

**INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-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

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Abatacept polvo liofilizado 250mg inyectable
Institución que lo solicita	Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña
Indicación solicitada:	Artritis idiopática juvenil poliarticular. Artritis idiopática juvenil refractaria a tratamiento con anti-TNF
Número de casos anuales:	50 casos anuales
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Criterios complementarios <ul style="list-style-type: none"> • Adherencia por ser mensual • Disponibilidad nacional

Medicamento solicitado:	Etanercept 25mg solución en jeringa prellanada
Institución que lo solicita	Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña
Indicación solicitada:	Artritis idiopática juvenil poliarticular refractaria
Número de casos anuales:	25 casos anuales
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Criterios complementarios <ul style="list-style-type: none"> • Mayor adherencia y facilidad de uso por ser subcutáneo • Mayor rendimiento de la droga para niños con peso < 30kg

Medicamento solicitado:	Adalimumab 40mg/0.8ml solución en jeringa prellanada
Institución que lo solicita	Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña
Indicación solicitada:	Artritis idiopática juvenil poliarticular refractaria
Número de casos anuales:	20 casos anuales
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Criterios complementarios <ul style="list-style-type: none"> • Mayor adherencia por ser quincenal y facilidad de uso por ser subcutáneo • Mayor rendimiento de la droga para niños con peso > 30kg



Medicamento solicitado:	Tocilizumab 200mg/10ml inyectable Tocilizumab 80mg/4ml inyectable
Institución que lo solicita	Hospital Nacional Hipólito Unanue
Indicación solicitada:	Artritis idiopática juvenil sistémica
Número de casos anuales:	03 casos anuales
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Criterios complementarios No específica

Medicamento solicitado:	Tocilizumab 80mg/4ml inyectable
Institución que lo solicita	Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña
Indicación solicitada:	Artritis idiopática juvenil sistémica
Número de casos anuales:	18 casos anuales
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Criterios complementarios No específica

Medicamento solicitado:	Tocilizumab 200mg/10ml inyectable
Institución que lo solicita	Hospital Regional Docente Trujillo
Indicación solicitada:	Artritis idiopática juvenil sistémica.
Número de casos anuales:	06 casos anuales
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Criterios complementarios No específica

Medicamento solicitado:	Tocilizumab 80mg/4ml inyectable
Institución que lo solicita	Hospital Nacional Arzobispo Loayza
Indicación solicitada:	Artritis idiopática juvenil sistémica Artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a severa, refractaria a otros tratamientos convencionales. Artritis idiopática juvenil oligoarticular extendida
Número de casos anuales:	03 casos anuales
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Criterios complementarios No específica

Medicamento solicitado:	Tocilizumab 200mg/10ml inyectable
Institución que lo solicita	EsSalud
Indicación solicitada:	Artritis idiopática juvenil sistémica en pacientes con falla al tratamiento con AINES, glucocorticoides y FARMES.



Número de casos anuales:	No indica
Motivo de la solicitud	No indica

Medicamento solicitado:	Tocilizumab 80mg/4ml inyectable
Institución que lo solicita	Hospital Regional Docente Trujillo
Indicación solicitada:	Artritis idiopática juvenil sistémica Artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a grave, refractaria a otros tratamientos convencionales. Artritis idiopática juvenil oligoarticular extendida
Número de casos anuales:	18 casos anuales
Motivo de la solicitud	Criterios fundamentales Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. Criterios complementarios No específica

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Abatacept Adalimumab Etanercept Tocilizumab
Formulación propuesta para inclusión	Abatacept 250mg inyectable. Adalimumab 40mg/0.8ml inyectable (jeringa prellanada). Etanercept 25mg inyectable Etanercept 50mg inyectable Tocilizumab 80mg/4mL inyectable Tocilizumab 200mg/10mL inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Abatacept 250mg inyectable: En proceso de reinscripción. Abatacept 125mg inyectable: 01 RS Adalimumab 40mg/0.8mL inyectable : 01 RS Etanercept 25mg solución inyectable : 01 RS Etanercept 50mg solución inyectable : 01 RS Tocilizumab 80mg/4mL inyectable : 01 RS Tocilizumab 200mg/mL inyectable : 01 RS
Alternativas en el PNUME²:	Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs) convencionales: Cloroquina 150mg tab Azatioprina 50mg tab Aurotiomalato 50mg/ml iny <u>Hidroxicloroquina</u> <u>Metotrexato 500mg inyectable</u> <u>Metotrexato 2.5 mg tableta</u> Penicilamina <u>Sulfasalazina 500mg tab</u>

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso octubre 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2017.

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes menores de 18 años ¿Tocilizumab es más eficaz y seguro para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica que no responden o han fracasado a terapia previa con AINEs, corticoesteroides y metotrexato?

P	Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil sistémica con falla al tratamiento convencional con con inadecuada respuesta a AINEs, corticoesteroides y metotrexato
I	Tocilizumab
C	Placebo FARMEs convencionales (metotrexato, azatioprina, ciclosporina, preparaciones de penicilamina, sulfasalazina y oro) Otro agente biológico
O	<ul style="list-style-type: none">• Actividad de la enfermedad (Respuestas Pedi ACR 30, 50, 70 y 90)• Brotes de la enfermedad• Función física• Daño articular• Dolor• Regímenes reductores de corticosteroides• Manifestaciones extraarticulares (tales como uveítis)• Calidad de vida relacionada a la salud.• Mortalidad.• Eventos adversos asociados al uso del medicamento.

¿En pacientes menores de 18 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil poliarticular que no responden o han fracasado a terapia previa con Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales, el uso de FARMEs biológicos son mas eficaces y seguros que el tratamiento con FARMEs convencionales?

P	Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil poliarticular que no responden o han fracasado a terapia previa con Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales.
I	FARMEs biológicos: adalimumab, etanercept, tocilizumab, abatacept como monoterapia o asociados a FARMEs convencionales
C	Metotrexato Otros biológicos

- | | |
|----------|--|
| O | <ul style="list-style-type: none">• Actividad de la enfermedad (Respuestas Pedi ACR 30, 50, 70 y 90)• Brotes de la enfermedad• Función física• Daño articular• Dolor• Regímenes reductores de corticosteroides• Manifestaciones extraarticulares (tales como uveítis)• Calidad de vida relacionada a la salud.• Mortalidad.• Eventos adversos asociados al uso del medicamento. |
|----------|--|

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- ✓ De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- ✓ Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta Noviembre 2017

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



En pacientes menores de 18 años ¿Tocilizumab es más eficaz y seguro para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica que no responden o han fracasado a terapia previa con AINEs, corticoesteroides y metotrexato?

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>((("tocilizumab" [Supplementary Concept] OR RoActemra) AND ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "systemic juvenile idiopathic arthritis" OR "Systemic Arthritis, Juvenile"))</p> <p>Resultados: 140 referencias</p> <p>Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis: 10</p> <p>ECAs : 07</p>	<p>RS: 04</p> <p>ECAs:04</p>

¿En pacientes menores de 18 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil poliarticular que no responden o han fracasado a terapia previa con Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales, el uso de FARMEs biológicos son mas eficaces y seguros que el tratamiento con FARMEs convencionales?

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>(((((("Biological Therapy"[Mesh] OR ("biological therapy"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "biological therapy"[All Fields])) OR "Abatacept"[Mesh] OR ("abatacept"[MeSH Terms] OR "abatacept"[All Fields])) OR "Etanercept"[Mesh] OR ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields])) AND "Adalimumab"[Mesh] OR ("adalimumab"[MeSH Terms] OR "adalimumab"[All Fields])) OR "tocilizumab"[Supplementary Concept] OR ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields])) OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR ("golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab"[All Fields])) OR "Infliximab"[Mesh] OR ("infliximab"[MeSH Terms] OR "infliximab"[All Fields])) AND ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR ("arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "juvenile"[All Fields]) OR "juvenile arthritis"[All Fields] OR ("juvenile"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) OR (polyarticular[All Fields] AND ("arthritis, juvenile"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "juvenile"[All Fields]) OR "juvenile arthritis"[All Fields] OR ("juvenile"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]) OR "juvenile idiopathic arthritis"[All Fields]))) AND "humans"[MeSH Terms].</p> <p>Resultados: 543 referencias</p> <p>Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis: 37</p>	<p>RS: 09</p>

IV. **INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA**

Artritis reumatoide juvenil⁴

La artritis reumatoide juvenil es un conjunto de artropatías pediátricas crónicas caracterizadas por su inicio antes de los 16 años de edad y la presencia de artritis objetiva (en una o más articulaciones) durante 6 semanas, como mínimo. La artritis de las articulaciones está definida por inflamación o derrame, aumento de calor y/o movimientos limitados dolorosos con o sin sensibilidad a la palpación.

Epidemiología

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la artropatía crónica y el trastorno reumático crónico más común en la niñez.

Existen diversas limitaciones en los métodos aplicados al estudio de la epidemiología que incluyen el uso de distintos criterios de clasificación. Los estudios epidemiológicos que se centran en sujetos atendidos en hospitales y clínicas reportan prevalencias menores en comparación con los estudios basados en la comunidad. Un estudio poblacional realizado en Rochester, Minnesota, demostró una prevalencia de 86.1 y una incidencia de 11.7 por cada 100,000 niños menores de 16 años. En un estudio realizado en los países nórdicos, la incidencia fue de 15 por cada 100,000 niños al año. En un metanálisis de estudios epidemiológicos se halló que la prevalencia oscilaba entre 12 por cada 100,000 niños en estudios clínicos a 132 por cada 100,000 niños en estudios poblacionales.

En términos generales, la AIJ es alrededor de dos veces más común en mujeres que en hombres. La AIJ oligoarticular es el subtipo más común en niños blancos y generalmente afecta a niñas menores de 6 años. La AIJ poliarticular factor reumatoide (FR) negativo es el siguiente subtipo más común y se observa generalmente en niñas pequeñas, mientras que la AIJ poliarticular FR positivo se observa en niñas adolescentes. Los niños de raza negra, indios y nativos estadounidenses tienen mayores probabilidades de padecer AIJ poliarticular. La AIJ relacionada con entesitis tiene predominancia masculina, generalmente en niños mayores de 6 años. La artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) comprende alrededor del 10% de todas las AIJ y afecta tanto a niños como niñas.

Fisiopatología

La inflamación crónica de la cápsula sinovial (manifestada como acumulación de líquido sinovial y engrosamiento del recubrimiento sinovial) es común para todos los subtipos de artritis idiopática juvenil (AIJ).

El tejido sinovial contiene diversas células inflamatorias, entre ellas, neutrófilos, células plasmáticas, células dendríticas y una alta proporción de células T activadas. Se cree que el reclutamiento de células proinflamatorias en la cápsula sinovial está mediado por quimiocinas que atraen células T Th1 selectivamente. Esto se caracteriza por la producción de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL)-2, interferón gamma y

⁴ Jacqui Clinch y Ripal Shah. Artritis idiopática juvenil. Best Practice®. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.bestpractice.com>

factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). Varios estudios han demostrado que las citocinas Th1 también predominan en el tejido sinovial y en el líquido sinovial de niños que padecen AIJ. Las citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-1beta, IL-6, TNF alfa, IL-2R, IL-8 y sCD154, están significativamente elevadas en los sueros de los niños afectados. Estas observaciones respaldan el uso de fármacos biológicos para tratar la AIJ dirigidos contra TNF alfa, IL-1 e IL-6. La IL-17 es un inductor de una potente cascada de citocinas proinflamatorias y de la citocina RANKL. La RANKL se encuentra presente en cantidades elevadas en la cápsula sinovial de los niños que padecen AIJ y se la ha asociado con la reabsorción ósea y el daño de cartílagos.

Varios polimorfismos en la región de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) han demostrado asociaciones congruentes con la AIJ. También se han demostrado vínculos entre la región de los HLA y la AIJ. En la región de los HLA clase I, el HLA A2 muestra asociaciones con la AIJ, en especial con la enfermedad de inicio temprano. El alelo HLA B27 está asociado con la AIJ relacionada con entesitis. La AIJ oligoarticular está asociada con los alelos HLA DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13, DPB1*02 y DQB1*04. Los alelos HLA DRB1*04 y DRB1*07 parecen funcionar como protección contra la AIJ oligoarticular. La AIJ poliarticular FR negativo está asociada con los alelos DRB1*08 y DPB1*03. La AIJ poliarticular FR positivo, que es fenotípicamente similar a la artritis reumatoide adulta, está asociada con los alelos DRB1*04, DQA1*03, DQB1*03. Se han reportado menos asociaciones confirmadas entre los polimorfismos del HLA y la artritis psoriásica o artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS).

Clasificación

Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de la International League of Associations for Rheumatology. Se reconocen siete subtipos, algunos de los cuales comparten características clínicas y patológicas con otras enfermedades autoinmunes crónicas:

- Artritis sistémica
- Oligoartritis
- Poliartritis (FR negativo)
- Poliartritis (FR positivo)
- Artritis psoriásica
- Artritis relacionada con entesitis
- Artritis indiferenciada

Crterios de la American College of Rheumatology para la artritis reumatoide juvenil (ARJ)

- Artritis pauciarticular
- Artritis poliarticular
- Artritis de inicio sistémico.

Criterios de la European League Against Rheumatism (EULAR) para la artritis crónica juvenil (ACJ)

- Artritis sistémica
- Artritis poliarticular
- Artritis reumatoide juvenil
- Artritis pauciarticular
- Espondilitis anquilosante juvenil
- Artritis psoriásica juvenil.

Criterios de diagnóstico

Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR)

La AIJ se puede diagnosticar si la edad del paciente al momento de su inicio es menor de 16 años, la duración de la enfermedad es de 6 semanas o más y se excluyen otras enfermedades conocidas.

- Se diagnostica artritis sistémica si hay artritis en 1 o más articulaciones con o precedida de fiebre durante 2 semanas, como mínimo. Se deben haber documentado diariamente los signos y síntomas durante 3 días como mínimo y debe estar acompañada de 1 o más de las siguientes afecciones: erupción evanescente, linfadenopatía generalizada, hepato/esplenomegalia, serositis. (Las exclusiones son A, B, C y D de la lista de exclusiones que se encuentra a continuación).
- Se diagnostica oligoartritis si hay artritis que afecta de 1 a 4 articulaciones durante los primeros 6 meses. La oligoartritis persistente afecta hasta 4 articulaciones durante la evolución de la enfermedad y la oligoartritis extendida afecta a más de 4 articulaciones tras los primeros 6 meses de la enfermedad. (Las exclusiones son A, B, C, D y E).
- Se diagnostica poliartritis (FR negativo) si hay artritis factor reumatoide (FR) negativo que afecta a 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. (Las exclusiones son A, B, C, D y E).
- Se diagnostica poliartritis (FR positivo) si hay artritis FR positivo que afecta a 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Dos o más pruebas de FR (realizadas con 3 meses de diferencia como mínimo) son positivas durante los primeros 6 meses de la enfermedad. (Las exclusiones son A, B, C y E).
- Se diagnostica artritis psoriásica si hay artritis y psoriasis, o artritis y como mínimo, 2 de las siguientes afecciones: dactilitis, lesiones punteadas de la uña, onicolisis y/o antecedentes familiares de psoriasis (en un pariente de 1er grado). (Las exclusiones son B, C, D y E)
- Se diagnostica artritis relacionada con entesitis si hay artritis y/o entesitis con al menos 2 de las siguientes afecciones: presencia o antecedentes de sensibilidad a la palpación en la articulación sacroilíaca con o sin dolor lumbosacral inflamatorio; presencia del antígeno HLA B27; inicio de artritis en una persona de sexo masculino mayor de 6 años; uveítis anterior aguda (sintomática); antecedentes de espondilitis anquilosante; artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un pariente de primer grado. (Las exclusiones son A, D y E).

- Se diagnostica artritis indiferenciada si hay artritis que no cumple con los criterios de cualquiera de las categorías anteriores o que cumple con los criterios de 2 o más de las categorías anteriores.

Exclusiones:

- A. Psoriasis o antecedentes de psoriasis en los pacientes o parientes de primer grado.
- B. Artritis en personas de sexo masculino con HLA B27 positivo con inicio posterior a los 6 años.
- C. Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda o antecedentes de 1 de estos trastornos en parientes de primer grado.
- D. Presencia del factor reumatoide IgM en al menos 2 ocasiones con 3 meses de separación como mínimo.
- E. Presencia de artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS) en los pacientes.

Criterios de la American College of Rheumatology para la artritis reumatoide juvenil (ARJ)

La artritis idiopática juvenil (AIJ) se puede diagnosticar si la edad del paciente al inicio de la enfermedad es menor de 16 años, si hay artritis en 1 o más articulaciones, si la enfermedad dura 6 semanas o más y si se excluyeron otras formas de artritis juvenil (p. ej., artritis psoriásica y artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal). El tipo de enfermedad se define por el tipo de enfermedad presente durante los primeros 6 meses.

- Los síntomas de la ARJ de inicio sistémico son picos de fiebre (cotidianos) de más de 39 °C (102.2 °F) durante 2 semanas o más junto con artritis en 1 o más articulaciones.
- La ARJ pauciarticular es artritis en 4 o menos articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad.
- La ARJ poliarticular es artritis en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad

Criterios de la European League Against Rheumatism (EULAR) para la artritis crónica juvenil (ACJ)

Se puede diagnosticar ACJ si la edad del paciente al momento de su inicio es menor de 16 años, si hay artritis en 1 o más articulaciones y si la duración de la enfermedad es de 3 meses o más. A continuación, se detallan los criterios diagnósticos para tipos específicos de enfermedades.

- La ACJ sistémica es artritis con fiebre característica.
- La ACJ pauciarticular es artritis en menos de 5 articulaciones.
- La ACJ poliarticular es artritis en más de 4 articulaciones con FR negativo
- La artritis reumatoide juvenil es artritis en más de 4 articulaciones con FR positivo.
- La espondilitis anquilosante juvenil es la presencia de características de la espondilitis anquilosante en un niño menor de 16 años.
- La artritis psoriásica juvenil es la presencia de artritis psoriásica en un niño < 16 años.

Features of three of the major subtypes of juvenile idiopathic arthritis (JIA)

	Systemic JIA	Oligoarticular JIA	Polyarticular JIA
Percent of JIA patients	10 to 15	50	30 to 40
Sex	F = M	F>M	F>M
Age	Any <17 years	Peak 2 to 3 years, rare >10	Peaks 2 to 5, 10 to 14 years
Joints	Any number and any joint	Large joints, but rarely hips	Any, usually symmetrical and rare to start in hips
Fever, rash, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly	Yes	No	No
Uveitis	Rare	20%, most common in patients who are ANA positive	Less frequently seen than in oligoarticular JIA
Laboratory abnormalities			
- Leukocytosis	Marked	No	No
- Anemia	Marked	No	Mild
- Elevated ESR	Marked	Mild	Mild
- ANA	Absent	Low titer common	Low titer common in younger
- Rheumatoid factor	Rare	Absent	10 to 20% in those >10 years
- Elevated ferritin	Marked	No	Mild
Destructive arthritis	>50%	Rare	>50%
Response to methotrexate	Poor to moderate	Excellent	Excellent
Response to biologic drugs	Poor to TNF inhibitors Excellent to IL-1 and IL-6 inhibitors	Excellent to TNF inhibitors and IL-6 inhibitors (although not commonly used) Poor to IL-1 inhibitors	Excellent to TNF inhibitors and IL-6 inhibitors Poor to IL-1 inhibitors

F: female; M: male; ANA: antinuclear antibody; ESR: erythrocyte-sedimentation rate; TNF: tumor necrosis factor; IL: interleukin.

Fuente: Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis - UpToDate

DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO A EVALUAR
ABATACEPT^{5,6}

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA24

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Abatacept se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). ACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁶ European Medicines Agency (EMA). RoACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T (señal 1) y una segunda señal coestimuladora. Una vía de coestimulación mayor implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T (señal 2). Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Algunos estudios indican que abatacept afecta más a las respuestas de los linfocitos T vírgenes que a las respuestas de los linfocitos T de memoria.

a. FARMACOCINÉTICA

El análisis farmacocinético de las concentraciones séricas de abatacept en la población de pacientes con AIJ de 6 a 17 años después de la administración de 10 mg/kg de abatacept, revelaron que el aclaramiento estimado de abatacept, una vez normalizado según el peso corporal basal, era más alto en pacientes con AIJ (0,4 ml/h/kg para un niño de 40 kg de peso) respecto a pacientes adultos con artritis reumatoide. La estimación típica para el volumen de distribución y la vida media de eliminación fue de 0,12 l/kg y 11,4 días, respectivamente, para un niño de 40 kg de peso. Como consecuencia del peso corporal más elevado y aclaramiento y volumen de distribución normalizados en pacientes con AIJ, las exposiciones sistémicas de abatacept pronosticadas y observadas fueron inferiores a las observadas en adultos, de manera que la media observada (rango) y las concentraciones máximas y mínimas fueron 204 (66 a 595) microgramos (mcg)/ml y 10,6 (0,15 a 44,2) microgramos (mcg)/ml, respectivamente, en pacientes que pesan menos de 40 kg, y 229 (58 a 700) microgramos (mcg)/ml y 13,1 (0,34 a 44,6) microgramos (mcg)/ml, respectivamente, en pacientes que pesan 40 kg o más.

ADALIMUMAB^{7;8}

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Código ATC: L04AB04.

a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI50 de 0,1-0,2 nM).

⁷ U.S. Food and Drug Administration (FDA). HUMIRA® (Adalimumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁸ European Medicines Agency (EMA). HUMIRA® (Adalimumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

b. FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución.

La absorción y distribución de adalimumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 40 mg, fue lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días después de la administración.

La media de la biodisponibilidad absoluta de adalimumab fue del 64 %, estimada a partir de tres ensayos con una dosis subcutánea única de 40 mg. Tras la administración intravenosa de dosis únicas en un rango de 0,25 a 10 mg/kg, las concentraciones fueron proporcionales a la dosis. Después de una dosis de 0,5 mg/kg (~40 mg), el aclaramiento osciló en un el rango de 11 a 15 ml/hora, el volumen de distribución (V_{ss}) entre 5 y 6 litros, y la semivida media de eliminación terminal fue aproximadamente dos semanas. Las concentraciones de adalimumab en el líquido sinovial, determinadas en varios pacientes con artritis reumatoide, oscilaron entre el 31 y el 96 % de las plasmáticas.

Después de la administración subcutánea de 40 mg de adalimumab en semanas alternas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), la media de las concentraciones en el punto mínimo en el estado estacionario fue aproximadamente 5 microgramos/ml (sin tratamiento concomitante con metotrexato) y 8 a 9 microgramos /ml (con metotrexato concomitante). Los niveles plasmáticos de adalimumab en estado estacionario aumentaron más o menos proporcionalmente con la dosis tras la administración subcutánea de 20, 40 y 80 mg en semanas alternas y cada semana.

Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales con datos de aproximadamente 1,300 pacientes con AR revelaron una tendencia a una correlación directa entre el incremento aparente del aclaramiento de adalimumab y el peso corporal. Después de un ajuste según las diferencias de peso corporal, se observó que el efecto del sexo y la edad sobre el aclaramiento de adalimumab era mínimo. Los niveles plasmáticos de adalimumab libre (no unido a anticuerpos anti-adalimumab, AAA) fueron inferiores en pacientes con AAA cuantificables. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática

ETANERCEPT^{9,10}

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Código ATC: L04AB01

a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular, y, por ello, inhibe la actividad biológica del TNF. El TNF y la linfoxina son citoquinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) 55-kilodalton (p55) y 75-

⁹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). ENBREL® (Etanercept) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁰ European Medicines Agency (EMA). ENBREL® (Etanercept) [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

kilodalton (p75). Ambos TNFR existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF.

b. FARMACOCINÉTICA

Absorción.

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de etanercept, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de $1,65 \pm 0,66$ g/ml, y el área bajo la curva (AUC) fue de $235 \pm 96,6$ g.h/ml.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide fueron C_{max} de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de 297 mg.h/l vs 316 mg.h/l para 50 mg de etanercept una vez a la semana (n=21) vs 25 mg de Etanercept dos veces a la semana (n=16), respectivamente.

Distribución

Para describir la curva concentración - tiempo de etanercept, se requiere una curva biexponencial. El volumen central de distribución de etanercept es 7,6 l, mientras que el volumen de distribución en el estado estacionario es de 10,4 l.

Eliminación

Etanercept se elimina lentamente del organismo. La semivida es de 70 horas aprox. El aclaramiento en pacientes con artritis reumatoide es aproximadamente de 0,066 l/h, algo inferior al valor de 0,11 l/h observado en voluntarios sanos.

TOCILIZUMAB^{11,12}

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor, inhibidores de la interleucina; Código ATC: L04AC07.

b. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha

¹¹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). ACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹² European Medicines Agency (EMA). RoACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

c. FARMACOCINÉTICA

Se determinó la farmacocinética de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 3.552 pacientes con artritis reumatoide tratados con una perfusión de una hora de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas durante 24 semanas o con 162 mg de tocilizumab administrados por vía subcutánea una vez por semana o cada dos semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: Los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio fueron de área bajo la curva (AUC) = 38.000 ± 13.000 h.ug/ml, Concentración mínima (Cmin) = $15,9 \pm 13,1$ ug/ml y Concentración máxima (Cmax) = $182 \pm 50,4$ ug/ml de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y C_{máx} fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la C_{mín} (2,49), lo que fue esperado de acuerdo con la contribución de la aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la C_{max} y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la C_{mín}, respectivamente. El AUC, la C_{min} y la C_{max} de tocilizumab aumentaron con el aumento del peso corporal. En un peso corporal ≥ 100 kg, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio de AUC, C_{min} y C_{max} de tocilizumab fueron 50.000 ± 16.800 ug.h/mL, $24,4 \pm 17,5$ ug/mL, y $226 \pm 50,3$ ug/mL, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración de tocilizumab, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con > 800 mg de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomienda dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en perfusión.

Distribución

En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3,72, el volumen periférico de distribución fue de 3,35, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 7,07.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una eliminación bifásica de la circulación. El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 9,5 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

La semivida ($t_{1/2}$) de tocilizumab fue dependiente de la concentración. En equilibrio, después de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, la $t_{1/2}$ eficaz se redujo con concentraciones descendentes dentro de un intervalo posológico de 18 días a 6 días.

V. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate. Systematic juvenile idiopathic arthritis: Treatment (2017)¹³: Realiza las siguientes recomendaciones:

Terapia inicial. La elección de la terapia inicial depende de la gravedad de la presentación, incluso si el paciente muestra signos de síndrome de activación de macrófagos (sus siglas en inglés MAS).

- Enfermedad de leve a moderada: sugieren que la monoterapia con antiinflamatorios no esteroides (AINE) sea el tratamiento inicial en niños con posible artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) que tengan síntomas leves a moderados, sin síntomas en la presentación de la enfermedad y sin evidencia de MAS. Cualquier otro AINE que no sea aspirina es adecuado y se administra en dosis antiinflamatorias estándar

En general, un ensayo de AINE solo no debe durar más de unas pocas semanas, ya que generalmente es evidente si se necesita un agente adicional dentro de dos a cuatro semanas. La terapia adicional está indicada en niños que desarrollan o continúan teniendo síntomas significativos a pesar del uso de un AINE. El enfoque para los pacientes que no han respondido a un ensayo de un AINE solo durante la fase aguda de la enfermedad es similar al de los pacientes que presentan una enfermedad de moderada a grave.

- Enfermedad de moderada a grave: para pacientes cuyos síntomas iniciales incluyen fiebre alta, otras manifestaciones sistémicas que incluyen serositis y la posible aparición temprana de MAS, y/o poliartritis de moderada a grave, sugieren agregar uno de los agentes biológicos que inhiben la interleucina (IL) -1 o IL-6, como anakinra, canakinumab o tocilizumab, en lugar del fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) no biológica, metotrexato. Los AINE pueden continuarse junto con otros agentes si es necesario para controlar el dolor. Históricamente, muchos reumatólogos pediátricos han usado glucocorticoides en esta situación, usando metotrexato como agente ahorrador de esteroides, ya que los glucocorticoides proporcionan un inicio de acción rápido y una eficacia casi uniforme para niños gravemente enfermos. Sin embargo, los agentes biológicos que bloquean los efectos de IL-1 e IL-6 son más efectivos que los FAME no biológicos (p. Ej., Metotrexato) y tienen perfiles de efectos secundarios más favorables que el uso de glucocorticoides de largo plazo.
- Es posible que algunos pacientes aún necesiten iniciarse con glucocorticoides junto con un agente anti-IL-1 o IL-6, dependiendo de la gravedad o la naturaleza de los síntomas que amenace la vida. En particular, muchos pediatras reumatólogos incluirían los glucocorticoides como parte de la terapia inicial cuando se sospecha una MAS temprana, ya que la monoterapia con agentes anti-IL-1 o IL-6 puede ser insuficiente en este contexto. El uso concomitante de un agente biológico puede permitir una reducción relativamente rápida de los glucocorticoides.

Enfermedad refractaria. Para los pacientes que comenzaron con un agente biológico como parte de la terapia inicial, sugieren agregar un glucocorticoide dentro de una semana si continúa la poliartritis, la fiebre y la erupción. Recomiendan agregar un

¹³ Kimuro Y, MD. Systematic juvenile idiopathic arthritis: Treatment. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

glucocorticoide cuanto antes si hubiera evidencia de MAS o serositis severa. Normalmente, ambos fármacos continúan hasta que se establece el control de la enfermedad. Luego, el médico puede decidir retirar gradualmente, primero el glucocorticoide debido a la toxicidad inevitable asociada con su uso crónico. También se puede intentar retirar el agente biológico si el paciente continúa sin mostrar signos de enfermedad, ya que el paciente puede tener una enfermedad monofásica. La evidencia sugiere que hay una ventana de oportunidad, y el uso temprano de agentes anti-IL-1 puede cambiar el curso de la enfermedad.

Los FAME biológicos son la opción preferida para los pacientes con enfermedad aguda refractaria que fueron tratados con un AINE más un glucocorticoide con o sin metotrexato. Los agentes anti-IL-1 y anti-IL-6 han demostrado una buena eficacia y han permitido disminuir los glucocorticoides en ensayos aleatorizados

Enfermedad recurrente: Algunos pacientes tienen un curso de enfermedad polifásica, con la enfermedad que permanece completamente inactiva durante meses o años sin tratamiento, y luego se repite de forma episódica. El enfoque para tratar estos episodios recurrentes es el mismo que para la terapia inicial.

Enfermedad persistente: Los pacientes con enfermedad persistente pueden tener manifestaciones principalmente sistémicas, principalmente artritis (que puede ser progresiva y destructiva), o ambas cosas. Los inhibidores de IL-1 e IL-6 parecen ser los agentes biológicos más efectivos para la enfermedad principalmente sistémica (p. Ej., fiebre, erupción cutánea y serositis) y también pueden ser efectivos para la artritis crónica. Aunque los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y los bloqueadores de la coestimulación de las células T (abatacept) no se recomiendan para el tratamiento inicial o la enfermedad sistémica, estos agentes, así como el metotrexato, pueden ser útiles como complemento del tratamiento de la artritis crónica. Otros FAME no biológicos, como la ciclosporina y el tacrolimus, y los fármacos citotóxicos, como la ciclofosfamida, son opciones en pacientes que no logran la terapia estándar, incluidos los agentes biológicos.

UpToDate. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (2017)¹⁴: Realiza las siguientes recomendaciones:

El tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) se dirige al tratamiento de la sinovitis subyacente y la inflamación asociada. La iniciación inmediata de la terapia que proporciona alivio de los síntomas artríticos y la preservación de la función es fundamental para un mejor resultado.

Los regímenes de tratamiento se eligen según la actividad de la enfermedad y otros factores de pronóstico, y se ajustan según la respuesta clínica.

- Baja actividad de la enfermedad: El tratamiento inicial para pacientes con baja actividad de la enfermedad es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) tales como ibuprofeno, naproxeno, o indometacina. Los AINE alcanzan su máxima eficacia en dos o tres meses, pero generalmente comienzan a aliviar los síntomas en unos pocos días.

La continuación de la monoterapia con AINE (sin inyección conjunta u otro medicamento sistémico) durante más de dos meses es inapropiada si hay artritis activa. Aquellos que no hayan respondido a la terapia inicial con AINE en dos

¹⁴ Weiss P, MD. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

semanas deben interrumpir el tratamiento con AINE inicial y comenzar un segundo AINE. Si todavía hay artritis activa después de uno o dos meses de tratamiento con AINE, el paciente debe pasar rápidamente a un FAME, como el metotrexato. Se agrega un inhibidor de TNF después de seis meses de tratamiento con FAME en niños con características de pronóstico deficiente y baja actividad de la enfermedad.

Desafortunadamente, no hay manera de predecir qué AINE es más probable que beneficie a un paciente individual. Se debe utilizar un proceso de prueba y error manteniendo las expectativas apropiadas. Los pacientes deben saber que los AINE son útiles para el alivio sintomático del dolor y la rigidez, pero no retrasan ni previenen el daño articular en la AIJ.

- Moderada actividad de la enfermedad: Se inicia un FAME, generalmente metotrexato, además de un AINE en la mayoría de los pacientes con actividad de enfermedad moderada, ya que es raro que los AINE solos controlen el proceso inflamatorio de la enfermedad poliarticular y pueden ocurrir cambios crónicos en las articulaciones si la artritis permanece activa. Con poca frecuencia, los pacientes con actividad de enfermedad moderada se tratan inicialmente con un AINE solo para el alivio sintomático. Los niños con AINE solos que han continuado con una actividad moderada de la enfermedad durante más de uno o dos meses generalmente comienzan a tomar metotrexato.

Se agrega un agente biológico (inhibidor de TNF, generalmente etanercept) después de tres meses de tratamiento con metotrexato si hay una actividad persistente moderada a alta de la enfermedad o si hay características de mal pronóstico.

- Alta actividad de la enfermedad: Se inicia un FAME, generalmente metotrexato, además de un AINE en la mayoría los pacientes con actividad de enfermedad moderada, ya que es raro que los AINE solos controlen el proceso inflamatorio de la enfermedad poliarticular y pueden ocurrir cambios crónicos en las articulaciones si la artritis permanece activa. Con poca frecuencia, los pacientes con actividad de enfermedad moderada se tratan inicialmente con un AINE solo para el alivio sintomático. Los niños con AINE solos que han continuado con una actividad moderada de la enfermedad durante más de uno o dos meses generalmente comienzan a tomar metotrexato.

Se agrega un agente biológico (inhibidor de TNF, generalmente etanercept) después de tres meses de tratamiento con metotrexato si hay una actividad persistente moderada a alta de la enfermedad o si hay características de mal pronóstico.

La administración de suplementos de ácido fólico se usa en todos los niños con AIJ que reciben metotrexato, dados los efectos beneficiosos observados y la falta de datos convincentes contradictorios.

Las decisiones terapéuticas individualizadas son necesarias en pacientes que no responden al metotrexato y a un inhibidor de TNF. Las opciones incluyen el uso de combinaciones de FAME o agentes biológicos adicionales bajo la supervisión de proveedores con experiencia en reumatología pediátrica.

Los adolescentes con poliartritis con factor reumatoide (RF) positivo y al péptido citrulinado anticíclico (CCP) positivo probablemente representan el comienzo temprano de la artritis reumatoide (AR). Como tal, estos niños deben ser tratados de manera similar a los adultos con AR de moderada a grave.

UpToDate. Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (2017)¹⁵: Realiza las siguientes recomendaciones:

Los pacientes con actividad de la enfermedad de baja a moderada, sin factores de riesgo de mal pronóstico y sin contracturas articulares generalmente responden a glucocorticoides intraarticulares y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo, los pacientes con una enfermedad más significativa que no responden a la terapia inicial con inyección articular o aquellos con actividad de la enfermedad inicial grave y factores de riesgo de mal pronóstico requieren tratamiento con metotrexato u otros FARME. Los agentes biológicos (inhibidores del TNF) son utilizados en pacientes con enfermedad grave o moderada y un mal pronóstico que no responden a la terapia con FARME no biológica. Los inhibidores del TNF también se usan en pacientes con AIJ oligoarticular extendida y en aquellos con uveítis.

Best Practice. Artritis idiopática juvenil. (2017)¹⁶ Realiza la siguiente recomendación en pacientes con artritis idiopática juvenil.

AGUDO		
Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento
Terapia temprana	más	Atención multidisciplinaria y modificación del estilo de vida <ul style="list-style-type: none">• Los pacientes con sospecha o artritis idiopática juvenil (AIJ) incidental deben ser tratados por un equipo multidisciplinario reumatológico pediátrico especializado.• Se recomienda fisioterapia y ergoterapia junto con el uso de medicamentos. Se motiva a los pacientes a que participen en actividades como la natación y el ciclismo, así como en actividades con peso si tienen un mayor riesgo de presentar baja densidad mineral ósea.• El calor húmedo puede ser una modalidad complementaria útil para tratar el dolor y la rigidez.• La ortesis de pie reduce el dolor y mejora la calidad de vida en niños que padecen AIJ.
	Adjunto	Antiinflamatorios no esteroides (AINE) <p>Se utilizan ocasionalmente para el control del dolor y la rigidez pero no modifican la enfermedad</p> Opciones primarias <p>Naproxeno : niños >2 años de edad: 10-20 mg/kg/día por vía oral administrados en tomas fraccionadas cada 12 horas ó</p>

¹⁵ Weiss P, MD. Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹⁶ Best Practice. Juvenile idiopathic arthritis. [En línea]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



		<p>nabumetona : consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis ó</p> <p>diclofenaco sódico : 3 mg/kg/día por vía oral administrado en 2-4 tomas fraccionadas ó</p> <p>meloxicam : niños mayores de 15 años de edad: 0.125 mg/kg por vía oral una vez al día, máximo 7.5mg/día ó</p> <p>celecoxib : consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis ó</p> <p>ibuprofeno : 10 mg/kg por vía oral tres a cuatro veces al día ó</p> <p>indometacina: 0.5 a 1 mg/kg por vía oral dos a tres veces al día ó</p> <p>piroxicam: 0.2 a 0.4 mg/kg por vía oral una vez al día</p>
CONTINUADO		
Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento
Terapia a largo plazo	1ra linea	<p>Metotrexato o sulfasalazina</p> <ul style="list-style-type: none"> Se utiliza cuando la enfermedad no ha respondido a los medicamentos convencionales. En el caso de la enfermedad poliarticular, el metotrexato es frecuentemente el primer agente modificador de la enfermedad que se prueba y por lo general, su administración se inicia dentro de los primeros meses. Las dosis de metotrexato se aumentan lentamente y se mantienen o disminuyen si hay niveles elevados de pruebas de función hepática (PFH) o si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 2.5×10^9 L (2500/microlitro). Se puede retirar la administración del metotrexato una vez que el médico considere que la enfermedad está clínicamente en remisión. Se puede utilizar sulfasalazina para la enfermedad relacionada con entesitis. Las dosis de sulfasalazina se aumentan lentamente por semana, junto con la realización de un hemograma completo (HC) detallado y la monitorización integral del perfil metabólico. Se debe evitar el uso de sulfasalazina en personas con antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson o hipersensibilidad a las sulfamidas. <p>Opciones primarias</p> <p>Metotrexate: 0.3 a 1 mg/kg por vía oral/subcutánea una vez a la semana siempre en el mismo día cada semana, máximo 30 mg/semana</p>



	Opciones secundarias sulfasalazina : consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis
Más	Ácido fólico: Niños de 1-4 años de edad: 0.15 mg por vía oral una vez al día; niños de 4-9 años de edad: 0.2 mg por vía oral una vez al día; niños de 9-14 años de edad: 0.3 mg por vía oral una vez al día; niños >14 años de edad: 0.4 mg por vía oral una vez al día.
Adjunto	control de síntomas con AINES + modificación del estilo de vida Opciones primarias Naproxeno ó nabumetona ó diclofenaco sódico ó meloxicam ó celecoxib ó ibuprofeno ó indometacina ó piroxicam:
Adjunto	Antieméticos: Para aliviar los efectos secundarios de las náuseas. Opciones primarias Ondasetron: niños <4 años de edad: 1-4 mg tres veces al día según la superficie corporal; niños de 4-11 años de edad: 4 mg tres veces al día; niños >11 años de edad: 8 mg tres veces al día.
Adjunto	corticosteroides orales Durante la enfermedad activa, el tratamiento con corticosteroides en bajas dosis brinda tiempo para que hagan efecto otros agentes. Es importante utilizar los corticosteroides con criterio en niños y se debe disminuir gradualmente su uso tan pronto como sea posible. Opciones primarias prednisolona : 0.5 a 1 mg/kg por vía oral una vez al día
Adjunto	corticosteroides intrarticulares Opciones primarias Triamcinolona : consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis
Adjunto	Corticosteroides intravenosos Opciones primarias



		succinato sódico de metilprednisolona: 30mg/kg/día por vía intravenosa administrados en tres días consecutivos, repetir una semana después, máximo 1 g/día
	2da línea	Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) o antagonista del receptor de la interleucina o proteína de fusión Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) incluyen etanercept, infliximab y adalimumab. El etanercept es el inhibidor del TNF alfa más utilizado en niños más pequeños. La evidencia que existe en cuanto a su seguridad y eficacia es limitada; sin embargo, existe evidencia que demuestra la seguridad y eficacia del etanercept en pacientes mayores de 8 años de edad. Se debe evitar su uso si se observa uveítis. El infliximab y el adalimumab son anticuerpos monoclonales. Se recomienda la administración previa de medicamentos con difenhidramina, paracetamol (acetaminofén) y un corticosteroide para minimizar las reacciones asociadas con la infusión. Más del 70% de los niños que recibieron adalimumab en combinación con metotrexato presentó una mejoría del 70% en al menos 3 de las variables del grupo básico de la American College of Rheumatology tras 16 semanas de terapia Los pacientes que padecen enfermedad sistémica resistente a otros tratamientos pueden beneficiarse de la terapia con un antagonista del receptor de interleucina (IL)-1 como anakinra o canakinumab. La evidencia sugiere que la anakinra es segura y eficaz en algunos pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), en especial en los que padecen enfermedad sistémica. Actualmente se utiliza exitosamente en una proporción de pacientes que padecen artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS). El canakinumab, un anticuerpo monoclonal humano contra la IL-1, se considera eficaz para el tratamiento de la AIJIS con características sistémicas activas; sin embargo, se necesitan datos de seguridad a largo plazo. El tocilizumab bloquea la actividad de IL-6 (una citocina proinflamatoria), lo que activa un rol central en la AIJIS, y puede ser útil en pacientes que no han respondido a terapias convencionales. El tocilizumab se tolera relativamente bien y se ha demostrado su eficacia durante un máximo de 52 semanas. Se justifica el desarrollo de más estudios para determinar



		<p>su utilidad como opción de primera línea para la AIJIS, así como su rol en el tratamiento de la AIJ poliarticular</p> <p>El abatacept es una proteína de fusión recombinante y totalmente humanizada utilizada en pacientes que no responden o son intolerantes al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (incluidos los inhibidores del TNF alfa) y se ha demostrado su eficacia y seguridad a largo plazo. Se observaron mejorías en la calidad de vida relacionada con la salud durante un ensayo de fase III controlado con placebo, doble ciego, lo que proporcionó beneficios reales y tangibles en niños que padecen AIJ y sus padres o cuidadores</p> <p>Opciones primarias</p> <p>etanercept : niños >4 años de edad: 0.4 mg/kg por vía subcutánea dos veces a la semana, máximo 50 mg/semana ó</p> <p>adalimumab : 15-30 kg: 20 mg por vía subcutánea cada 2 semanas; >30 kg: 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas ó</p> <p>infiximab : 3-8 mg/kg por vía intravenosa en las semanas 0, 2, 6 y cada 4-8 semanas a partir de entonces ó</p> <p>anakinra: 1-2 mg/kg por vía subcutánea una vez al día ó</p> <p>canakinumab: niños ≥ 2 años de edad y ≥ 7.5 kg: 4 mg/kg por vía subcutánea cada 4 semanas, máximo 300 mg/dosis</p> <p>Opciones secundarias</p> <p>Tocilizumab: niños ≥ 2 años de edad y ≥ 30 kg: 8 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2 semanas; niños ≥ 2 años de edad y <30 kg: 12 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 2 semanas ó</p> <p>Abatacept: consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis</p>
	Adjunto	<p>Premedicación</p> <p>Opciones primarias Difenhidramina y-paracetamol y-prednisolona.</p>
	Adjunto	<p>metotrexato + ácido fólico</p> <p>Se puede utilizar metotrexato como complemento de adalimumab o infliximab en la enfermedad refractaria grave.</p> <p>En caso de coexistencia con la enfermedad inflamatoria intestinal, el metotrexato ayudará a evitar el desarrollo de anticuerpos antiquméricos humanos. Se puede retirar la administración del metotrexato una</p>

		vez que el médico considere que la enfermedad está clínicamente en remisión. El ácido fólico es útil para disminuir los efectos secundarios como náuseas, úlceras orales y enzimas hepáticas anormales.
	Adjunto	control de síntomas + modificación del estilo de vida Opciones primarias: naproxeno ó nabumetona ó diclofenaco sódico ó meloxicam ó celecoxib ó ibuprofeno ó indometacina ó piroxicam.
	Adjunto	Antieméticos Ondasetrón.
	Adjunto	Corticoides orales Prednisona.
	Adjunto	Corticoides intraarticulares triamcinolona
	Adjunto	Corticoides intravenosos Succinato sódico de metilprednisolona.

DYNAMED. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) – systemic onset (2017)¹⁷ Realiza las siguientes recomendaciones

- Los inhibidores de la interleucina, como anakinra (antagonista del receptor de la interleucina [IL] -1), canakinumab (anticuerpo IL-1) y tocilizumab (anticuerpo del receptor IL-6) se han convertido en una terapia de primera línea.
- Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden ser útiles para el alivio sintomático.
- Los corticosteroides sistémicos pueden ser necesarios para controlar los síntomas o para tratar el síndrome de activación de macrófagos.
 - Los corticosteroides "mini-pulso" con metilprednisolona por vía intravenosa pueden disminuir la cantidad total de corticosteroides necesarios en niños con AIJ de inicio sistémico (evidencia de nivel 2 [nivel medio]).
 - Dosis altas de prednisona en días alternos podrían ser efectivos (evidencia de nivel 3 [que carece de evidencia directa])
- las inyecciones de corticosteroides intraarticulares, según sea necesario para las articulaciones seleccionadas.
 - que se reportaron como efectivas en series de casos, pero no se identificaron ensayos controlados con placebo (nivel 3 [sin evidencia directa]).
 - La hexacetonida de triamcinolona parece ser superior a otros corticosteroides inyectables (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
- Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).
 - El metotrexate parece tener un beneficio limitado para la AIJ de inicio sistémico y su uso para la AIJ de inicio sistémico parece menos efectivo que para la AIJ oligoarticular extendida (evidencia de nivel 2 [nivel medio]).
 - La sulfasalazina parece tener un beneficio limitado para la AIJ sistémica (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
- etanercept parece tener una eficacia limitada para la AIJ de inicio sistémico (evidencia de nivel 2 [nivel medio]).

¹⁷ Juvenile idiopathic arthritis (JIA) – systemic onset. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

- Los bifosfonatos pueden aumentar la densidad mineral ósea en niños con AIJ (nivel 3 [sin evidencia directa]).
- síndrome de activación de macrófagos generalmente tratado con corticosteroides sistémicos y / o ciclosporina.

DYNAMED. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) – polyarticular (2017)¹⁸ Realiza las siguientes recomendaciones

- Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden ser útiles para el alivio sintomático
- Las Inyecciones intraarticulares de corticosteroides según sea necesario
 - Se reportó que es eficaz en series de casos, pero no se identificaron ensayos controlados con placebo (evidencia de nivel 3 [sin evidencia directa])
 - El hexacetonido de triamcinolona parece superior a otros corticosteroides inyectables (evidencia de nivel 2 [nivel medio])
- Considerar 3 opciones de tratamiento (se puede usar con AINE y / o prednisona si es necesario)
 - **El plan intensificado** comienza con un medicamento antirreumático modificador de la enfermedad no biológico (FARME) (como metotrexato, sulfasalazina o leflunomida) seguido por incremento de una dosis de FARME, cambio de FARME o inicio de un agente biológico si la artritis no mejora adecuadamente.
 - **El plan de combinación precoz** comienza el tratamiento con la combinación de FARME no biológico y biológico dentro del mes posterior al inicio del tratamiento. con ajustes hechos en base a la respuesta clínica.
 - **El plan con biológico solamente** comienza con un FARME biológico seguido de un cambio a otro FARME biológico o un agente no biológico de inicio si la artritis no mejora adecuadamente
- Eficacia de los FARME seleccionados
 - Metotrexato oral 10 mg / m² semanal es efectivo para la AIJ no controlada con AINE.
 - La sulfasalazina puede ser efectiva para la AIJ poliarticular, pero puede no ser bien tolerada en aproximadamente 1/3 de los pacientes
 - El etanercept parece ser efectivo y bien tolerado en pacientes con AIJ poliarticular
 - En pacientes con AIJ poliarticular tratados con metotrexato, la adición de adalimumab reduce la actividad de la enfermedad.
 - La continuación de abatacept reduce las exacerbaciones de la artritis en los niños con AIJ poliarticular que responde al abatacept
 - Tocilizumab se asocia a mejoría clínica significativa en niños con AIJ poliarticular.
- la uveítis generalmente se trata inicialmente con corticosteroides oculares y medicamentos midriáticos de acción corta, se puede agregar metotrexato para enfermedad crónica, o adalimumab o infliximab para la enfermedad severa o resistente al metotrexato.
- Recomiendan exámenes oftalmológicos periódicos con una frecuencia que depende de la edad en el momento del diagnóstico y positividad de anticuerpos antinucleares (ANA).

¹⁸ Juvenile idiopathic arthritis (JIA) – polyarticular. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

DYNAMED. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) – oligoarticular (2017)¹⁹ Realiza las siguientes recomendaciones

- Considerar la monoterapia con medicamentos AINEs para pacientes con baja actividad de la enfermedad sin mal pronóstico y sin contractura articular (ACR Nivel B)
- Las inyecciones intraarticulares de corticosteroides recomendadas para todos los pacientes con artritis activa, independientemente del nivel de actividad de la enfermedad, terapia concurrente, características pronósticas o contractura articular
 - se puede usar con o en lugar de AINE para el tratamiento inicial
 - El hexacetonido de triamcinolona parece superior a otros corticosteroides inyectables
 - Las inyecciones intraarticulares de corticosteroides pueden prevenir la diferencia en la longitud de las piernas
- Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)
 - metotrexato
 - ✓ se considera terapia de segunda línea para pacientes que no responden a los AINE y / o inyecciones intraarticulares de corticosteroides
 - ✓ se puede utilizar como terapia inicial si la actividad de la enfermedad es alta y el pronóstico es malo (nivel C de ACR)
 - ✓ Metotrexato oral 10 mg / m² semanal es efectivo para la AIJ no controlada con AINE
 - El etanercept parece efectivo para pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular extendida
 - La adición de adalimumab reduce la actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ poliarticular y ≥ 5 articulaciones involucradas tratadas con metotrexato (evidencia de nivel 1)
 - la adición de infliximab podría mejorar la actividad de la enfermedad en pacientes con AIJ y curso poliarticular a pesar del tratamiento con metotrexato
- la uveítis generalmente se trata inicialmente con corticosteroides oculares y medicamentos midriáticos de acción corta, se puede agregar metotrexato para casos resistentes a corticosteroides y al tratamiento con anti-TNF para la enfermedad resistente al metotrexato
- Exámenes oftalmológicos periódicos recomendados, según la edad al momento del diagnóstico y la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA).

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

ESTADOS UNIDOS

American College of Rheumatology (ACR) (2013)²⁰ Realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica de acuerdo a los siguientes fenotipos clínicos de AIJ sistémica: 1) características sistémicas activas y grados variables de sinovitis, 2) características no activas sistémicas y grados variables de sinovitis activa, y 3) características relativas a MAS.

¹⁹ Juvenile idiopathic arthritis (JIA) – oligoarticular. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

²⁰ 2013 update of 2011 ACR recommendations for treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Rheum 2013 Oct;65(10):2499

1. Características sistémicas activas y grados variables de sinovitis

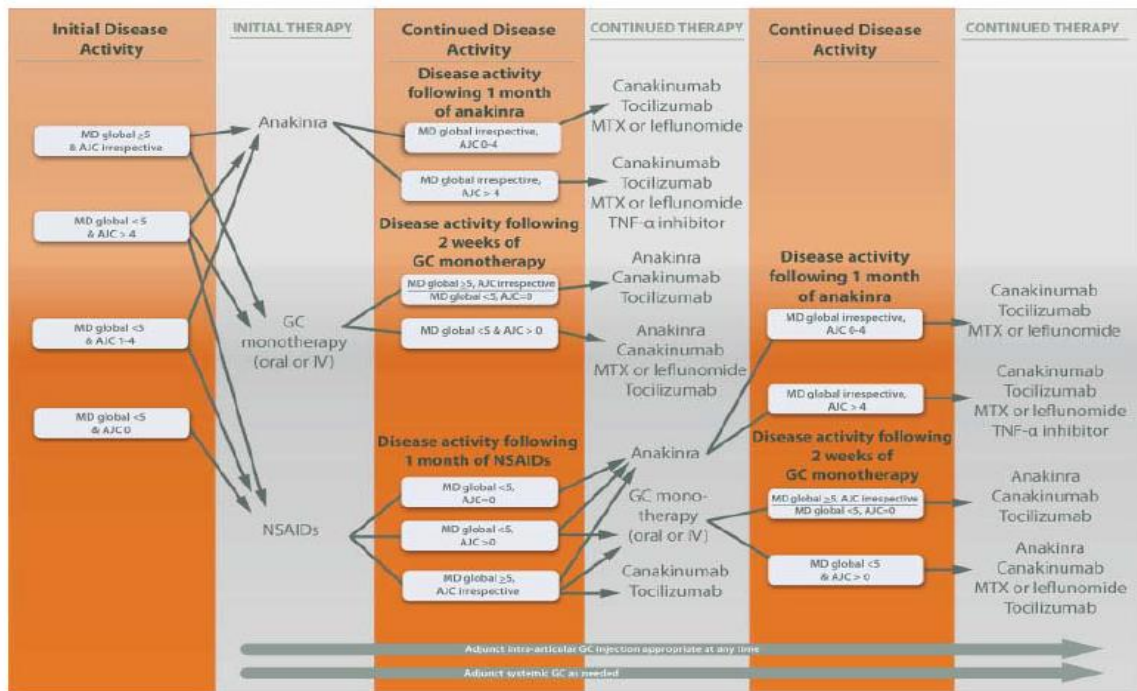


Figure 1. Treatment pathways for patients with active systemic features and varying degrees of synovitis. The Task Force Panel was asked to consider the treatments among patients with active systemic features and a physician global assessment (MD global) of < 5 or ≥ 5 on a 10-point numerical rating scale (0–10 visual analog scale, where 0 = no disease activity and 10 = the most severe) and by active joint count (AJC; 0 joints, 1–4 joints, or > 4 joints). If a recommendation is noted to be irrespective of the AJC or MD global, the recommendation was for children with an AJC ≥ 0 or an MD global > 0 , respectively. Adjunct systemic glucocorticoids (GCs) and/or intraarticular GCs may be added at any point. Children may qualify for > 1 pathway, in which case it is left to the provider’s discretion to choose the path they feel is most appropriate based upon specific patient characteristics and/or patient and family preferences. Steps in the progression of therapy can be additive or sequential, except that therapies with a biologic agent are sequential (combination therapy with a biologic agent is not endorsed). The recommendations in this figure are for patients with active systemic features. If the systemic features (but not the arthritis) respond to therapy, then subsequent treatment decisions should be based upon the recommendations in Figure 2. NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; IV = intravenous; MTX = methotrexate; TNF α = tumor necrosis factor α .

2. Características sistémicas no activas y grados variables de sinovitis

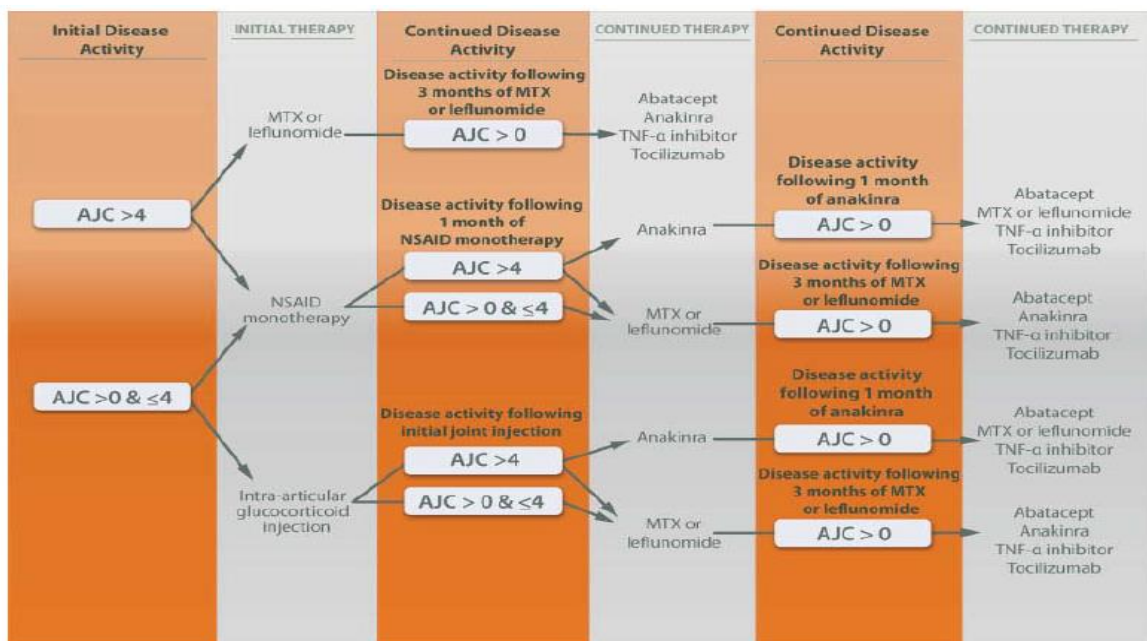


Figure 2. Treatment pathways for patients without active systemic features and with varying degrees of synovitis. The Task Force Panel was asked to rate the appropriateness of therapies based on the total number of active joints (≤ 4 or > 4). Children may qualify for > 1 pathway, in which case it is left to the provider’s discretion to choose the path they feel is most appropriate based upon specific patient characteristics and/or patient and family preferences. Steps in the progression of therapy can be additive or sequential, except that therapies with a biologic agent are sequential (combination therapy with a biologic agent is not endorsed). AJC = active joint count; MTX = methotrexate; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug; IV = intravenous; TNF α = tumor necrosis factor α .

3. Características relativas a síndrome de activación de macrófagos (MAS).

Se recomendó el uso de anakinra como una opción terapéutica para pacientes con características relacionadas con MAS (nivel C)

Se recomendó el uso de un inhibidor de la calcineurina como una opción terapéutica para pacientes con características relacionadas con el MAS (nivel C)

El uso de monoterapia glucocoticoide (GC) sistémica (administrada por vía oral o intravenosa) también se recomendó como una opción terapéutica para pacientes con características relacionadas con el MAS (nivel C). Continuar con la monoterapia con GC durante ≥ 2 semanas en pacientes con características continuas relacionadas con el MAS fue inadecuado (nivel D). El panel de trabajo no abordó específicamente las estrategias específicas de reducción para los GC.

Opciones inciertas o inapropiadas para la enfermedad continua (enumeradas alfabéticamente).

- La iniciación de abatacept fue inapropiada (nivel D).
- El uso de canakinumab fue incierto, con la excepción de los pacientes con un MD global < 5 que no había recibido terapia previa, monoterapia con GC o la monoterapia con calcineurina, en cuyo caso fue inadecuado. (nivel D).
- El uso de Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) fue inapropiado (nivel D), con la excepción de los pacientes que habían probado un inhibidor de calcineurina en combinación con anakinra, en cuyo caso era incierto.
- El uso de MTX o leflunomida fue inapropiado (nivel D).
- El uso de rilonacept fue incierto.
- El uso de rituximab fue inapropiado (nivel D).
- Uso de un inhibidor TNF α fue inadecuado independientemente del DM global (nivel D), con la excepción de de los pacientes que habían probado un inhibidor de la calcineurina en combinación con anakinra, en cuyo caso era incierto.
- Uso de tocilizumab fue incierto.

American College of Rheumatology (ACR) (2011)²¹ Realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento de artritis idiopática juvenil.

Las recomendaciones del tratamiento se realizan en base a la historia de las articulaciones involucradas, la presencia de enfermedad sistémica y el nivel de actividad de la enfermedad y los factores de riesgo para el mal pronóstico.

Si no se cumplen los criterios para la escalada, continuar con la terapia actual.

Recomendaciones para pacientes con antecedentes de artritis de ≥ 5 articulaciones (poliarticular)

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
 - uso apropiado de la monoterapia con AINE solo en pacientes con artritis activa incierta.
 - no use monoterapia con AINE durante ≥ 2 meses en pacientes con artritis activa (ACR nivel C)

²¹ American College of Rheumatology (ACR) 2011 recommendations for treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for treatment of arthritis and systemic features can be found in Arthritis Care Res (Hoboken) 2011. Apr;63(4):465

- Los AINE se pueden usar junto con la terapia actual según sea necesario
- Inyecciones intraarticulares de glucocorticoides recomendadas para todos los pacientes con artritis activa independientemente de la terapia concurrente (ACR Nivel C)
 - use hexacetonida de triamcinolona (ACR nivel A)
 - Respuesta clínica durante ≥ 4 meses esperado (nivel A de ACR)
 - ✓ si la respuesta clínica es <4 meses, puede ser necesaria una intensificación del tratamiento sistémico
 - ✓ si la respuesta clínica es ≥ 4 meses, repita la inyección intraarticular de glucocorticoides según sea necesario (nivel B de ACR)
- Metotrexato
 - usar como tratamiento inicial en las siguientes situaciones
 - ✓ alta actividad de la enfermedad (ACR nivel B)
 - ✓ actividad moderada de la enfermedad y mal pronóstico (nivel B de ACR)
 - Comience metotrexato después de 1 mes de tratamiento con AINE si la actividad de la enfermedad es baja y el pronóstico es malo (Nivel B de ACR)
 - comience metotrexato después de 1-2 meses de tratamiento con AINE si la actividad de la enfermedad es moderada y no presenta características de pronóstico deficientes (ACR Nivel B)
- Leflunomida (no aprobada por la FDA en niños)
 - considerar la leflunomida como la opción de tratamiento inicial en pacientes con alta actividad de la enfermedad y mal pronóstico (ACR Nivel B)
 - considerar la leflunomida en pacientes después de una breve prueba de AINE
 - ✓ si la actividad de la enfermedad es moderada y el pronóstico es malo (nivel B de ACR)
 - ✓ si la actividad de la enfermedad es alta sin características de pronóstico deficientes (nivel B de ACR)
- inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)
 - Iniciar el inhibidor de TNF recomendado para
 - ✓ pacientes tratados con metotrexato o leflunomida durante 3 meses a la dosis típica tolerada máxima que tienen moderada o alta actividad de la enfermedad (ACR nivel B)
 - ✓ pacientes tratados con metotrexato o leflunomida durante 6 meses con baja actividad de la enfermedad (nivel B de ACR)
 - considere cambiar de 1 inhibidor de TNF a otro en pacientes tratados con inhibidor de TNF actual durante 4 meses que tengan actividad moderada o alta de la enfermedad (ACR nivel C)
 - considere cambiar a otro inhibidor de TNF en
 - ✓ pacientes tratados con abatacept durante 3 meses que tienen una alta actividad de la enfermedad y un mal pronóstico (nivel D de ACR)
 - ✓ pacientes tratados con abatacept durante 6 meses que tienen actividad moderada o alta de la enfermedad (ACR nivel D)
- Metotrexato con inhibidores de TNF
 - continuar metotrexato cuando se inicia el inhibidor de TNF (etanercept o adalimumab) si el paciente tuvo una respuesta clínica previa parcial a metotrexato (ACR nivel B)
 - no se hace ninguna recomendación con respecto a la continuación o interrupción del tratamiento con metotrexato cuando se inicia el inhibidor de TNF en pacientes que tuvo una pobre respuesta clínica previa al metotrexato

- Continúe metotrexato al comenzar el tratamiento con infliximab (de acuerdo con el etiquetado de infliximab)
- abatacept (indicado para pacientes que son resistentes al metotrexato)
 - Considere comenzar con abatacept en pacientes
 - ✓ tratados con inhibidor de TNF durante 4 meses que tienen
 - alta actividad de la enfermedad (ACR nivel B)
 - actividad moderada de la enfermedad y mal pronóstico (nivel B de ACR)
 - ✓ tratados con > 1 inhibidor TNF secuencialmente que tienen
 - baja actividad de la enfermedad y mal pronóstico (nivel B de ACR)
 - actividad moderada o alta de la enfermedad (nivel B de ACR)
- rituximab (no aprobado por la FDA en niños)
 - considerar rituximab como opción de tratamiento en pacientes tratados con inhibidor de TNF y abatacept secuencialmente que tienen
 - ✓ alta actividad de la enfermedad (ACR nivel C)
 - ✓ actividad moderada de la enfermedad y mal pronóstico (nivel C de ACR)
 - rituximab puede ser más apropiado en pacientes con factores reumatoides positivos
- otros medicamentos en pacientes con antecedentes de artritis de ≥ 5 articulaciones
 - monoterapia con hidroxicloroquina (con o sin AINE concurrentes) no apropiado para pacientes con artritis activa (ACR Nivel A)
 - el uso apropiado de anakinra es incierto
 - el uso apropiado de sulfasalazina es incierto (pacientes con artritis idiopática juvenil relacionada con la entesitis [AIJ] y antecedentes de artritis de ≥ 5 articulaciones no consideradas independientemente para la guía)
 - uso apropiado de combinaciones de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FARME) (como el metotrexato más sulfasalazina y / o hidroxicloroquina) es incierto

Recomendaciones para pacientes con antecedentes de artritis de ≤ 4 articulaciones

- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
 - considere la monoterapia con AINE en pacientes con baja actividad de la enfermedad sin características de mal pronóstico y sin contractura articular (nivel B de ACR)
 - no continúe monoterapia con AINE durante ≥ 2 meses si padece artritis activa
 - Los NSAID adjuntos se pueden usar junto con la terapia actual según sea necesario
- Inyecciones intraarticulares de glucocorticoides recomendadas para todos los pacientes con artritis activa, independientemente del nivel de actividad de la enfermedad, terapia concurrente, características pronósticas o contractura articular (nivel C de ACR)
 - use hexacetonida de triamcinolona (nivel A de ACR)
 - respuesta clínica durante ≥ 4 meses esperada (nivel A de ACR)
 - ✓ si la respuesta clínica para <4 meses puede ser necesaria una intensificación del tratamiento sistémico
 - ✓ si la respuesta clínica es ≥ 4 meses, repita la inyección intraarticular de glucocorticoides según sea **necesario (nivel B de ACR)**
- metotrexato recomendado

- como tratamiento inicial si la actividad de la enfermedad es alta y el pronóstico es malo (nivel C de ACR)
- después de las inyecciones iniciales de glucocorticoides en las siguientes situaciones
 - ✓ actividad moderada de la enfermedad y mal pronóstico (nivel C de ACR)
 - ✓ alta actividad de la enfermedad sin características pronósticas deficientes (ACR nivel C)
- después de inyecciones repetidas de glucocorticoides en las siguientes situaciones
 - ✓ baja actividad de la enfermedad y mal pronóstico (ACR nivel C)
 - ✓ actividad moderada de la enfermedad sin características pronósticas deficientes (nivel C de ACR)
- sulfasalazina recomendado
 - después de la inyección articular de glucocorticoides o un ensayo adecuado de AINE en pacientes con artritis idiopática juvenil relacionada con entesitis (ACR nivel B).
 - No es claro el uso apropiado de sulfasalazina en pacientes sin AIJ relacionada con entesitis
- inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) recomendados
 - para pacientes que tienen una actividad de la enfermedad moderada o alta y un mal pronóstico después de las inyecciones de glucocorticoide en la articulación y metotrexato durante 3 meses a la dosis típica máxima tolerada (nivel C de ACR)
 - para los pacientes que tienen una alta actividad de la enfermedad sin mal pronóstico después de las inyecciones de las articulaciones de glucocorticoides y metotrexato por 6 meses (nivel C de ACR)
 - para pacientes con AIJ relacionada con entesitis que tienen actividad moderada o alta de la enfermedad después de inyecciones de articulaciones con glucocorticoides y ensayo adecuado o sulfasalazina (sin metotrexato previo) (ACR Nivel C)
- Metotrexato con inhibidores de TNF
 - continuar metotrexato cuando se inicia el inhibidor de TNF (etanercept o adalimumab) si el paciente tuvo una respuesta clínica previa parcial a metotrexato (ACR nivel B)
 - no se hace ninguna recomendación con respecto a la continuación o interrupción del tratamiento con metotrexato cuando se inicia el inhibidor de TNF en pacientes que tuvo una pobre respuesta clínica previa al metotrexato
 - continúe metotrexato al comenzar el tratamiento con infliximab (de acuerdo con el etiquetado de infliximab)
- Otros medicamentos en pacientes con antecedentes de artritis de ≤ 4 articulaciones
 - Monoterapia con hidroxicloroquina (con o sin AINE concurrentes) no apropiado para pacientes con artritis activa (ACR Nivel C)
 - uso apropiado de abatacept antes del inicio del inhibidor de TNF incierto
 - uso apropiado de leflunomida incierta
 - uso apropiado de combinaciones de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FAME) (como el metotrexato más
 - sulfasalazina y / o hidroxicloroquina) incierto

REINO UNIDO

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (TA373) (2015)²², Realiza las siguientes recomendaciones, reemplazando a la guía TA35:

1.1 Se recomienda abatacept, adalimumab, etanercept y tocilizumab, dentro de sus autorizaciones de comercialización, como opciones para tratar la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ), incluyendo el inicio poliarticular, el curso poliarticular y la AIJ oligoarticular extendida. Es decir:

- para abatacept, personas de 6 años o más cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) que incluyen al menos 1 inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).
- para adalimumab, personas de 2 años o más cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a 1 o más FARME.
- para etanercept, personas de 2 años o más cuya enfermedad ha respondido de manera inadecuada o intolerante al metotrexato.
- para tocilizumab, personas de 2 años o más cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a la terapia anterior con metotrexato.

Abatacept y tocilizumab se recomiendan solo si las empresas les proporcionan los descuentos acordados en los esquemas de acceso de pacientes para estas tecnologías.

1.2 El adalimumab y el etanercept se recomiendan, dentro de sus autorizaciones de comercialización, como opciones para tratar la AIJ relacionada con entesitis, es decir, para personas mayores de 6 años (adalimumab) y mayores de 12 años (etanercept) cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente o es intolerante a terapia convencional.

1.3 Se recomienda que Etanercept, dentro de su autorización de comercialización, sea una opción para tratar la AIJ psoriásica, es decir, en personas mayores de 12 años cuya enfermedad ha respondido de manera inadecuada o es intolerante al metotrexato.

1.4 Cuando más de 1 tecnología es adecuada (teniendo en cuenta las manifestaciones extraarticulares) el tratamiento debe iniciarse con la tecnología menos costosa, teniendo en cuenta los costos de administración, la dosis necesaria y el costo del producto por dosis.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (TA238) (2011)²³,

1.1 Tocilizumab se recomienda para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica en niños mayores de 2 años de edad cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides sistémicos y metotrexato.

²² Tocilizumab for treating systemic juvenile idiopathic arthritis (TA238). National Institute for Health and Care Excellence. 2011. www.nice.org.uk/guidance/ta238

²³ Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis (TA373). National Institute for Health and Care Excellence. 2015. www.nice.org.uk/guidance/ta373

1.2 Tocilizumab no se recomienda para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica en niños mayores de 2 años de edad cuya enfermedad sigue respondiendo al metotrexato o que no han sido tratados con metotrexato.

1.3 Los niños y los jóvenes que actualmente reciben tocilizumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica que no cumple con los criterios del 1.1 deben tener la opción de continuar el tratamiento hasta que se considere oportuno suspenderlo. Esta decisión debe ser tomada conjuntamente por los clínicos y el niño o joven y / o sus padres o cuidadores.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL SISTEMICA CON FALLA A TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON AINES, CORTICOIDES Y FARME

La estrategia de búsqueda identificó 141 resultados (MEDLINE- PubMed), de las cuales se obtuvieron 10 revisiones sistemáticas/metaanálisis y 07 Ensayos controlados aleatorizados que tras la lectura de títulos y resúmenes fueron considerados 04 revisiones sistemáticas (Tarp et al, 2016²⁴; Davies et al, 2016²⁵ (manuscrito); Otten et al 2013²⁶; y Schoels et al 2012²⁷) y 04 ECAs (Benedetti et al 2012²⁸ y Yokota et al_2008²⁹, 2012 y 2014) que cumplieron con nuestro objetivo.

a. REVISIONES SISTEMATICAS

Debido a que las 04 revisiones sistemáticas/metaanálisis incluyeron los estudios de Yokota y Benedetti, para el análisis del presente informe se considero la revisión sistemática más reciente de Tarp et al, 2016.

Tarp et al, 2016.³⁰ Es una revisión sistemática cuyo objetivo fue definir el agente biológico óptimo para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) basado en los datos de seguridad y eficacia de ensayos controlados aleatorizados.

Los tipos de estudios considerados elegibles para su inclusión fueron ensayos aleatorios que comparan un agente biológico con placebo, FARMES convencionales u otro agente biológico en pacientes que cumplen con los criterios de clasificación de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) sJIA, o equivalente. Se incluyeron ensayos aleatorios de retirada (Withdrawal) y ensayos aleatorios paralelos, pero se manejaron por separado. En los ensayos de retirada el participante recibe un tratamiento de prueba durante un periodo especificado y, a continuación, se asigna aleatoriamente para continuar con el tratamiento de prueba o recibir un placebo (retirada del tratamiento

²⁴ Tarp, S. et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology* 2016;55:669_679 doi:10.1093/rheumatology/kev382

²⁵ Rebecca Davies, Danielle Gaynor, Kimme L. Hyrich and Clare Pain, Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.10.008>

²⁶ Otten, MH et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1806–1812. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991

²⁷ Schoels, MM et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:583–589. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202470

²⁸ De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 367; 2385-95-2012.

²⁹ Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371; 998-1006-2008.

³⁰ Tarp, S. et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology* 2016; 55:669_679 doi:10.1093/rheumatology/kev382.

activo) por lo tanto, este tipo de ensayo se dirige a una población diferente a la del diseño del ensayo paralelo.

Fueron elegibles para su inclusión cinco ensayos paralelos de cuatro agentes biológicos diferentes (anakinra, canakinumab, rilonacept y tocilizumab) y dos ensayos de retirada (canakinumab y tocilizumab).

TABLE 1 Demographic and baseline clinical characteristics of included studies

Drug/author/type of trial	Total patients randomized (I/C)	MD global (VAS), median	Age, mean, years	Disease duration, mean, years	Females, %	Prior use of biologic agent, %	Patients on steroids, %	Number of joints with active arthritis, mean/median	Number of joints with limited range of motion, mean/median	CRP, mean/median, mg/l	Fever, %	Rash, %
Anakinra Quartier <i>et al.</i> [24] pRCT	24 (12/12)	6 ^a	8.5	3.7	63	54.2	100	16.0/NR	17.0/NR	75/NR	38	NR
Canakinumab Ruperto <i>et al.</i> [25] pRCT	84 (43/41)	6.7	9.0	3.6	60	57.1	70	8.0/14.1	6.5/13.4	175/141	96	52
Rilonacept Lovell <i>et al.</i> [26] pRCT	24 (17/7)	5.5	12.6	3.1	67	50	71	NR/10.5	NR/7.0	72/NR	46	42
Rilonacept Ilowite <i>et al.</i> [27] pRCT	71 (36/35)	5.1	9.9	2.6	65	NR	66	11.1/8.2	NR/6.0	NR/44	23	42
Tocilizumab De Benedetti <i>et al.</i> [28] pRCT	112 (75/37)	6.7	9.7	5.2	50	82.1	90	15.2/19.9	16.2/19.8	166/99	58	18
Canakinumab Ruperto <i>et al.</i> [25] wRCT	100 (50/50)	0.0	9.1	3.2	55	57	NR	NR/0.0	NR/0.0	NR/5.3	0	1
Tocilizumab Yokota <i>et al.</i> [29] wRCT	43 (20/23)	NR	8.7	4.7	65	NR	100	NR/NR	NR/NR	<5	NR	NR

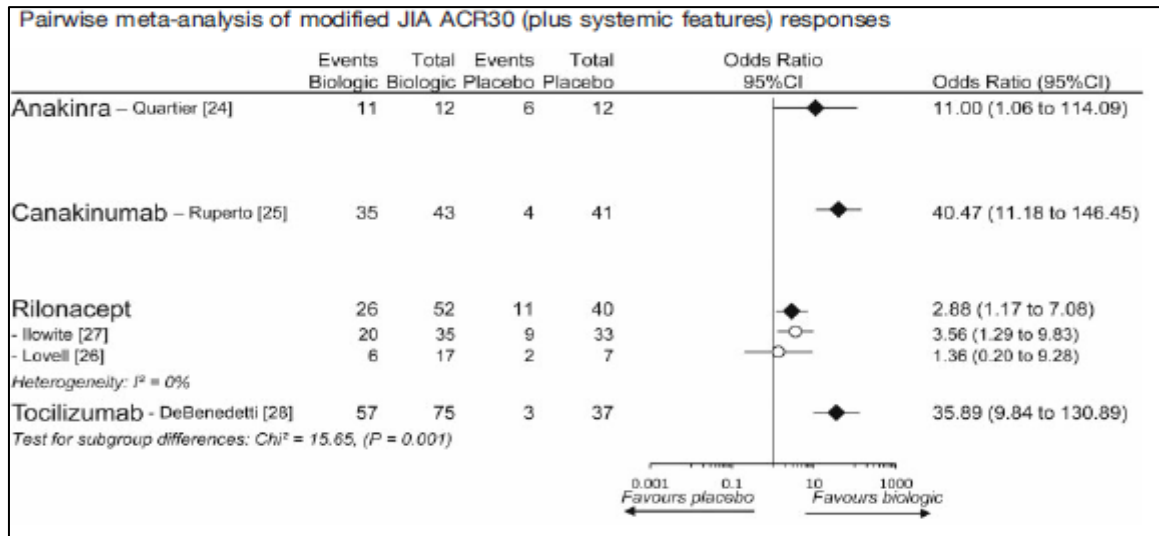
I/C: Intervention/control; MD global: physician global assessment of disease activity on a 10-point numerical rating scale (0-10 VAS, where higher scores indicate more active disease); NR: not reported; pRCT: parallel randomized controlled trial; VAS: visual analogue scale; wRCT: withdrawal randomized controlled trial. ^aValue given as mean.

Eficacia

Todos los ensayos informaron una respuesta AIJ ACR30 modificada con inclusión de características sistémicas. Sin embargo, hubo algunas diferencias entre los ensayos con respecto a la forma en la que AIJ ACR30 se modificó. Ambos ensayos con rilonacept difirieron de los otros ensayos: un ensayo requirió tanto la ausencia de fiebre como la ausencia de erupción, mientras que el otro ensayo requirió tanto la ausencia de fiebre como el hecho de que los pacientes que toman glucocorticoides al inicio del estudio tengan su dosis de glucocorticoides sistémicos disminuida al menos un 10%.

Resultados del metanálisis por pares de JIA ACR30 modificado.

Todos los agentes biológicos fueron estadística y significativamente superiores al placebo. Sin embargo, existe una heterogeneidad significativa entre ellos ($\text{Chi}^2 = 15.65$, $P = 0.001$), lo que indica una o más diferencias en la eficacia entre los cuatro fármacos.



La siguiente tabla presenta los resultados del metaanálisis en red y la calidad de la evidencia evaluada

Canakinumab y tocilizumab fueron estadísticamente más efectivos que riloncept, aunque con evidencia de baja calidad, no se encontraron diferencias entre anakinra y riloncept (evidencia de muy baja calidad) y no se observaron diferencias entre anakinra, canakinumab y tocilizumab (evidencia de baja calidad)

TABLE 2 GRADE evidence profile

Comparison, drug 1 vs drug 2	Quality assessment				No. of events/patients (%)		Effect		
	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Drug 1	Drug 2	Relative, OR (95% CI)	Absolute	Quality
Modified JIA ACR30 response									
Anakinra vs canakinumab	No	No	Serious ^{a, b}	Serious ^c	11/12 (92)	35/43 (81)	0.55 (0.04, 6.83)	108 fewer per 1000 (from 665 fewer to 154 more)	Low
Anakinra vs riloncept	No	Serious ^d	Serious ^{a, b}	Serious ^e	11/12 (92)	26/52 (50)	5.73 (0.52, 62.88)	351 more per 1000 (from 158 fewer to 484 more)	Very low
Anakinra vs tocilizumab	No	No	Serious ^{a, b}	Serious ^f	11/12 (92)	57/75 (76)	0.69 (0.06, 8.18)	74 fewer per 1000 (from 600 fewer to 203 more)	Low
Canakinumab vs riloncept	No	Serious ^d	Serious ^a	No	35/43 (81)	26/52 (50)	10.37 (2.60, 41.33)	412 more per 1000 (from 222 more to 476 more)	Low
Canakinumab vs tocilizumab	No	No	Serious ^a	Serious ^g	35/43 (81)	57/75 (76)	1.25 (0.28, 5.66)	38 more per 1000 (from 290 fewer to 187 more)	Low
Riloncept vs tocilizumab	No	Serious ^d	Serious ^a	No	26/52 (50)	57/75 (76)	0.12 (0.03, 0.44)	485 fewer per 1000 (from 178 fewer to 673 fewer)	Low

^aEstimate based on indirect analysis. ^bMTX was not allowed in the anakinra trial, whereas it was allowed in all other trials. ^cPoint estimate indicates canakinumab is more effective than anakinra; however, CI includes both no difference and anakinra's being more effective than canakinumab. ^dDefinition of modified JIA ACR30 in the riloncept trials is different from definitions used in other trials. ^ePoint estimate indicates anakinra is more effective than riloncept; however, CI includes both no difference and riloncept's being more effective than anakinra. ^fPoint estimate indicates tocilizumab is more effective than anakinra; however, CI includes both no difference and anakinra's being more effective than tocilizumab. ^gPoint estimate indicates canakinumab is more effective than tocilizumab; however, CI includes both no difference and tocilizumab's being more effective than canakinumab. ^hInterpretation based on the pairwise meta-analysis of serious adverse events. ⁱNetwork meta-analysis was not possible. GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; JIA ACR: American College of Rheumatology Paediatric response criteria.

Resultados de eficacia secundarios (ensayos paralelos)

En uno de los ensayos de riloncept no se informaron las respuestas modificadas de ACR50, 70 y 90, ni se informaron para el grupo de placebo en el ensayo de tocilizumab.

Entre los tres ECA elegibles, el JIA ACR90 modificado se informó solo en el ensayo de canakinumab. Se observó cierta variabilidad entre las definiciones de los tres ensayos de ACR JIA modificada. Los resultados del metanálisis por pares y de red de JIA ACR50 modificado y 70 respaldaron los hallazgos del análisis de JIA ACR30 modificado que muestra que el canakinumab fue estadística y significativamente más efectivo que el riloncept y que no existían diferencias entre anakinra y riloncept o canakinumab.

Las respuestas JIA ACR30, 50, 70 y 90 (sin características sistémicas) no se informaron en el ensayo de canakinumab y en uno de los ensayos de rilonacept. Sólo JIA ACR30 fue reportado en el ensayo de anakinra. La respuesta de JIA ACR90 fue reportado solo en el ensayo tocilizumab. Resultados del metanálisis por pares y de red de JIA ACR30, 50 y 70 apoya en cierta medida los resultados de eficacia primario (JIA ACR30 modificado). Tocilizumab fue estadística y significativamente más eficaz que rilonacept para JIA ACR50 pero no para JIA ACR70, y no se observaron diferencias entre anakinra y rilonacept o anakinra y tocilizumab para JIA ACR30

Resultados de eficacia (ensayos de retirada)

Al final de la fase abierta en el ensayo de canakinumab, 100 de los 177 pacientes tuvieron al menos una respuesta JIA ACR30 más la ausencia de fiebre y, por lo tanto, calificaron para la asignación al azar a la fase de retirada controlada con placebo. De los 50 pacientes asignados al azar para continuar con canakinumab, 39 no presentaron ningún brote en comparación con 24 de 50 que cambiaron a placebo al final de la fase de retirada [OR 3.84 (IC del 95%: 1.61, 9.16)]. El tiempo medio para el brote fue mayor en el grupo de canakinumab (> 88 semanas) en comparación con el grupo de placebo (38 semanas) (P = 0.003).

De los 56 pacientes tratados con tocilizumab en la fase abierta de 6 semanas, 44 cumplieron con los criterios de respuesta (respuesta AIJ ACR30 y una concentración de PCR <5 mg / l) y se asignaron al azar (tocilizumab 21, placebo 23). De los 20 pacientes tratados con tocilizumab incluidos en el análisis de eficacia, 16 (80%) respuesta mantenida (respuesta AIJ ACR30 y una concentración de PCR <15 mg / l) en comparación con 4 de los 23 (17%) en el grupo placebo [OR 19.00 (IC del 95%: 4.08, 88.38)]. El tiempo medio de respuesta mantenida fue mayor en el grupo de tocilizumab (> 12 semanas) en comparación con el grupo de placebo (4.9 semanas) (P <0.0001).

Los autores concluyeron que a pesar de los criterios de elegibilidad heterogéneos y los diseños de estudios a través de los cinco estudios y los diferentes criterios modificados de JIA ACR30, este metanálisis de los ECAs a corto plazo; reportó que canakinumab, tocilizumab y anakinra parecen producir una eficacia comparable (y hasta cierto punto, seguro), mientras que rilonacept parece ser menos efectivo en comparación con canakinumab y tocilizumab en pacientes con AIJs. Sin embargo, para una enfermedad crónica como AIJs, las cortas duraciones de los ensayos limitan la generalización de sus hallazgos.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Los ensayos de Benedetti, 2012 y Yokota, 2008 fueron analizados en la revisión sistemática de Tarp, 2016.

6.2 ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL POLIARTICULAR QUE NO RESPONDEN O HAN FRACASADO A TERAPIA PREVIA CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARMES)

La estrategia de búsqueda identificó 543 resultados (MEDLINE- PubMed), de las cuales se obtuvieron 37 revisiones sistemáticas/metaanálisis que tras la lectura de títulos y resúmenes, 09 cumplieron con nuestro objetivo. Sin embargo para el informe se consideró la revisión sistemática mas reciente Sheperd et al 2016 que considero los estudios incluidos en las otras revisiones sistemáticas.

a. REVISIONES SISTEMATICAS

Shepherd et al (2016)³¹ realizaron una revisión sistemática y evaluación económica cuyo objetivo fue evaluar la efectividad clínica y costo efectividad de cuatro FARME biológicos (etanercept, abatacept, adalimumab y tocilizumab) con o sin metotrexato para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) (fueron excluidos AIJ oligoarticular o sistémica).

Los artículos y resúmenes incluidos describieron colectivamente cuatro ECA multicéntricos (descritos por 9 trabajos completos y 12 resúmenes de conferencias), con un ECA que evaluó abatacept, adalimumab, etanercept y tocilizumab. Los cuatro estudios se describieron como ensayos de retirada que comenzaron con una fase de introducción abierta (12-16 semanas) en la que los participantes tenían que alcanzar un nivel de respuesta pediátrico (Pedi) -30 del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para ser elegibles para ingresar a la fase de retirada aleatoria doble ciego del estudio (16–32 semanas), seguida de una extensión de etiqueta abierta (OLE). Todos los estudios utilizaron un placebo como comparador. Con la excepción del ensayo de etanercept, la mayoría de los pacientes en los ensayos recibieron metotrexato además del FARME biológico o el placebo. La distribución de los pacientes en todos los subtipos de AIJ fue reportado por solo dos de los ensayos, con poliartritis como el subtipo predominante. Los otros dos ensayos parecían incluir pacientes con AIJ de curso poliarticular.

TABLE 9 Summary characteristics of included studies

Characteristic	Abatacept	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
Study details	AWAKEN, Ruperto <i>et al.</i> (2008), ⁵⁷ Ruperto <i>et al.</i> (2010), ⁵⁸ Ruperto <i>et al.</i> (2010), ⁵⁹ Lovell <i>et al.</i> (2012) ⁶⁰ Multicentre withdrawal RCT at 45 centres in Europe (not UK), Latin America and the USA	Lovell <i>et al.</i> (2008), ⁶¹ Lovell <i>et al.</i> (2012), ⁶² Ruperto <i>et al.</i> (2013), ⁶³ Ruperto <i>et al.</i> (2014) ⁶⁴ Multicentre withdrawal RCT at 31 centres in Europe (not UK) and the USA	Lovell <i>et al.</i> (2000), ⁴² Lovell <i>et al.</i> (2003), ⁶⁵ Lovell <i>et al.</i> (2006), ⁶⁶ Lovell <i>et al.</i> (2008) ⁶⁷ Multicentre withdrawal RCT at nine centres in Canada and the USA	CHERISH, Brunner <i>et al.</i> (2015), ⁶⁸ Brunner <i>et al.</i> (2014), ⁶⁹ Baildam <i>et al.</i> (2014), ⁷⁰ Brunner <i>et al.</i> (2013), ⁷¹ De Benedetti <i>et al.</i> (2013), ⁷² Baildam <i>et al.</i> (2013), ⁷³ De Benedetti <i>et al.</i> (2013), ⁷⁴ Brunner <i>et al.</i> (2012), ⁷⁵ Bharucha <i>et al.</i> (2014) ⁷⁶ Multicentre withdrawal RCT at 58 centres in Australia, Europe (including the UK), Latin America, Russia and the USA
Study phases ^a	16-week open-label lead-in 24-week randomised double-blind withdrawal OLE	16-week randomised open-label 32-week randomised double-blind withdrawal OLE	12-week open-label 16-week randomised double-blind withdrawal OLE	16-week open-label lead-in 24-week randomised double-blind withdrawal OLE
Intervention ^b	Abatacept: <i>n</i> = 60 Abatacept 10 mg/kg at about 28-day intervals for 24 weeks or until disease flare	Adalimumab: <i>n</i> = 38 Adalimumab 24 mg/m ² of BSA (to maximum of 40 mg) EOW for 32 weeks	Etanercept: <i>n</i> = 25 Etanercept 0.4 mg/kg twice weekly until disease flare or for 16 weeks	Tocilizumab: <i>n</i> = 82 10 mg/kg < 30 kg body weight, <i>n</i> = 16 8 mg/kg < 30 kg body weight, <i>n</i> = 11 8 mg/kg ≥ 30 kg body weight, <i>n</i> = 55
Comparator ^b	Placebo: <i>n</i> = 62	Placebo: <i>n</i> = 37 Placebo ≥ 10 mg/m ² BSA/week	Placebo: <i>n</i> = 26	Placebo: <i>n</i> = 84 10 mg/kg < 30 kg body weight, <i>n</i> = 15 8 mg/kg < 30 kg body weight, <i>n</i> = 13 8 mg/kg ≥ 30 kg body weight, <i>n</i> = 56

³¹ Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(34).

TABLE 10 Summary of outcomes measured

Parameter	Abatacept	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
Primary outcome	Time to disease flare	Proportion of participants not receiving methotrexate with disease flares (weeks 16–48)	Number of patients with disease flare	Proportion of patients in whom a JIA flare occurred during part 2 (up to and including week 40) compared with week 16
Secondary outcomes	Proportion of patients at end of 6-month double-blind phase who had disease flare	AEs	Not specifically stated (ACR core variables, mortality and AEs among others reported)	JIA–ACR Pedi-30, -50, -70, -90 responses (week 40)
	Changes from baseline in ACR core variables			Change from baseline in ACR core response variables (week 40)
	Pain			Clinically inactive disease (week 40)
	Assessment of safety and tolerability			
	HRQoL			

AE, adverse event.

En general, la calidad de los ECA fue razonable, con un bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los dominios, pero algunos aspectos se calificaron como poco claros, principalmente debido a una información insuficiente.

Resultados

Biológicos versus placebo

Brote de la enfermedad

El resultado primario para los cuatro ensayos fue el brote de la enfermedad, aunque hubo algunas diferencias en las formas en que se informó este resultado.

Las definiciones de brote de enfermedad fueron ampliamente consistentes entre los estudios (un empeoramiento de al menos 30% en tres o más de los seis criterios centrales para la AIJ y una mejora de $\geq 30\%$ en no más de uno de los criterios), con algunos estudios. También incluye definiciones de brotes basadas en evaluaciones globales y el número de articulaciones activas. En los cuatro ensayos significativamente menos pacientes que continuaron recibiendo FARME biológicos durante la fase de retirada aleatoria de los estudios tuvieron brotes de artritis que los que recibieron placebo. El tiempo hasta el brote de la enfermedad para los participantes que recibieron FARME biológicos fue más prolongado (informado para adalimumab y etanercept).

Respuesta pediátrica del Colegio Americano de Reumatología (ACR)

Los cuatro estudios informaron las respuestas ACR Pedi-30, -50 y -70, y todos excepto el estudio etanercept también informaron las respuestas ACR Pedi-90. Los estudios de abatacept y tocilizumab también informan enfermedad inactiva, que se definió de manera similar en los dos estudios (sin articulaciones con artritis activa, ESR normal de ≤ 20 mm por hora, PGA <10 en un VAS de 100 mm, 57 o PGA también <10 en un VAS de 100 mm), que indica que no hay actividad de la enfermedad con el estudio de tocilizumab, también incluye una ausencia de uveítis (los pacientes con uveítis se excluyeron del estudio de abatacept). En todos los grupos que continuaron recibiendo FARME biológicos durante la fase de retirada aleatoria del estudio, la proporción de participantes con respuestas ACR Pedi de 30 o más fue mayor que en el grupo placebo y cuando se informó un valor de p , las diferencias fueron estadísticamente significativas en todos menos dos instancias.

TABLE 14 American College of Rheumatology Pediatric responses relative to baseline

Study (length: OL, RCT), outcome	Intervention	Comparator	Statistical significance
Abatacept⁵⁷ (4-month OL, 6-month RCT)			
ACR Pedi, n (%) ^a	ABA (n = 60)	PBO (n = 62)	p-value
30	49 (82)	43 (69)	0.1712
50	46 (77)	32 (52)	0.0071
70	32 (53)	19 (31)	0.0185
90	24 (40)	10 (16)	0.0062
Inactive disease ^b	18 (30)	7 (11)	0.0195
Adalimumab⁶¹ (4-month OL, 8-month RCT)			
ACR Pedi, %	ADA (n = 38)	PBO (n = 37)	p-value
30	63	38	0.03
50	63	38	0.03
70	63	27	0.002
90	42	27	0.17
Etanercept⁴² (3-month OL, 4-month RCT)			
ACR Pedi, n (%) ^c	ETA (n = 25)	PBO (n = 26)	p-value
30	20 (80)	9 (35)	p < 0.01
50	18 (72)	6 (23)	NR
70	11 (44)	5 (19)	NR
Tocilizumab⁶⁸ (4-month OL, 6-month RCT)			
ACR Pedi, n (%)	TCZ (n = 82)	PBO (n = 81)	Difference ^d TCZ vs. PBO (95% CI); p-value
30	61 (74.4)	44 (54.3)	0.09 (0.05 to 0.33); 0.0084
50	60 (73.2)	42 (51.9)	0.20 (0.06 to 0.34); 0.0050
70	53 (64.6)	34 (42.0)	0.22 (0.07 to 0.37); 0.0032
90	37 (45.1)	19 (23.5)	0.21 (0.07 to 0.35); NR
Inactive disease	30 (36.6)	14 (17.3)	0.18 (0.05 to 0.32); NR

ABA, abatacept; ADA, adalimumab; ETA, etanercept; NR, not reported; OL, open label; PBO, placebo; TCZ, tocilizumab.
 a Assessed after the 6-month RCT phase or at the time of flare for patients who did not complete this period.
 b Defined as number of joints with active arthritis, a PGA of ≤ 10 on a 100-mm VAS and a normal ESR rate.
 c If a patient had a flare they were classified as having no response (ACR Pedi < 30) from that point on, regardless of their ACR Pedi response at that time. Missing values were also imputed as non-responses.
 d Adjusted for baseline stratification factors (background use of methotrexate and oral glucocorticoids).

Resultados relacionados con las articulaciones

Ninguno de los ensayos informó resultados radiográficos. Sin embargo, además de los resultados de la variable central ACR Pedi que capturan el número de articulaciones activas con un rango de movimiento limitado, el estudio de etanercept presentó datos para algunos resultados adicionales relacionados con las articulaciones.

No se informaron comparaciones estadísticas de estos resultados entre el grupo etanercept y el grupo placebo; sin embargo, la mediana del número de articulaciones inflamadas (4.0 vs. 11.0 placebo), la cantidad de articulaciones con limitación de movimiento (LOM) (9 vs. 22 placebo), la puntuación de severidad articular (38 vs. 66 placebo) y la duración de la rigidez (5 vs. 38 placebo) todos favorecieron al grupo de tratamiento con etanercept.

Dolor

El estudio con adalimumab no informó un resultado de dolor. Todos los otros estudios (abatacept, etanercept y tocilizumab) informaron sobre el dolor evaluado en una Escala Visual Análoga (sus siglas en inglés VAS), y los datos se informaron de manera diferente (media, mediana y cambio medio desde el inicio, respectivamente). La diferencia entre los grupos de tratamiento con abatacept (dolor promedio 15 mm) y placebo (dolor promedio 21 mm) no fue estadísticamente significativa ($p = 0,105$) y las puntuaciones del dolor promedio informadas fueron menores para los pacientes tratados con abatacept. El estudio de etanercept no informó una comparación estadística entre los grupos de tratamiento; sin embargo, las puntuaciones medias de dolor para los pacientes tratados con etanercept (VAS 1,5 cm) fueron menos de la mitad de las de los pacientes que recibieron placebo (VAS 3,5 cm). El estudio de tocilizumab reportó el cambio promedio ajustado desde el inicio, que, en comparación con el grupo de placebo, fue estadísticamente favorable al grupo de tratamiento con tocilizumab ($p = 0,0076$).

Regímenes de reducción de corticosteroides.

Ninguno de los ECA incluidos informó la efectividad de los FAME biológicos en la reducción de la necesidad de corticosteroides.

Manifestaciones extraarticulares (como la uveítis)

Ninguno de los ECA incluidos informó resultados para manifestaciones extraarticulares. Uno de los ensayos (abatacept) excluyó a los pacientes con uveítis activa.

Altura y peso corporal

Ninguno de los estudios informó diferencias en la altura o el peso corporal entre los grupos de tratamiento para la fase de retiro controlado aleatorio, doble ciego del ensayo.

Mortalidad

No se produjeron muertes en los estudios con adalimumab, etanercept y tocilizumab; este resultado no se informó en el estudio abatacept.

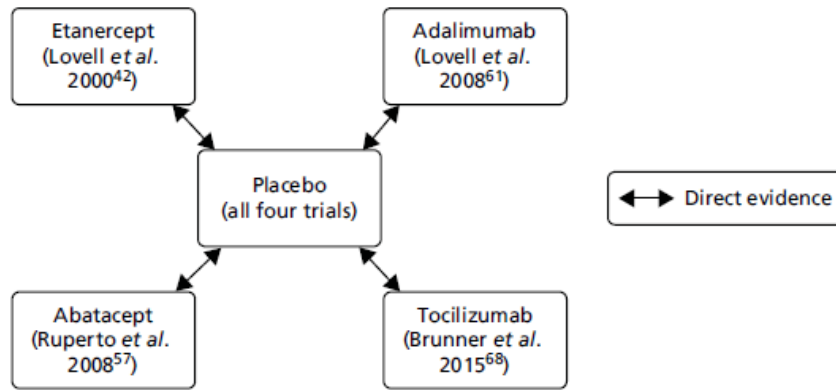
Calidad de vida: Cuestionario de salud infantil

Las medidas de resultado para la calidad de vida en el estudio de abatacept fueron resumen de puntajes físicos, resumen de puntajes psicosociales (ambos medidos en un VAS de 100 mm) y 15 conceptos de salud del cuestionario de salud infantil (CHQ). Las diferencias entre los grupos de tratamiento con abatacept y placebo no fueron estadísticamente significativas para las puntuaciones del resumen informado ($p = 0,666$ y $p = 0,056$, respectivamente), aunque parece haber una tendencia positiva para este último. Los pacientes tratados con abatacept ($n = 52$) tuvieron puntuaciones mejoradas para 14 de las 15 subescalas, y los pacientes tratados con placebo ($n = 34$) para 6 de las 15 subescalas CHQ ($p > 0,05$ para abatacept versus placebo para todas las subescalas (ningún dato extraído)).

Extensiones de etiqueta abierta de los ensayos

Las extensiones de etiqueta abierta de los ensayos mostraron que, en general, las respuestas ACR se mantuvieron constantes o incluso aumentaron después de la fase doble ciego.

Comparación indirecta de FARME biológico



E 2 Indirect comparison of biologic DMARDs.

Una comparación indirecta ajustada exploratoria sugiere que los cuatro FARME biológicos son similares, con menos brotes de enfermedad y mayores proporciones de respuestas ACR Pedi-50 y -70 entre los participantes asignados al azar a FARME biológicos continuos. Sin embargo, los intervalos de confianza fueron amplios, el número de ensayos fue bajo y hubo heterogeneidad entre los ensayos.

TABLE 25 Indirect comparisons of biologic DMARDs: disease flare

Comparison	RR (95% CI)
Etanercept vs. adalimumab	0.61 (0.27 to 1.38)
Etanercept vs. abatacept	0.92 (0.39 to 2.18)
Etanercept vs. tocilizumab	0.65 (0.30 to 1.43)
Adalimumab vs. abatacept	1.51 (0.72 to 3.15)
Adalimumab vs. tocilizumab	1.07 (0.56 to 2.04)
Abatacept vs. tocilizumab	0.71 (0.35 to 1.43)

TABLE 26 Indirect comparisons of biologic DMARDs: ACR Pedi-50 response

Comparison	RR (95% CI)
Etanercept vs. adalimumab	1.87 (0.77 to 4.53)
Etanercept vs. abatacept	2.10 (0.95 to 4.64)
Etanercept vs. tocilizumab	2.21 (1.01 to 4.84)
Adalimumab vs. abatacept	1.12 (0.65 to 1.96)
Adalimumab vs. tocilizumab	1.18 (0.69 to 2.02)
Abatacept vs. tocilizumab	1.05 (0.72 to 1.53)

TABLE 27 Indirect comparisons of biologic DMARDs: ACR Pedi-70 response

Comparison	RR (95% CI)
Etanercept vs. adalimumab	0.98 (0.33 to 2.87)
Etanercept vs. abatacept	1.31 (0.48 to 3.60)
Etanercept vs. tocilizumab	1.49 (0.57 to 3.85)
Adalimumab vs. abatacept	1.34 (0.65 to 2.79)
Adalimumab vs. tocilizumab	1.52 (0.79 to 2.92)
Abatacept vs. tocilizumab	1.13 (0.66 to 1.93)

Los autores concluyeron que los FARME biológicos son superiores al placebo (con metotrexato donde esté permitido) en niños con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (predominantemente) que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento previo y que se necesitan comparaciones aleatorias de FARME biológicos con eficacia a largo plazo y seguimiento de seguridad para establecer la efectividad comparativa. También se requieren ensayos controlados aleatorizados para los subtipos de AIJ para los cuales no hay evidencia.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL SISTEMICA CON FALLA A TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON AINES, CORTICOIDES Y FARME

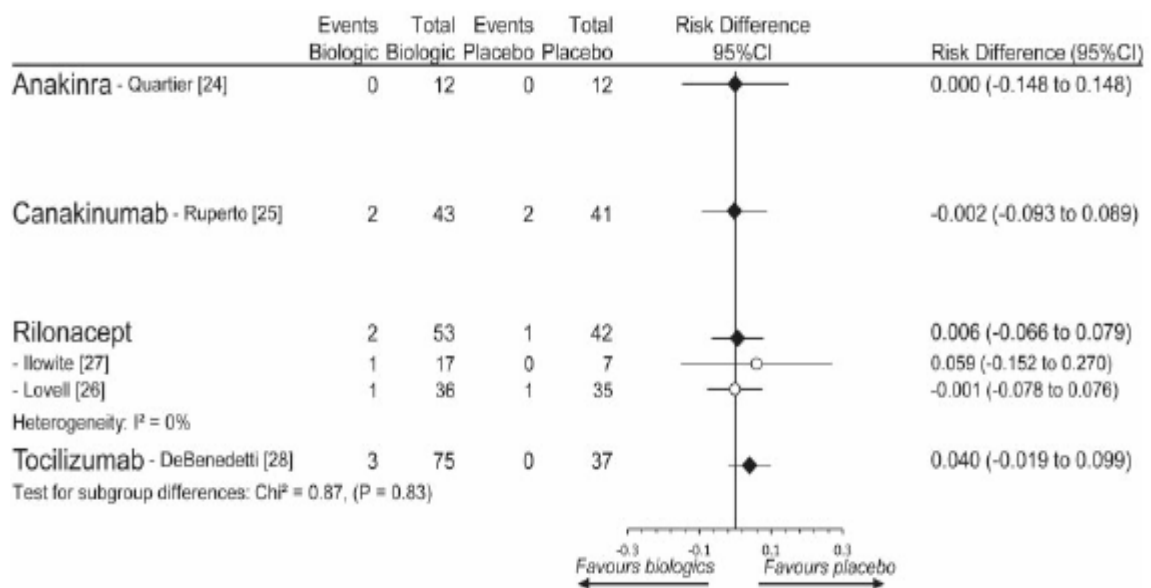
a. REVISIONES SISTEMATICAS

Tarp et al, 2016.³² En esta revisión sistemática cuyo objetivo fue definir el agente biológico óptimo para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) se reporto lo siguiente:

Resultados primarios de seguridad (ensayos paralelos)

No hubo un incremento del riesgo en comparación con el placebo para ninguno de los cuatro productos biológicos, ni hubo heterogeneidad estadísticamente significativa entre ellos ($Chi^2 = 0,87$, $P = 0,83$).

Pairwise meta-analysis of SAEs



Debido a que los datos eran tan escasos, no fue posible realizar un metanálisis de red (no se pudo converger). En general, no se consideró que hubiera diferencias entre los fármacos para los EA graves, aunque la calidad de las pruebas fue muy baja

³² Tarp, S. et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology* 2016; 55:669_679 doi:10.1093/rheumatology/kev382.

Comparison, drug 1 vs drug 2	Quality assessment				No. of events/patients (%)		Effect		
	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Drug 1	Drug 2	Relative, OR (95% CI)	Absolute	Quality
Serious adverse events									
Anakinra vs canakinumab	No	No	Serious ^h	Very serious ^l	0/12 (0%)	2/43 (5%)	Not estimable	Not estimable	Very low
Anakinra vs rilonacept	No	No	Serious ^h	Very serious ^l	0/12 (0%)	2/53 (4%)	Not estimable	Not estimable	Very low
Anakinra vs tocilizumab	No	No	Serious ^h	Very serious ^l	0/12 (0%)	3/75 (4%)	Not estimable	Not estimable	Very low
Canakinumab vs rilonacept	No	No	Serious ^h	Very serious ^l	2/43 (5%)	2/53 (4%)	Not estimable	Not estimable	Very low
Canakinumab vs tocilizumab	No	No	Serious ^h	Very serious ^l	2/43 (5%)	3/75 (4%)	Not estimable	Not estimable	Very low
Rilonacept vs tocilizumab	No	No	Serious ^h	Very serious ^l	2/53 (4%)	3/75 (4%)	Not estimable	Not estimable	Very low

^aEstimate based on indirect analysis. ^bMTX was not allowed in the anakinra trial, whereas it was allowed in all other trials. ^cPoint estimate indicates canakinumab is more effective than anakinra; however, CI includes both no difference and anakinra's being more effective than canakinumab. ^dDefinition of modified JIA ACR30 in the rilonacept trials is different from definitions used in other trials. ^ePoint estimate indicates anakinra is more effective than rilonacept; however, CI includes both no difference and rilonacept's being more effective than anakinra. ^fPoint estimate indicates tocilizumab is more effective than anakinra; however, CI includes both no difference and anakinra's being more effective than tocilizumab. ^gPoint estimate indicates canakinumab is more effective than tocilizumab; however, CI includes both no difference and tocilizumab's being more effective than canakinumab. ^hInterpretation based on the pairwise meta-analysis of serious adverse events. ⁱNetwork meta-analysis was not possible. GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; JIA ACR: American College of Rheumatology Paediatric response criteria.

Resultados secundarios de seguridad (ensayos paralelos)

Tocilizumab aumentó estadísticamente el riesgo de EA en comparación con placebo, mientras que rilonacept disminuyó el riesgo. El metanálisis en la red refinó estos datos, mostrando que canakinumab y tocilizumab aumentaron estadísticamente el riesgo de AE en comparación con rilonacept y que tocilizumab aumentó estadísticamente el riesgo de AE en comparación con canakinumab. El análisis post hoc de EA (evaluado como el número total de eventos por día total de pacientes (donde anakinra fue elegible para su inclusión)) mostró que el rilonacept disminuyó estadísticamente el riesgo de EA en comparación con el placebo, mientras que anakinra, canakinumab y tocilizumab no difirieron de placebo.

Tanto el canakinumab como el tocilizumab aumentaron el riesgo de infecciones en comparación con placebo. Sin embargo, cuando se evaluaron como eventos por días totales de pacientes, el riesgo no aumentó. Las diferencias entre los resultados del metanálisis por pares obtenidos con el número total de pacientes con al menos un evento frente al número total de eventos por día total de pacientes indicaron que los altos retiros en los grupos de placebo en los ensayos de canakinumab y tocilizumab podría haber influido en los resultados, ya que no se observó un aumento del riesgo en este último enfoque. Todos los demás resultados secundarios de seguridad no indicaron diferencias entre los fármacos.

Resultados de seguridad (ensayos de retirada)

En el ensayo de tocilizumab, no se reportaron EA graves en los grupos. Más pacientes en el grupo placebo suspendieron tempranamente el tratamiento (82% frente a 20%) y un paciente en cada grupo suspendió debido a EA. El número de pacientes con EA fue del 95% en el grupo de tocilizumab y del 100% en el grupo de placebo. No se informó el número total de pacientes con infecciones.

7.2 ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL POLIARTICULAR QUE NO RESPONDEN O HAN FRACASADO A TERAPIA PREVIA CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARMES)

a. REVISIONES SISTEMATICAS

Sheperd et al 2016³³ En esta revisión sistemática se reporta que las proporciones de eventos adversos y eventos adversos graves fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento y de placebo.

TABLE 19 Adverse events

Study, outcome	Intervention	Comparator	Statistical significance
Abatacept⁵⁷ (during 6-month double-blind period)	ABA (n = 60)	PBO (n = 62)	p-value
Total SAEs, n (%)	0	2 (3)	0.50
Total AEs, n (%) ^a	37 (62)	34 (55)	0.47
Adalimumab^{5f} (during 8-month double-blind period)	ADA (n = 38; 18.3 patient-years)	PBO (n = 37; 15 patient-years)	
Any AE, number of events (number of events per patient-year)	234 (12.8)	155 (10.3)	
SAEs, possibly related to study drug, n of events (n of events per patient-year) ^b	0	1 (0.1)	
AEs leading to the discontinuation of the drug, n	0	0	
Etanercept⁶² (time period unclear unless stated below)	ETA (n = 25)	PBO (n = 26)	
Hospitalisation for SAEs, n	2	0	
Injection-site reactions during the 4-month double-blind period, n	1	1	
Most common AEs: injection-site reaction, number of events (number of events per patient-year)	57 (3.8)	73 (4.0)	
Tocilizumab⁶⁸ (during 6-month double-blind period)	TCZ (n = 82)^f	PBO (n = 81)^f	
SAEs and AEs occurring in $\geq 5\%$ of patients, n (%)			
Duration in study (years)	32.33	27.41	
Patients with ≥ 1 AE	58 (70.7)	60 (74.1)	
Total number of AEs ^d	147	141	
Rate of AEs per 100 patient-years	454.7	514.4	
SAEs			
Patients with ≥ 1 SAE	3 (3.7)	3 (3.7)	
Rate of SAEs per 100 patient-years	9.3	10.9	
Patients with ≥ 1 infectious SAE	1 (1.2)	0	
Rates of infectious SAEs per 100 patient-years	3.1	0	
AEs leading to study drug discontinuation	1 (1.2) ^e	1 (1.2) ^f	
ABA, abatacept; ADA, adalimumab; ETA, etanercept; PBO, placebo; TCZ, tocilizumab. a AEs that occurred in $\geq 5\%$ of patients in the open-label and double-blind phases. b SAEs were death or any event that was life-threatening, required hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, resulted in persistent or significant disability, congenital anomaly, or spontaneous or elective abortion, or required medical or surgical intervention to prevent another serious outcome. c AE data on open-label TCZ escape therapy were excluded. d Multiple occurrences of the same AE in one individual were counted. e Increased blood bilirubin level, highest total bilirubin reading, 50 $\mu\text{mol/l}$ (normal range, 3–24 $\mu\text{mol/l}$); two consecutive readings > 51 mmol/l mandated withdrawal per protocol. The event resolved without sequelae. f Gastroenteritis occurred 46 days after the last of five doses of placebo.			

³³ Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016;20(34).

**b. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO**

Costo de los FARME biológicos para el tratamiento de la AIJ poliarticular

Comparación de costos del tratamiento evaluado frente a otras alternativas				
MEDICAMENTO				
	Tocilizumab vial 20mg/ml x 4ml 20mg/ml x 10ml	Adalimumab jeringa precargada 40mg	Etanercept jeringa 25mg	Abatacept 250mg inyectable
Costo/Unidad S/.	634.62 ³⁴ 1,586.56 ³⁵	2,109.23 ³⁶	420.42 ³⁷	2,068 ³⁸
Posología	Pacientes < 30kg : 10mg/kg Pacientes > 30kg: 8mg/kg Cada 4 semanas	15kg a <30kg: 20mg ≥ 30 kg: 40 mg cada 2 semanas	Pacientes con 63kg o más: 50mg semanalmente Pacientes con < 63kg: 0.8mg/kg semanalmente	Pacientes entre 6 y 17 años de edad que pesan < de 75 kg es de 10 mg/kg, > 75 kg o más, se sigue el régimen posológico de adultos 0,2 4 semana y luego C/4 semanas
	13 semanas/año Considerando un paciente de 4 años que pesa 16 kg =160 mg de TCZ. Se necesita: 2 unid 20mg/mlx4ml 1 unid 20mg/mlx10ml Total unidades/año: 26 unidades de 4mL 13 unidades de 10mL	26 semanas/año Considerando un paciente de 4 años que pesa16 kg = 20mg de ADA Se necesita: 1 unid 40mg (se desecha el remanente) Total unidades/año: 26 unidades	52 semanas/año Considerando un paciente de 4 años que pesa 16 kg= 12.8mg de ETN Se necesita: 1 unidad de 25 mg Total unidades/año: 52 unidades	13 semanas/año + 2 dosis iniciales Considerando un paciente de 6 años que pesa 20kg = 200mg de ABT Se necesita: 1 unidad de 250mg Total unidades/año: 15 unidades
Costo/ tratamiento/ año S/.	S/.16,500.12 S/.20,625.28	S/. 54,839.98	S/. 21,861.84	S/. 31,020

³⁴ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Hospital Regional Docente de Trujillo. 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

³⁵ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Seguro Social. 2017 /Hospital Regional Docente de Trujillo. 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

³⁶ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Fondo de la Policía Nacional. 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

³⁷ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Instituto Nacional de Salud del Niño. 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

³⁸ Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSA Septiembre 2016 [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <ftp://ftp.digemid.minsa.gob.pe/UFAM/PRECIOS/preciosoperacion/PO>

**c. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

CLASE	MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		DOSIS
		FDA ^{39,40,41,42,43.}	EMA ^{44,45,46,47,48}	
	ABATACEPT Inyectable 250mg	Artritis idiopática juvenil Indicado en pacientes mayores de 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a grave. Abatacept se puede usar como monoterapia o concomitantemente con metotrexato.	Artritis idiopática juvenil poliarticular En combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMES incluyendo al menos un inhibidor del TNF.	Pacientes entre 6 y 17 años de edad con artritis juvenil idiopática que pesan < de 75 kg es de 10 mg/kg, > 75 kg o más, se sigue el régimen posológico de adultos, sin exceder la dosis máxima de 1.000 mg. Tras la administración inicial, se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas

³⁹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). ORENCIA® (Abatacept) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁴⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA). ENBREL® (Etanercept) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁴¹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). REMICADE® (Infliximab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁴² U.S. Food and Drug Administration (FDA). HUMIRA® (Adalimumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁴³ U.S. Food and Drug Administration (FDA). ACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁴⁴ European Medicines Agency (EMA). ORENCIA® (Abatacept) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁴⁵ European Medicines Agency (EMA). ENBREL® (Etanercept) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁴⁶ European Medicines Agency (EMA). REMICADE® (Infliximab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁴⁷ European Medicines Agency (EMA). HUMIRA® (Adalimumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁴⁸ European Medicines Agency (EMA). ROACTEMRA® (Tocilizumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)	ETANERCEPT Inyectable 25mg 50mg	Artritis idiopática juvenil Está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular activa moderada a grave en pacientes mayores de 2 años.	Artritis idiopática juvenil <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al MTX. ▪ Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato. ▪ Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional. ▪ Etanercept no ha sido estudiado en niños menores de 2 años. 	EMA La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis), dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses. Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar el vial de 10 mg. FDA 63kg o más: 50mg semanalmente < 63kg: 0.8mg/kg semanalmente
		Aprobado en 1998	Aprobado 2000	



	ADALIMUMAB Inyectable 40mg/0.8ml	<p>Artritis idiopática juvenil Está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a severa en pacientes de 2 años o más. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.</p>	<p>Artritis idiopática juvenil <i>Artritis idiopática juvenil poliarticular</i> Adalimumab en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más FAMEs. Adalimumab puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. No se ha estudiado el uso de Adalimumab en pacientes menores de 2 años.</p> <p><i>Artritis asociada a entesitis</i> Adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en pacientes a partir de de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional</p>	<p><u>Niños de 10kg a < 15kg:</u> 10mg administrados en semanas alternas en inyección por Vía subcutánea.</p> <p><u>Niños de 15kg a < 30kg:</u> 20mg administrados en semanas alternas en inyección por Vía subcutánea.</p> <p><u>Niños ≥30kg:</u> 40mg en semanas alternas.</p> <p><u>EMA</u> <u>Niños entre 2 y 12 años:</u> 24mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes de entre 2 - <4) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (pacientes de entre 4-12) administrados en semanas alternas por Vía subcutánea.</p> <p><u>Niños desde los 13 años:</u> 40mg en semanas alternas.</p>
		Aprobado en 2002	Aprobado 2003	



INHIBIDOR DE INTERLEUKINA-6	TOCILIZUMAB Inyectable 200mg/10ml 80mg/4ml	Artritis idiopática juvenil poliarticular: Pacientes mayores de 2 años.	Está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en combinación con metotrexato (MTX) en pacientes >2 años de edad, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX. Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado.	Artritis idiopática juvenil poliarticular Pacientes < 30kg : 10mg/kg Pacientes > 30kg: 8mg/kg Cada 4 semanas Artritis idiopática juvenil sistémica Pacientes < 30kg : 12mg/kg Pacientes > 30kg: 8mg/kg Cada 2 semanas
		Artritis idiopática juvenil sistémica: Pacientes mayores de 2 años.		
		Aprobado en 2010	Aprobado 2009	▪

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos. En la 20ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos⁴⁹ y en la 6ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños⁵⁰, no se encuentran incluidos ninguno de los medicamentos solicitados.

⁴⁹ World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Octubre 2017]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

c. PNUME

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**⁵¹ no se encuentran incluidos ninguno de los medicamentos solicitados.

d. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Tocilizumab inyectable, para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica con inadecuada respuesta a AINEs, corticoesteroides y metotrexato, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por lo siguiente:

1. El uso de Tocilizumab corresponde a un esquema de tratamiento de segunda línea
2. Considerando la particularidad de esta condición clínica y su alto costo, los casos que se presenten ameritan ser evaluados bajo la normatividad vigente para uso de medicamentos no considerados en el PNUME.

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos abatacept, etanercept, adalimumab, y tocilizumab, para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular que no responden o han fracasado a terapia previa con Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por lo siguiente:

1. Para esta indicación de artritis idiopática juvenil poliarticular, el PNUME incluye medicamentos de primera línea efectivos, seguros y a menor costo.
2. El uso de FARME biológico corresponde a un esquema de tratamiento de segunda línea.
3. Considerando la particularidad de esta condición clínica estos medicamentos ameritan ser evaluados bajo la normatividad vigente para uso de medicamentos no considerados en el PNUME.
4. Dado el alto costo del tratamiento con FARME biológicos, se sugiere solicitar al Instituto Nacional de Salud una evaluación económica de los biológicos solicitados a fin de determinar cual es el más costo-efectivo e impacto presupuestario.

⁵⁰ World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Octubre 2017]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

⁵¹ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2016