not applicable.

Scenarios/outcomes	Etanercept vs. MTX (95% CI)	Adalimumab vs. MTX (95% CI)	Abatacept vs. MTX (95% CI)	Infliximab vs. MTX (95% CI)
Base case				
Incremental costs, dollars	11,090 (10,261, 11,863)	13,107 (10,618, 15,491)	7,873 (6,226, 9,419)	12,167 (8,959, 12,550)
Incremental effectiveness, %	47.6 (26.7, 63.6)	29.4 (17.3, 41.0)	49.4 (38.1, 59.3)	43.2 (18.2, 61.1)
ICER	26,061 (17,070, 41,834)	46,711 (30,042, 75,787)	16,204 (11,393, 22,608)	31,209 (16,659, 66,220)
Extreme efficacy (biologic high, MTX low)				
Incremental costs, dollars	10,191 (9,121, 11,350)	12,252 (9,297, 15,249)	6,792 (4,907, 8,610)	11,297 (7,897, 15,798)
Incremental effectiveness, %	62.1 (39.0, 79.7)	43.4 (29.5, 58.0)	63.9 (50.2, 75.5)	57.4 (33.0, 71.9)
ICER	17,062 (11,914, 27,026)	29,298 (18,071, 46,412)	10,822 (6,964, 15,890)	20,688 (12,121, 36,034)
Extreme efficacy (biologic low, MTX high)				
Incremental costs, dollars	12,833 (11,478, 14,145)	12,647 (11,747, 13,477)	9,978 (8,154, 11,751)	13,951 (10,157, 18,969)
Incremental effectiveness, %	12.0 (-9.7, 32.7)	-1.6 (-17.2, 14.3)	12.7 (-4.1, 29.5)	8.1 (-8.4, 23.8)
ICER	N/A (14% of simulations had lower biologic efficacy)	N/A (58% of simulations had lower biologic efficacy)	N/A (7% of simulations had lower biologic efficacy)	N/A (16% of simulations had lower biologic efficacy)

* All costs are in 2008 Canadian dollars. A mean ICER could not be calculated where dominance was present in some of the simulations. MTX = methotrexate; 95% CI = 95% confidence interval; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; N/A = not applicable.

En el Informe de Respuesta Rápida N°302 del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)³⁰ se ha encontrado la siguiente información:

- El organismo de evaluación de tecnologías del Reino Unido (NICE) en la guía de uso de etanercept en AIJ aceptó la estimación de costo-efectividad presentada por la Industria Farmacéutica (con datos del modelo de estudios de Artritis Reumatoide en adultos por falta de estudios adecuados en pacientes pediátricos) que establece una razón incremental de costo efectividad (ICER: incremental cost-effectiveness ratio) para el etanercept £15–30000 por QALY. Su uso debe registrado en el Registro de Tratamientos Biológicos del Grupo de Enfermedades Pediátricas Reumatoides (BPRG por sus siglas en inglés British Paediatric Rheumatology Group).
- NICE en el año 2007 publicó un documento relacionado al uso de adalimumab en artritis idiopática juvenil en donde establece que su uso no está aprobado. No encuentra beneficio alguno relativo a eficacia y costo. Asume que suele indicarse a pesar de las recomendaciones de la agencia.
- El Departamento de Servicio Humanos del Gobierno de Australia no cubre los anti-TNF alfa para la AIJ.
- El Consorcio de Medicina de Escocia (SMC, por sus sigla en inglés The Scottish Medicines Consortium) acepta su uso junto con metotrexato para AIJ en pacientes

³⁰ Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS. Etanercept, Adalimumab, Infliximab and Golimumab for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Informe de Respuesta Rápida N°302. Abril de 2013



pediátricos (4-17 años) que no respondieron a FAME y como monoterapia cuando hay intolerancia al metotrexato. Está contraindicado en menores de 4 años.

- La Agencia de Salud Francesa (HAS, de su sigla en francés Haute Autorité de Santé) autoriza el uso de etanercept y de adalimumab en niños entre 4 a 12 años con artritis idiopática juvenil que no respondieron al tratamiento con metotrexato.
- El Ministerio de Salud y el Fondo de Recursos del Uruguay no tiene incorporado los anti TNF- alfa para al AIJ en el listado farmacéutico el tratamiento de artritis idiopática juvenil.
- Los costos de los distintos anti TNF-alfa según lo publicado por la Revista de Ciencia y Tecnología para Farmacias en Argentina a marzo 2013 son los siguientes:
 - o Etanercept - jeringas prellenadas de 25mg por 4 unidades: AR\$ 8399.25.
 - o Etanercept - jeringas de 50mg por 4 unidades: AR\$. 16798.48
 - o Adalimumab - jeringas prellenadas de 40mg por 2 unidades: AR\$. 16558.55
 Las equivalencias en dólares estadounidenses (17 de marzo 2013, valor dólar AR\$ 5.05) son de USD 1663, USD 3326 y USD 3278 respectivamente.

Costo de los FAMEs biológicos para el tratamiento de AIJ poliarticular

	Tocilizumab vial 20mg/ml x 4ml 20mg/ml x 10ml	Adalimumab jeringa precargada 40mg	Etanercept jeringa 25mg Etanercept jeringa 50mg	Metotrexato 50mg inyectable
Costo/Unidad S/.	634.62 ³¹ 1586.53 ³²	2109.23 ³³	420.40 ³⁴ 782.15	47.50 ³⁵
Posología	<30kg 12mg per kg Igual o >30 kg 8 mg per kg cada 2 semanas	15kg a <30kg 20mg ≥ 30 kg 40 mg cada 2 semanas	< 63 kg 0.8 mg/kg 63 kg o más 50 mg cada semana	0.65 1.0 mg/kg Cada semana
Coste/ tratamiento/ año S/.	28 semanas/año Niños : 84 unidades 20mg/mlx4ml 28 unidades 20mg/mlx10ml Adolescentes: 140 unidades 20mg/mlx4ml 56 unidades 20mg/mlx10ml 53,308.08 44,422.84 88,846.80 88,845.68	28 semanas/ año 28 unidades 40mg 59,058.44	56 semanas/ año Niños: 56 unidades de 25 mg Adolescentes: 112 unidades de 25 mg 56 unidades de 50 mg 23, 542.40 47,084.8 43, 800.40	56 semanas/año 56 unidades de 50mg 2,660.00
	4 años 16 kg ³⁶ =192 mg 3unidades 20mg/mlx4ml 1 unidades 20mg/mlx10ml	4 años 16 kg = 20mg 1unidad 40mg	4 años 16 kg=12.8 mg 1 unidad de 25 mg	4 años 16 kg = 16 mg 1unidad de 50 mg 13-18 años 50 kg

³¹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Especializado de Salud del Niño. 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³² Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE).Fondo de salud Personal de la policía Nacional (FOSPOLI). 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³³ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). EsSalud. 2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³⁴ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). EsSalud. 2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

³⁵ Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. DIGEMID.MINSA. Julio 2014

³⁶ Gráficos preparados por Lejarraga H y Orfila J. Arch.argent.pediatr 1987; 85:209-222.



	Tocilizumab vial 20mg/ml x 4ml 20mg/ml x 10ml	Adalimumab jeringa precargada 40mg	Etanercept jeringa 25mg Etanercept jeringa 50mg	Metotrexato 50mg inyectable
	13-18 años 50 kg ³⁷ =400 mg 5 unidades 20mg/mlx4ml 2 unidades 20mg/mlx10ml	13-18 años 50 kg= 40 mg 1 unidad 40 mg	13-18 años 50 kg= 40 mg	1 unidad de 50mg

8. Resumen del status regulatorio

Se encuentra autorizado para Artritis Juvenil Idiopática por Agencias Regulatoras de Medicamentos:

Food and Drug Administration (FDA)

Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

No se encuentran considerados en la 18^{ava} lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS

9. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos Adalimumab inyectable, Tocilizumab inyectable, Etanercept inyectable e Infliximab inyectable para el tratamiento de artritis idiopática juvenil articular y artritis idiopática sistémica, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por lo siguiente:

- Para la indicación de artritis idiopática juvenil articular y artritis idiopática sistémica, el PNUME incluye medicamentos de primera línea efectivos, seguros y a menor costo.
- A la fecha no se ha evidenciado estudios a largo plazo de eficacia y seguridad de adecuada calidad metodológica para demostrar que son superiores a las alternativas del PNUME.
- No están considerados como esquemas de tratamiento de primera línea.
- Infliximab inyectable no está autorizado su uso para el tratamiento de artritis idiopática juvenil articular y artritis idiopática sistémica por las agencias reguladoras internacionales.

³⁷ Niño en Crecimiento: Adolescente (de 13 a 18 Años) The University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital-2014. <http://www.uchicagokidshospital.org/online-library/content=S05282>