



## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
3. Yuani Miriam Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
4. Matilde Corante Zambrano – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
5. Angela Uyen Cateriano – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
6. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
7. Eduardo Cabello León – Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud-EsSalud

## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de tocilizumab para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil en pacientes con falla al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y FARMes. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 059-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.

## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO .....	5
II. INTRODUCCIÓN .....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	11
III. METODOLOGÍA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	12
B. TERMINOS DE BUSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
IV. RESULTADOS .....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	15
II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	17
V. DISCUSION .....	27
VI. CONCLUSIONES.....	31
VII. RECOMENDACIONES .....	32
VIII. BIBLIOGRAFÍA .....	33
ANEXO N°1: Condiciones de uso .....	37



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
AIJ	Artritis Idiopática Juvenil
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ERG	Evidence Review Group
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FARME	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
FDA	Food and Drug Administration
INSN	Instituto Nacional de Salud del Niño
LDH	Lactato deshidrogenasa
NICE	National Institute for Care Excellence
PCR	Proteína C reactiva
RAND	Research and development
SAM	Síndrome de Activación de Macrófagos
TNF	Factor de necrosis tumoral
UCLA	University of California - Los Angeles
VSG	Velocidad de sedimentación globular



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- Las enfermedades reumáticas son una de las principales causas de discapacidad y dolor crónico. La artritis juvenil es la condición reumática crónica más común en niños, y genera discapacidad y disminución de la calidad de vida, tanto por la sintomatología asociada a la enfermedad activa, como por las secuelas que produce. En el Perú, únicamente en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), se reportaron 458 casos de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) entre 1991 y 2001, principalmente en niños entre 10 y 14 años. En este mismo centro de salud (INSN), se trataron 187 casos entre el 2005 y el 2007. En cuanto a la AIJ de variedad sistémica particularmente, esta representa alrededor del 10% de los casos de artritis crónica en niños.
- La terapia de AIJ tiene como finalidad controlar los síntomas, prevenir daño a las articulaciones y mantener su función. Los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de AIJ incluyen a los antiinflamatorios no-esteroides (AINES), los corticosteroides, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y los agentes biológicos. Los pacientes refractarios al tratamiento de primera línea con AINES, corticosteroides o FARME son candidatos a recibir tratamiento biológico. Los agentes biológicos desarrollados a la actualidad son etanercept (anti-TNF), adalimumab (anti-TNF), infliximab (anti-TNF), certolizumab pegol (anti-TNF), golimumab (anti-TNF), anakinra (anti IL-1), abatacept, rituximab, tocilizumab (anti IL-6) y tofacitinib. Tocilizumab es el único medicamento aprobado en la actualidad específicamente para el tratamiento de AIJ de variedad sistémica.
- En la actualidad, el petitorio de EsSalud cuenta con AINEs, corticosteroides y FARMEs (metotrexato y leflunomida) para el tratamiento de enfermedades reumatoideas. Sin embargo, existe una fracción de pacientes que fallan al tratamiento con dichos agentes o que presentan eventos adversos severos como consecuencia de su uso, por lo que es necesario contar con otras alternativas para estos pacientes. Asimismo, dichos medicamentos no son específicos para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil de variedad sistémica.
- Se encontró una única GPC en la cual se recomienda el uso de tocilizumab como una alternativa terapéutica en el tratamiento de pacientes con AIJ sistémica continuamente activa a pesar de haber recibido monoterapia con glucocorticoides, metotrexato o leflunomida, o anakinra, independientemente de la evaluación global del médico o el número de articulaciones inflamadas. Estas recomendaciones se basan en evidencia de calidad moderada.

- Se identificó una ETS donde el uso de tocilizumab está recomendado como una alternativa de tratamiento de AIJ sistémica en niños mayores de 2 años quienes han presentado una respuesta inadecuada a AINEs, corticosteroides sistémicos y metotrexato. Esta recomendación se basa en evidencia de calidad moderada.
- Se describen también dos ECAs que reportan una eficacia significativa y clínicamente relevante de tocilizumab en el tratamiento de AIJ sistémica en pacientes con falla a tratamiento convencional. Por otro lado, tocilizumab presenta una mayor frecuencia de eventos adversos moderados y severos, en comparación con placebo.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de tocilizumab para el manejo de los pacientes con diagnóstico de AIJ variedad sistémica refractaria a AINEs, corticosteroides y FARMES, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen responde a la solicitud de evaluación del uso fuera del petitorio de tocilizumab para el tratamiento de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil refractarios a tratamiento con FARMES. De acuerdo con la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, la Dra. Tatiana Miraval Niño de Guzmán a través de la Red Asistencial Rebagliati, y el Dr. Manuel Moisés Zamora Chávez a través de la Red Asistencial Sabogal, han hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) 3 solicitudes con las siguientes preguntas PICO:

#### Red Asistencial Rebagliati:

<b>P</b>	Niños de 2 a 17 años con Artritis idiopática Juvenil variedad sistémica refractaria a tratamiento con anti-inflamatorios, corticoides y metotrexato.
<b>I</b>	Tocilizumab 8-12mg/kg dosis cada 2 semanas EV
<b>C</b>	Placebo/Metotrexato
<b>O</b>	Ausencia de fiebre, ACR 30, 50, 70, 90. Discapacidad evaluada por el CHAQ.

#### Red Asistencial Sabogal:

<b>P</b>	Pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil variedad sistémica que requieren dosis moderada de corticoides sistémicos para mantener su remisión.
<b>I</b>	Tocilizumab a dosis de 8mg/kg cada 2 semanas EV
<b>C</b>	Corticoides sistémicos a dosis moderadas/altas
<b>O</b>	Remisión (normalización de parámetros inflamatorios y hemograma, remisión de fiebre) Reducción de dosis de corticoides y la presencia de evento adversos

<b>P</b>	Pacientes con diagnostico de Artritis Idiopática Juvenil variedad sistémica, que requieren dosis moderada de corticoides sistémicos para mantener su remisión
<b>I</b>	Tocilizumab 8mg/kg cada 2 semanas
<b>C</b>	Corticoides sistémicos a dosis moderada-alta
<b>O</b>	Remisión de la enfermedad (normalización de parámetros inflamatorios, hemograma y remisión de fiebre) Reducción de dosis de corticoides y la presencia de evento adversos

Las preguntas PICO planteadas en las solicitudes fueron revisadas por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Gabriel Vidal del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, médico internista de apoyo del IETSI, con lo cual se generó una única pregunta PICO que engloba las tres solicitudes, y se aplica para la población con la misma condición que los pacientes que inspiraron las solicitudes. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

<b>P</b>	Pacientes con diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil variedad sistémica con falla a tratamiento convencional con AINEs, corticoides y FARMES
<b>I</b>	Tocilizumab 8-12mg/kg dosis cada 2 semanas EV
<b>C</b>	Placebo
<b>O</b>	Remisión (normalización de parámetros inflamatorios y hemograma, remisión de fiebre) ACR 30, 50, 70, 90 Discapacidad evaluada por CHAQ Disminución de dosis de corticoides y eventos adversos asociados

\*Falla al tratamiento: refractariedad, respuesta inadecuada o requieren altas dosis de corticoides para mantener remisión.

## B. ASPECTOS GENERALES

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) engloba varios tipos de artritis crónica cuyo inicio se da antes de los 16 años (1), y está dada de manera general por un mal funcionamiento del sistema inmune que resulta en producción excesiva de moléculas pro-inflamatorias dirigidas principalmente a la membrana sinovial (revestimiento de las articulaciones). Aun no se conocen las causas de este mal funcionamiento del sistema inmune; sin embargo se han descrito algunos efectores involucrados en la fisiopatología de los distintos tipos de AIJ (2). En el caso particular de la AIJ sistémica, su patogénesis difiere sustancialmente de la de los otros tipos de AIJ. Así, a diferencia de las otras AIJs, la variedad sistémica no presenta auto-anticuerpos ni células T auto-reactivas, lo cual es un indicador de que la respuesta inmune no es adaptativa (3), sino más bien está dada por una activación del sistema inmune innato reflejado en granulocitosis, trombocitosis y una exacerbación de la producción de efectores pro-inflamatorios característicos de la respuesta inmune aguda (4). Es así que, estudios recientes han identificado un rol importante de la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6) en el desarrollo de AIJ de variedad sistémica. En línea con esto, se ha observado eficacia del uso de antagonistas de los receptores de dichas interleucinas en el tratamiento de esta condición (anakinra y tocilizumab, respectivamente).

El diagnóstico de AIJ puede ser complicado, debido a que algunos niños no se quejan de dolor al inicio y la hinchazón de las articulaciones puede no ser obvia. No existe una

única prueba de laboratorio que permita diagnosticar la enfermedad; sin embargo, ciertas pruebas pueden ayudar a descartar otras posibles patologías y clasificar el subtipo de AIJ que presenta el paciente. Por esto, el diagnóstico de AIJ suele depender de signos físicos, historia clínica y exclusión de otros diagnósticos (infecciones, cáncer, enfermedades óseas, enfermedad de Lyme y lupus, entre otras). Algunas de las pruebas que ayudan a emitir un diagnóstico son los anticuerpos de péptido anti-cíclico citrulinado, factor reumatoide, anticuerpo antinuclear, velocidad de sedimentación globular (VSG), y rayos X (1). Entonces, los criterios para definir AIJ incluyen inicio de la enfermedad antes de los 16 años, presencia de artritis objetiva en una o más articulaciones con duración de al menos seis semanas, y exclusión de otras posibles causas de artritis en niños (5). La AIJ puede dividirse en siete subtipos excluyentes entre sí: sistémica, oligoarticular, poliarticular con factor reumatoide negativo, poliarticular con factor reumatoide positivo, psoriática, relacionada a entesitis, y artritis no-diferenciada (5). El subtipo sistémico es el más diferenciado y su clasificación, según la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR por sus siglas en inglés), está dada por la presencia de fiebre intermitente de al menos dos semanas de duración y al menos tres días consecutivos, y artritis en al menos una articulación, acompañadas de al menos uno de los siguientes síntomas: crecimiento de los nódulos linfáticos, hepatomegalia o esplenomegalia, serositis (pericarditis o pleuritis), y erupciones eritematosas. Otros signos clínicos comunes de este subtipo de AIJ son anemia y niveles elevados de moléculas pro-inflamatorias.

La AIJ suele manifestarse periódicamente, aunque hay casos en los cuales remite y no vuelve a aparecer, y casos en los cuales nunca remite. Dependiendo de la severidad de la enfermedad, su persistencia y localización, esta puede causar problemas de crecimiento. Dentro de las complicaciones más severas y comunes de la AIJ se encuentra la inflamación ocular (por lo que es importante llevar a cabo pruebas oculares continuas), y el síndrome de activación de macrófagos (6,7). Por lo mencionado y por su naturaleza crónica, esta enfermedad tiene como consecuencia una disminución en la calidad de vida, incluso cuando la enfermedad no se encuentra activa. Así, se ha encontrado que la AIJ afecta el desarrollo de las actividades cotidianas durante la niñez y puede repercutir también en la etapa adulta, particularmente en la capacidad de inserción laboral (8).

Las enfermedades reumáticas son una de las principales causas de discapacidad y dolor crónico. La artritis juvenil es la condición reumática crónica más común en niños, y genera discapacidad y disminución de la calidad de vida, tanto por la sintomatología asociada a la enfermedad activa, como por las secuelas que produce (1,2,9). En Estados Unidos, solo hasta el 2008, cerca a 294,000 niños menores de 18 años sufrían artritis juvenil (10), y en el Reino Unido, alrededor de 1,000 niños menores de 16 años de edad desarrollan alguna artritis inflamatoria anualmente (11). En el Perú, únicamente en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), se reportaron 458 casos de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) entre 1991 y 2001, principalmente en niños entre 10 y 14 años. En este mismo centro de salud (INSN), se trataron 187 casos en tan solo 2 años entre

el 2005 y el 2007 (12). En cuanto a la AIJ de variedad sistémica particularmente, esta representa alrededor del 10% de los casos de artritis crónica en niños.

Dada la necesidad de evaluar funcionalidad, actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento, entre otros, y frente a un conjunto de enfermedades complejas y heterogéneas, se han creado índices para evaluar estos parámetros en este tipo de enfermedades, y en algunos casos específicamente en la AIJ. En el caso de la evaluación de la funcionalidad, se emplea el Cuestionario de Evaluación de la Salud en Niños (CHAQ-DI por sus siglas en inglés) que arroja un valor numérico el cual permite determinar si el paciente no tiene dificultades en el funcionamiento cotidiano o, por el contrario, tiene dificultad para realizar sus actividades diarias. Este cuestionario consta de 30 ítems que involucran tres dimensiones: función física, dolor y bienestar general, y puede ser auto-aplicado tanto por el paciente como por el apoderado. (13–15). Para determinar la actividad de la enfermedad se utiliza mayormente la Evaluación Global del Médico (PGA por sus siglas en inglés). Esta evaluación se hace por lo general empleado una escala visual análoga de 100mm y el examen físico por parte del médico (16). Con respecto a la respuesta al tratamiento, se utiliza el ACR 20, 30, 50, 70 o 90. El ACR incluye siete mediciones: tres por parte de un evaluador externo (numero de articulaciones inflamadas, numero de articulaciones dolorosas y estatus de la evaluación global del médico), tres por parte del paciente (auto-reporte de función física, dolor y estatus global del cuestionario del paciente), y un parámetro de fase aguda (PCR o VSG) (17,18). Adicionalmente, la calidad de vida en pacientes con AIJ puede ser medida a través del Cuestionario de Salud del niño (CHQ por sus siglas en inglés). Este instrumento permite evaluar los componentes físicos, emocionales y sociales del niño (19).

La terapia para AIJ tiene como finalidad controlar los síntomas, prevenir daño a las articulaciones y mantener la función. Los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de AIJ incluyen los antiinflamatorios no-esteroides (AINES), los corticosteroides, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y los agentes biológicos. Los agentes biológicos desarrollados a la actualidad son etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, anakinra, abatacept, rituximab, tocilizumab y tofacitinib (20,21). Entre estos, tocilizumab es el único medicamento aprobado específicamente para el tratamiento de AIJ de variedad sistémica. De acuerdo con la GPC de la ACR sobre AIJ de variedad sistémica (21), se considera falla al tratamiento de primera línea y se progresa a segunda línea cuando el paciente presenta enfermedad activa luego de un mes con AINEs, o dos semanas con glucocorticoides; y se progresa a tercera línea luego de 2 semanas con glucocorticoides en aquellos cuyo tratamiento previo fue con AINEs.

Actualmente, el petitorio de EsSalud cuenta con AINEs, corticosteroides y FARMES (metotrexato y leflunomida) para el tratamiento de enfermedades reumatoideas. Sin embargo, existe una fracción de pacientes que fallan al tratamiento con dichos agentes o que presentan eventos adversos severos como consecuencia de su uso, por lo que es necesario contar con otras alternativas en este escenario. Asimismo, dichos

medicamentos no son específicos para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil de variedad sistémica. Por este motivo, en el presente dictamen preliminar se analiza la evidencia en cuanto a la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en el tratamiento de la población con AIJ sistémica que ha fallado a la terapia con AINEs, corticosteroides y FARME.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Tocilizumab, con nombre comercial Actemra, es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el receptor de interleucina-6 (IL-6). Este anticuerpo se une a los receptores de IL-6 que se encuentran en las membranas celulares o disueltos en el plasma, interrumpiendo la unión de la IL-6 con su receptor en los tejidos. La IL-6 es una citoquina pro-inflamatoria secretada por células del sistema inmune, y que participa en diversas patologías asociadas a procesos inflamatorios. Tocilizumab ejerce su acción bloqueando los receptos de IL-6 de tal manera que no puede ser activada la cascada de señalización intracelular que lleva a la inflamación de los tejidos (22).

El uso de tocilizumab en Estados Unidos fue aprobado por la FDA en el 2011 para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica en pacientes mayores de 2 años. También se aprobó para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide que hayan presentado una respuesta inadecuada a uno o más FARMES (23). De manera similar, la EMA autorizó la comercialización de tocilizumab en Europa en el 2009 para el tratamiento de artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato, o para el tratamiento de artritis reumatoide moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FARMES o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (24). En el Perú, tocilizumab cuenta con registro sanitario en la DIGEMID con vigencia hasta el 2018.

Finalmente, tocilizumab es comercializado a nivel nacional en presentaciones de 80mg/4mL, 200mg/10mL y 400 mg/20mL. Según el SAP/R3, el precio de cada ampolla de 200mg/10mL es de S/.1,586.55. La dosis recomendada de tocilizumab es de 8 o 12mg/kg cada dos semanas (dependiendo del peso  $\geq 30$  kg o  $< 30$ kg, respectivamente), por lo que el costo del tratamiento está sujeto al peso del paciente. Por ejemplo, en un paciente de 35kg, el costo del tratamiento por 1 año sería de aproximadamente S/.36,490.65.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se utilizó el motor de búsqueda Pubmed empleando el algoritmo mostrado en la sub-sección B y los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, en línea con los criterios de elegibilidad.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil de variedad sistémica. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se revisaron las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y especializados en Enfermedades Reumatoides como el American College of Rheumatology (ACR).

#### B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "Arthritis, Juvenile" (término Mesh), juvenile arthritis (término general), juvenile idiopathic arthritis (término general), systemic juvenile idiopathic arthritis (término general).

Intervención: "Tocilizumab" (término Mesh), tocilizumab (término general)

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

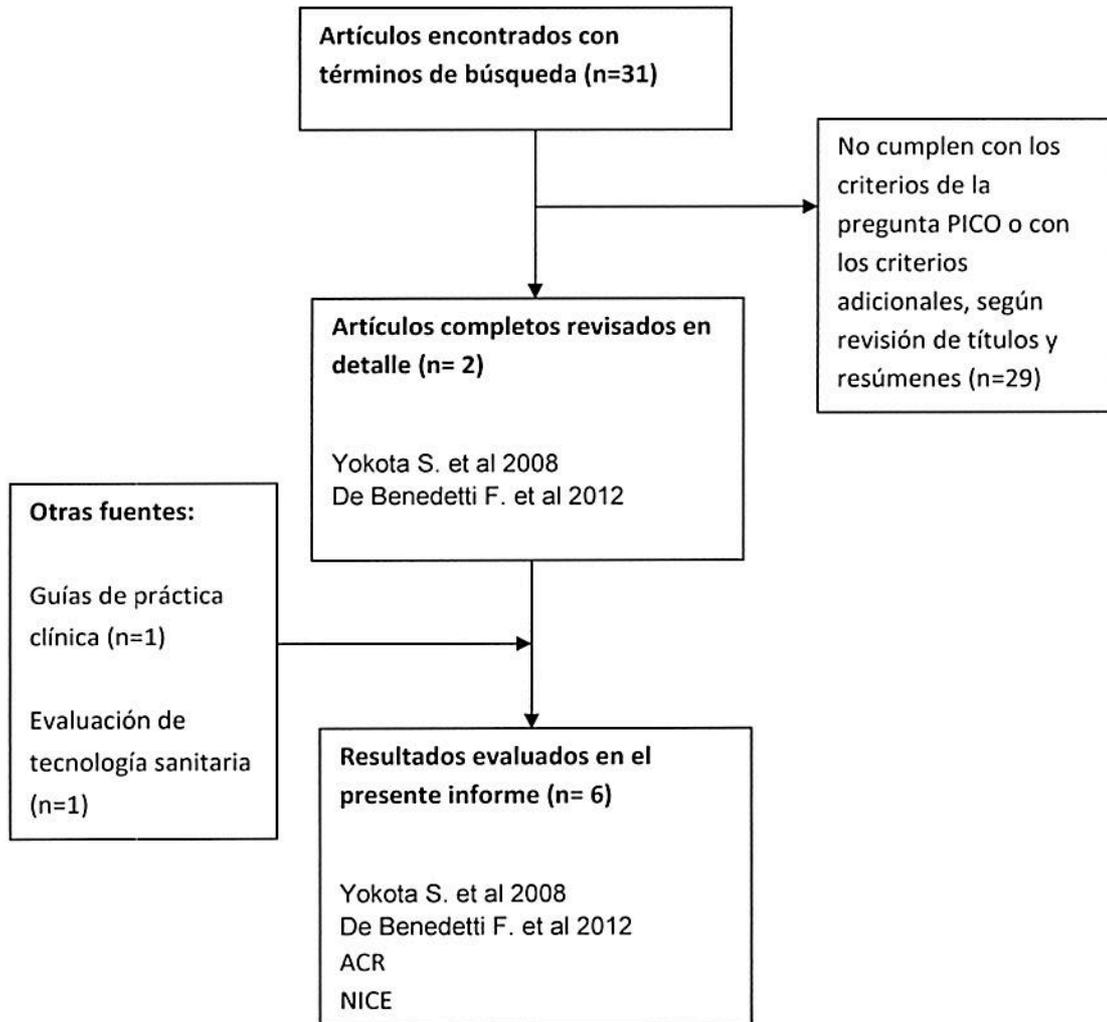
### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



## IV. RESULTADOS

Flujograma de selección de bibliografía



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de tocilizumab como tratamiento de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil variedad sistémica refractaria a tratamiento convencional con AINEs, corticoides y FARMES. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

**Guías de práctica clínica:** Se incluyeron recomendaciones de una GPC del American College of Rheumatology (ACR) sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de AIJ sistémica (21).

**Evaluaciones de tecnologías sanitarias:** Se incluyó una ETS de National Institute for Health and Excellence Care Excellence (NICE) del uso de tocilizumab en el tratamiento de AIJ sistémica (25).

**Ensayos clínicos:** Se identificaron dos ECA de fase III. Uno de ellos evaluó la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab para la inducción de remisión en pacientes pediátricos entre 2 y 17 años de edad con AIJ sistémica persistente que presentaron una respuesta clínica inadecuada a AINEs o corticosteroides (26). De manera similar, el otro ECA evaluó la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en el mantenimiento de la remisión en pacientes con AIJ sistémica refractarios a terapia convencional (27).

## B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

**2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications (2013) (21)**

Esta GPC especializada ha elaborado las recomendaciones dentro de 3 escenarios establecidos por 3 diferentes fenotipos de AIJ de variedad sistémica, los cuales fueron determinados por los investigadores principales del estudio con participación del panel de expertos (Core Expert Panel): 1. Pacientes con características sistémicas significativas y diferentes grados de sinovitis (puede ser cero articulaciones inflamadas), 2. pacientes sin características sistémicas significativas y diferentes grados de sinovitis (al menos una articulación inflamada), y 3. pacientes con características que sugieren la

presencia de síndrome de activación de macrófagos. Sin embargo, los estudios empleados en el caso particular de las recomendaciones sobre el uso de tocilizumab son los mismos dentro de los escenarios que contemplan su uso (2 de 3). Por lo que se detallarán aquí las recomendaciones dentro de cada escenario, y se tendrá en cuenta la valoración de los estudios para cada uno de los dos escenarios.

En el escenario 1 (presencia de características sistémicas significativas, con o sin sinovitis) tocilizumab está recomendado como una alternativa terapéutica en el tratamiento de pacientes con AIJ sistémica continuamente activa luego de monoterapia con glucocorticoides (Nivel A<sup>1</sup>), o metotrexato o leflunomida (Nivel B<sup>2</sup>), o anakinra (Nivel B), o monoterapia con AINEs (Nivel C), independientemente de la evaluación global del médico (MD global por sus siglas en ingles) o el número de articulaciones inflamadas.

En el escenario 2 (ausencia de características sistemas significativas, pero con al menos una articulación activa) está recomendado iniciar el tratamiento con tocilizumab cuando la enfermedad se encuentra activa a pesar de tratamiento con anakinra (Nivel B), o con metotrexato o leflunomida (Nivel B).

Entonces, según esta GPC, tocilizumab está recomendado tanto en pacientes con características sistémicas significativas y diferentes grados de sinovitis, como en pacientes sin características sistémicas significativas y sinovitis de cualquier grado, cuando ha habido falla al tratamiento con AINES, glucocorticoides, FARMES no-biológicos, o FARMES biológicos. Cabe mencionar que en el caso de pacientes son sospecha de síndrome de activación de macrófagos, el uso de tocilizumab se reportó como incierto en la GPC sin explicitar el motivo.

Estas recomendaciones responden a la pregunta PICO del presente dictamen ya que se refieren al uso de tocilizumab en la población de interés con actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento con AINEs, glucocorticoides y FARMES (falla al tratamiento, definido en la introducción).

La GPC presentó las referencias de todas sus recomendaciones inmediatamente después de cada recomendación, de manera que estas se relacionan fácilmente con sus fuentes. Así, se puede ver que la GPC emplea las mismas referencias para respaldar la recomendación del uso de tocilizumab en pacientes con falla al tratamiento con glucocorticoides, y para la de su uso en pacientes con falla al tratamiento con metotrexato y leflunomida (26–33). Para cada una de estas dos recomendaciones la GPC asigna diferentes niveles de evidencia (Nivel A y B, respectivamente), a pesar de tratarse de los mismos estudios. Esto puede deberse a que los estudios citados responden directamente a la población con falla a tratamiento con glucocorticoides planteada en la primera recomendación, mientras que la segunda recomendación surge de una extrapolación de los resultados de dichos estudios para ser aplicados a una

<sup>1</sup> El nivel de evidencia A corresponde a ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

<sup>2</sup> El nivel de evidencia B corresponde a estudios no aleatorizados, incluyendo cohortes prospectivas. Este nivel incluyó también recomendaciones para las cuales se extrapoló de ensayos clínicos aleatorizados.

población diferente de refractarios a metotrexato y leflunomida. Cabe resaltar que, de estos ocho artículos, solo dos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados de fase III (descritos al detalle en la sección resultados del presente dictamen) (26,27), a pesar de que los ocho corresponden a una recomendación de nivel A en el caso de la primera recomendación. Los seis artículos restantes corresponden a estudios de fase II, de un solo brazo o reporte de casos.

Las recomendaciones en esta GPC fueron generadas utilizando un método desarrollado por la corporación RAND y la UCLA (The RAND/UCLA Appropriateness Method) (34). Dicho método permitió evaluar si la tecnología sanitaria de interés es apropiada o inapropiada para las diferentes condiciones planteadas, basándose en la evidencia científica disponible y la valoración del panel de expertos. La determinación de lo apropiado o inapropiado se basó en una evaluación del balance riesgo-beneficio.

A pesar de las limitaciones de la GPC, si se incluyeron ECAs de fase III para respaldar las recomendaciones relevantes para la pregunta PICO del presente dictamen. Asimismo, vale reconocer la transparencia de la GPC dada por la especificación de las referencias de cada una de sus recomendaciones.



ii. **Evaluaciones de tecnología sanitaria**



**National Institute for Health and Excellence Care (NICE) Technology appraisal guidance on Tocilizumab for treatment of systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (2011) (25)**

NICE llevó a cabo una evaluación de tecnología sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de artritis idiopática juvenil de variedad sistémica. El comité encargado de la evaluación llegó a las siguientes conclusiones de relevancia para la pregunta PICO de interés del presente dictamen: En primer lugar, el uso de tocilizumab está recomendado como una alternativa de tratamiento de AIJ sistémica en niños mayores de 2 años quienes han presentado una respuesta inadecuada a AINEs, corticosteroides sistémicos y metotrexato. En segundo lugar, dado que no se encontró evidencia de una comparación entre tocilizumab y metotrexato, se concluyó que tocilizumab no está recomendado para el tratamiento de pacientes mayores de 2 años con AIJ que responden al tratamiento con metotrexato o no han sido tratados con metotrexato previamente. Vale notar que la primera recomendación mencionada se basa en la valoración de la primera fase del estudio TENDER (fase aleatorizada y controlada de 12 semanas), el cual será descrito con mayor detalle en la sección “resultados” del presente dictamen preliminar. Brevemente, en el estudio TENDER la población de estudio fueron pacientes con falla al tratamiento convencional con AINEs y corticosteroides únicamente por lo que aparentemente no cumpliría con la población de

la pregunta PICO de interés de presente dictamen. Sin embargo, la ETS justificó su primera conclusión con el hecho de que 95% de los participantes se encontraban en tratamiento con metotrexato o habían recibido dicho tratamiento en el pasado. Dado que todos los participantes enrolados presentaron enfermedad activa, se podría inferir que tuvieron respuesta inadecuada a metotrexato (FARME) también. Esto último es considerado como válido por el comité evaluador de NICE por lo que reconoce el efecto positivo de tocilizumab en pacientes con respuesta inadecuada (determinada por el médico tratante) tanto a AINEs y corticosteroides, como a metotrexato.

Cabe resaltar además que, de acuerdo a los expertos del Reino Unido que fueron consultados en el desarrollo de la ETS, el uso de tocilizumab aumenta la capacidad del niño de ir al colegio y realizar actividades cotidianas. Asimismo, reportan que el tratamiento con tocilizumab permite la reducción en el uso de corticosteroides y por lo tanto de los efectos secundarios que esto conlleva. Adicionalmente, el comité evaluador de NICE hace notar que hasta el momento de generación de la ETS no existían otros medicamentos aprobados específicamente para el tratamiento de AIJ de variedad sistémica, y este comentario se mantuvo en una publicación reciente (2015) (35).

La ETS en su formato final fue desarrollada por los miembros del comité evaluador y el equipo de analistas de NICE. NICE cuenta con cuatro comités permanentes de asesoramiento que son elegidos por un periodo de 3 años. Cada evaluación de tecnología solicitada es asignada a un comité, de haber algún miembro del comité con conflictos de interés respecto a la tecnología a ser evaluada, este es excluido de la evaluación. Para el desarrollo de la ETS el comité respectivo evaluó la evidencia reportada por un grupo de revisión de evidencia (ERG por sus siglas en inglés) de un centro académico independiente seleccionado por NICE; la evidencia presentada por la empresa desarrolladora de la tecnología y por consultores externos; y los comentarios personales de expertos clínicos.

### iii. Ensayos clínicos

#### **De Benedetti F. et al (2012) Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis (26)**

Ensayo clínico de fase III con dos etapas para evaluar la eficacia y seguridad a corto y largo plazo del uso de tocilizumab en pacientes pediátricos entre 2 y 17 años de edad con AIJ sistémica persistente ( $\geq 6$  meses) que presentaron una respuesta clínica inadecuada a AINEs o corticosteroides debido a toxicidad o la falta de eficacia (estudio TENDER). Los pacientes debieron presentar 5 o más articulaciones activas, o dos o más articulaciones activas más fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$  por  $\geq 5$  días durante la etapa de tamizaje) La primera etapa del estudio consta de un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo con 12 semanas de duración. La segunda etapa consta de una

extensión de etiqueta-abierta de hasta cinco años. Los resultados publicados en este artículo, (De Benedetti et al) corresponden a la primera etapa del estudio (fase doble-ciego). Para la primera etapa, los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir tocilizumab (8 mg/kg si pesaban  $\geq 30$ kg o 12 mg/kg si pesaban  $< 30$ kg) o a recibir placebo por vía intravenosa cada 2 semanas por 12 semanas. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al peso ( $< 30$ kg o  $\geq 30$  kg), duración de la enfermedad ( $< 4$  años o  $\geq 4$  años), dosis concomitante de glucocorticoides orales ( $< 0.3$ mg/kg o  $\geq 0.3$  mg/kg al día), y uso concomitante de metotrexato (si o no). Los pacientes fueron invitados a recibir tocilizumab (como terapia de rescate) si cumplían con los siguientes criterios de no-respuesta al tratamiento: fiebre ( $> 38^{\circ}\text{C}$  por  $\geq 3$  días consecutivos), serositis sintomática, síndrome de activación de macrófagos, o exacerbación de ACR 30 (empeoramiento  $\geq 30\%$  en 3 o más de las 6 variables del ACR y mejoramiento  $\geq 30\%$  en no más de una de las variables). En la semana 12, todos los pacientes del grupo placebo pasaron a recibir tocilizumab como parte de la fase de etiqueta abierta. Al inicio del estudio, aproximadamente la mitad de los pacientes tomaba 0,3mg/kg/día de corticosteroides o más (vía oral), y cerca al 70% tomaba algún FARME. Se permitió la disminución de la dosis de glucocorticoides a partir de la semana 6 en concordancia con reglas predefinidas. El desenlace principal de interés fue la proporción de pacientes que presentó respuesta ACR 30 (definida como una mejora  $\geq 30\%$  en 3 o más de las 6 variables que componen el puntaje ACR para AIJ, empeoramiento  $\geq 30\%$  en no más de 1 variable) y ausencia de fiebre. Se planteó un análisis de "intención a tratar modificado" para el análisis de eficacia, donde solo se analizaron los datos de aquellos que recibieron al menos una dosis del tratamiento. Se empleó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel y la regresión logística para el análisis de los desenlaces dicotómicos de respuesta (si o no), donde los pacientes que no completaron el estudio fueron clasificados como no-respondedores. La evaluación de las diferencias en las variables de cambios a la semana 12 (en relación a los valores basales) se hizo a través de un análisis de varianza, y los valores perdidos fueron imputados utilizando el método "last-observation-carried-forward". Todas las pruebas estadísticas fueron pre-especificadas e incluyeron correcciones por las variables usadas para la estratificación en la aleatorización; sin embargo, hubo una corrección al análisis de las variables de cambios a la semana 12, el cual se planeó originalmente solo para los pacientes con datos completos, pero finalmente tuvo que emplearse un método de imputación de datos por el gran número de pérdidas en el grupo placebo. Con respecto a esto, el estudio reporta también los resultados del análisis de los pacientes con datos completos como material suplementario, y recalca que fueron similares a los obtenidos empleando a toda la población aleatorizada inicialmente.

### **Respuesta ACR 30, 70 y 90 (fase doble-ciego)**

A la semana 12, más pacientes alcanzaron una respuesta ACR 30 y ausencia de fiebre en el grupo con tocilizumab (85%), en comparación con el grupo placebo (24%) (diferencia: 61; IC95%: 45-78;  $p < 0.001$ ). De manera similar, un mayor número de pacientes en el grupo con tocilizumab que en el grupo placebo alcanzó una respuesta

ACR 70 (71% vs 8%,  $p < 0.001$ ) y 90 (37% vs 5%,  $p < 0.001$ ). Sin embargo, no se describen los intervalos de confianza.

### **Normalización de parámetros inflamatorios, hemograma y fiebre (fase doble-ciego)**

Se observó una mejoría significativa en la presencia de fiebre en el grupo que recibió tocilizumab en comparación con el grupo placebo (diferencia: 65.3; IC95%: 40.6-90.0;  $p < 0.001$ ). De manera similar, se encontró una disminución en la presencia de erupciones cutáneas en el grupo con tocilizumab, en comparación con el grupo placebo (diferencia: 52.1; IC95%: 21.6-82.5;  $p < 0.001$ ). En cuanto a los parámetros hematológicos, se observó una mayor disminución en la presencia de anemia (definida como niveles de hemoglobina por debajo de lo normal para la edad y género del paciente) en el grupo que recibió tocilizumab en comparación con el grupo placebo (diferencia: 73.9; IC95%: 55.5-92.3;  $p < 0.001$ ). De manera similar para la variable trombocitosis (diferencia: 88.3; IC95%: 69.4-100;  $p < 0.001$ ), e hiperferritinemia (diferencia: 86.7; IC95%: 52.4-100;  $p < 0.001$ ).

En cuanto a los parámetros inflamatorios, se encontró una mayor reducción en las concentraciones de PCR en el grupo con tocilizumab, en comparación con el placebo (diferencia: 93.1; IC95%: 78.4-100;  $p < 0.001$ ). Se observó también una mayor disminución en la VSG (diferencia: -128.9; IC95%: 154.3 a -103.5;  $p < 0.001$ ).

### **Discapacidad evaluada por índice CHAQ-DI (fase doble-ciego)**

El índice de discapacidad CHAQ –DI mostró una reducción mayor en el brazo que recibió tocilizumab, en comparación con el grupo placebo (diferencia: -55.7; IC95%: -82.1 a -29.2;  $p < 0.001$ ).

### **Eventos adversos (fase doble-ciego y extensión)**

En la fase doble-ciego, un mayor número de pacientes presentó eventos adversos en el grupo con tocilizumab en comparación con el grupo placebo (66 vs 18, no reporta significancias), y de manera similar para el número de pacientes con infecciones (41 vs 11, no reporta significancias). Asimismo, el número de eventos adversos fue mayor en el grupo con tocilizumab que en el grupo placebo (161 vs 49, no reporta significancias), y de igual manera para el número de infecciones (60 vs 15, no muestra significancias). Se observaron también 4 eventos adversos severos (2 infecciones) en 3 pacientes en el grupo con tocilizumab, mientras que no hubo ninguna en el grupo placebo. En el análisis acumulativo (fase doble ciego y fase de extensión hasta 52 semanas), la presencia de eventos adversos llevó a la suspensión de tocilizumab en 6 participantes, y se reportaron 3 casos de síndrome de activación de macrófagos. Tres pacientes murieron bajo tratamiento con tocilizumab, dos de ellos después de las 52 semanas del estudio de extensión. Uno de ellos murió repentinamente de neumotórax por tensión (diagnóstico presuntivo) habiendo presentado respuesta ACR 90 durante la fase de etiqueta abierta; otro murió por lesiones ocasionadas en un accidente de tránsito; y el



tercero murió de sepsis estreptocócica, la cual se consideró como probablemente relacionada al tratamiento con tocilizumab. Los eventos adversos más comunes (en al menos 5% de los participantes) observados fueron: infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, nasofaringitis y diarrea; los cuales se encontraron en similar proporción entre los brazos de estudio, excepto por la diarrea (no se reportan significancias). Durante la fase doble-ciego, 4% en el grupo con tocilizumab y 0% de los pacientes con placebo experimentaron eventos relacionados a la infusión del medicamento. Un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, por lo que se suspendió el tratamiento.

### Uso de corticoides

El estudio no reporta los estimados de la fase doble-ciego. Se reporta únicamente que en la fase de extensión del estudio 52% de los pacientes pudo dejar el tratamiento con corticosteroides, y se observó una disminución en las dosis de  $0.06 \pm 0.09$  mg por kilogramo por día.

La evaluación de la eficacia de tocilizumab en comparación con placebo parece indicar un efecto positivo y significativo del uso de dicho fármaco en el tratamiento de niños con AIJ sistémica con falla al tratamiento con AINEs y corticosteroideos (y se podría expandir a FARMES). En contraste, la evaluación de la seguridad muestra que el uso de tocilizumab se encuentra asociado a un mayor número de eventos adversos en comparación con placebo, tomando en cuenta que ambos brazos de estudio tienen similar proporción de pacientes recibiendo AINEs, corticosteroides y FARMES (los cuales tienen también eventos adversos). Sin embargo, se podría concluir que, dada la magnitud clínicamente relevante del efecto de tocilizumab y la ocurrencia de eventos adversos controlables, tocilizumab es una buena alternativa de tratamiento para la población mencionada.

Por otra parte, el estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas que cabe mencionar. Con respecto al análisis estadístico, se empleó un análisis "por intención a tratar modificado" para la evaluación de las variables de eficacia en la fase doble-ciego, donde solo se analizaron los resultados de aquellos que recibieron al menos una dosis del medicamento. Esta modificación del análisis por intención a tratar clásico puede llevar a sesgo en los estimados a través del "retiro selectivo" de los participantes del análisis. En el caso del estudio en cuestión (De Benedetti et al 2012), este menciona el análisis únicamente de aquellos que recibieron al menos una dosis; sin embargo, no reporta cuantos fueron estos pacientes, y a lo largo del estudio reporta los resultados considerando el número total de sujetos aleatorizados. Esta información tampoco ha sido reportada en el material suplementario del artículo, por lo que no queda clara la extensión de la modificación mencionada, ni del potencial sesgo. Adicionalmente, hubo una variación en el análisis estadístico con respecto al análisis pre-especificado de las variables de cambio en comparación con los valores basales. Para estas variables se había planeado un análisis que incluyera únicamente a aquellos que completaron el

estudio. Sin embargo, muchos pacientes en el grupo placebo abandonaron el estudio, por lo que se imputaron los datos faltantes con el método "last-observation-carried-forward". Para transparentar que este cambio no repercute sobre las significancias encontradas, el estudio menciona que se presentan los resultados del análisis planeado originalmente para estas variables en un documento suplementario; sin embargo, en este suplemento se presenta una tabla de resultados donde para la mayoría de las variables de cambio se especifica que se empleó la población que culminó el estudio (análisis pre-especificado), excepto para el cambio en VSG, el cual no presenta dicha especificación. En línea con estas deficiencias en el reporte de los resultados, cabe resaltar que el estudio no explicita los valores p de todas las pruebas realizadas. Así, a pesar de mencionar un mayor número de eventos adversos en el grupo que recibió tocilizumab, el estudio no reporta los valores p de estas diferencias, ni en el artículo ni en el material suplementario. Esta falta de transparencia en el reporte de los valores p genera incertidumbre con respecto a la confiabilidad de los resultados del estudio. Una limitación adicional del estudio está dada por la generalizabilidad limitada de los resultados. Dado que más del 85% de los pacientes fueron de raza blanca, los resultados pueden no ser aplicables a otros grupos étnicos. Finalmente, el estudio fue diseñado y financiado por Hoffmann-Roche, la empresa desarrolladora del medicamento, por lo que existe un conflicto de interés que podría afectar los resultados del estudio. La entidad financiadora (Hoffmann-Roche) fue responsable del procesamiento de la data, el análisis estadístico y el reporte de los resultados, el cual fue llevado a cabo por tres de los autores. No se menciona ninguna medida para contrarrestar este conflicto de interés, solo que los autores dan fe de la veracidad de los resultados y de que el estudio se llevó a cabo de forma consistente con el protocolo.

En relación a la relevancia del estudio para la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, es importante mencionar que el estudio en cuestión (De Benedetti et al 2012) evalúa los efectos de tocilizumab en una población de niños con respuesta inadecuada a AINEs y glucocorticoides; mientras que la pregunta PICO de interés tiene como población a los niños con respuesta inadecuada a AINEs, glucocorticoides y FARMES. Sin embargo, es posible considerar los resultados de este estudio (De Benedetti et al 2012) como una buena aproximación a la evaluación del efecto de tocilizumab en la población con respuesta inadecuada a FARMES ya que en dicho estudio alrededor del 95% de los pacientes había recibido o se encontraba recibiendo metotrexato y se encontraban con enfermedad activa a pesar de ello. Habiendo dicho esto, se puede concluir que, a pesar de las limitaciones, el estudio de De Benedetti et al representa evidencia favorable de calidad moderada a ser tomada en cuenta en el presente dictamen preliminar.



**Yokota S. et al (2008) Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial (27)**

Ensayo clínico aleatorizado de fase III con diseño "withdrawal" para la evaluación de la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con AIJ sistémica refractarios a terapia convencional. Así, el ensayo constó de 3 etapas. La primera etapa fue una fase introductoria de etiqueta abierta donde todos los pacientes recibieron tocilizumab por 6 semanas. Aquellos que tuvieron una respuesta positiva evidenciada por ACR Pedi 30 (análogo al ACR 30) y concentraciones de PCR menores a 5mg/L, pasaron a la segunda etapa. La segunda etapa fue una fase aleatorizada, doble-ciego y controlada por placebo con duración de 12 semanas, donde los pacientes con respuesta positiva en la primera etapa fueron asignados al grupo de tratamiento con tocilizumab o al grupo placebo en un ratio 1:1. Finalmente, la tercera etapa fue de etiqueta abierta y constó de una extensión hasta 48 semanas para aquellos que tuvieron una respuesta positiva en la segunda etapa. En esta tercera etapa se incluyeron también aquellos que no cumplieron con los criterios de aleatorización para la segunda etapa pero presentaron una reducción en las concentraciones de PCR durante la primera etapa. En el estudio se incluyeron pacientes entre 2 y 19 años que presentaron AIJ sistémica antes de su cumpleaños número 16, clasificados de acuerdo con los criterios de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR). Los pacientes pudieron encontrarse en tratamiento con corticosteroides, pulsos de metilprednisona, ciclosporina, sulfasalazina, y FARMES hasta 2 semanas antes de la primera administración de tocilizumab. La enfermedad activa se definió como un aumento en las concentraciones de proteína reactiva-C (PCR) mayor o igual a 15 mg/L, y una respuesta inadecuada a corticosteroides por más de 3 meses. Se excluyeron pacientes con otras complicaciones médicas o quirúrgicas, leucopenia, trombocitopenia, enfermedad cardíaca, o desarrollaron síndrome de activación de macrófagos durante el periodo de hospitalización previo al inicio del estudio (2 semanas). Los pacientes fueron hospitalizados 2 semanas antes del inicio del estudio hasta el final de la etapa doble-ciego para un monitoreo continuo. El desenlace primario de interés en la etapa 2 (aleatorizada, doble-ciego) fue la proporción de pacientes en cada brazo (tratamiento y placebo) que completó las 12 semanas, y mantuvo la respuesta ACR pediátrico 30 y las concentraciones de PCR por debajo de 15 mg/L. Los pacientes que no mantuvieron ACR pediátrico 30 ni las concentraciones de PCR al menos en 15 mg/L fueron retirados del estudio y recibieron terapia de rescate. Se midió también hemoglobina, glóbulos blancos, conteo de plaquetas, aminotransferasas, creatinina, colesterol total y VSG. Se llevó a cabo análisis por intención a tratar para la evaluación de los resultados, excepto el análisis de seguridad el cual se realizó para los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento y para el cual se imputaron los datos con el método "last-observation-carried-forward". Se muestran los resultados de la etapa doble-ciego por tratarse de la etapa que permite responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar.



### Proporción que completó las 12 semanas y mantuvo ACR Pedi 30, 50 o 70 y PCR<15mg/L

Ochenta por ciento de los pacientes en el grupo que recibió tocilizumab completó las 12 semanas de la fase doble-ciego y mantuvo ACR pediátrico 30 y concentraciones de PCR<15 mg/L durante este periodo, en comparación con 17% en el grupo placebo ( $p<0.0001$ ). De manera similar, 80% de los pacientes en el grupo que recibió tocilizumab completó las 12 semanas de la fase doble-ciego y mantuvo ACR pediátrico 50 y concentraciones de PCR<15 mg/L durante este periodo, en comparación con 17% en el grupo placebo ( $p<0.0001$ ). Finalmente, 75% de los pacientes en el grupo con tocilizumab completó las 12 semanas de la fase doble-ciego y mantuvo ACR pediátrico 70 y concentraciones de PCR<15 mg/L, en comparación con 13% en el grupo placebo.

### Eventos adversos

No hubo casos de síndrome de activación de macrófagos ni muertes durante las etapas 1 y 2. Durante la primera etapa se presentó un caso de reacción anafiláctica (paciente negativo a anticuerpos IgE anti-tocilizumab y alergias previas a aspirina e infliximab), y un caso de hemorragia gastrointestinal (paciente con historia de diarrea crónica y sangrado rectal). Durante la segunda etapa, se reportaron dos eventos adversos que llevaron a retirar a los pacientes del estudio: Un caso de mononucleosis asociado a niveles exageradamente elevados de enzimas hepáticas y neutropenia, en un paciente que recibía tocilizumab. Luego de tratada la mononucleosis, el paciente continuo con tocilizumab en la etapa de extensión (tercera etapa). El otro caso fue de herpes zoster en un paciente del grupo placebo, luego del tratamiento del herpes el paciente fue incluido en la tercera etapa. Durante la segunda etapa, los casos de gastroenteritis fueron similares en el grupo placebo (4%) y en grupo que recibió tocilizumab (5%); mientras que en el grupo placebo se observó una mayor frecuencia de infecciones del tracto respiratorio algo (17%), en comparación con el grupo con tocilizumab (10%) (No se reportan significancias).

Durante la tercera etapa, se reportaron 13 casos de eventos adversos serios que llevaron a retirar a los pacientes del estudio. Entre estos, casos de bronquitis, gastroenteritis y reacción anafiláctica. Los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis (59%), infecciones del tracto respiratorio alto (34%), gastroenteritis (29%) y bronquitis (25%). Se observó también aumento en alanina aminotrasferasa (21%) y lactato deshidrogenasa (18%).

### Concentración de hemoglobina y conteo de plaquetas

El estudio no reporta los resultados de la segunda etapa en cuanto a concentración de hemoglobina y conteo de plaquetas. A las 48 semanas (tercera etapa), la mediana de concentración de hemoglobina aumentó de 111 (rango: 74-151) a 124 (rango: 73-179), y la mediana del conteo de plaquetas disminuyó de  $41.8 \times 10^{10}$  (rango:  $16.8 \times 10^{10}$  –  $86.2 \times 10^{10}$ ) por litro a  $30.2 \times 10^{10}$  (rango:  $13.1 \times 10^{10}$  –  $55.6 \times 10^{10}$ ) por litro.

## Discapacidad evaluada por CHAQ

En este estudio de Yokota et al no se evaluó la discapacidad.

## Uso de corticoides

En este estudio de Yokota et al no se evaluó la disminución en el uso de corticoides.

Los resultados del estudio de Yokota et al 2008 son similares a los encontrados en el estudio posterior de De Benedetti et al 2012 en la medida en la que ambos reportan un efecto positivo de tocilizumab en el tratamiento de AIJ sistémica. Así, los resultados de este estudio (Yokota et al 2008) sugieren un efecto positivo de tocilizumab sobre el mantenimiento del ACR Pedi, las concentraciones de PCR, la VSG, y las concentraciones de hemoglobina y plaquetas en pacientes que respondieron favorablemente a la etapa inductora con tocilizumab. Sin embargo, cabe resaltar que éste presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el método de estudio empleado, el cual tiene una etapa inicial (lead-in phase) donde todos los participantes son sometidos a tratamiento con el fármaco de interés y solo aquellos con respuesta positiva son incluidos en la etapa aleatorizada, amenaza la validez externa del estudio y puede llevar a sobre-estimación del efecto del medicamento. Cabe mencionar también que el diseño del estudio podría tener ciertas implicancias éticas, al retirarles un tratamiento eficaz a pacientes que presentaron respuesta positiva. Con respecto a esto, el artículo menciona que el protocolo fue aprobado por el ministerio japonés de bienestar, salud y trabajo, y por las juntas revisoras en cada uno de los ocho hospitales involucrados en el estudio. Sin embargo, no menciona específicamente aprobaciones éticas ni comités de ética. Otra posible limitación está relacionada al reporte de los resultados. Así, no se muestran significancias para algunas de las diferencias evaluadas (PCR, VSG), lo cual indica una falta de transparencia en el reporte de los resultados y genera suspicacia con respecto a su veracidad. Adicionalmente, los resultados de hemoglobina y conteo de plaquetas no se reportan a la semana 12, pero si a la semana 48, lo cual sugiere que no se obtuvieron resultados positivos a las 12 semanas y esa podría ser la razón por la que no fueron reportados. Además, con respecto al análisis, el estudio menciona inicialmente que se llevo a cabo un análisis por intención a tratar para el análisis de los resultados (sin especificar variables), y más adelante menciona que el análisis de las variables de seguridad se realizó en aquellos que recibieron al menos una dosis de tratamiento. Nuevamente, estas omisiones de información e inconsistencia en los métodos de análisis generan incertidumbre con respecto a la confiabilidad de los resultados en general. A pesar de las limitaciones metodológicas el estudio apoya lo encontrado en el ECA de De Benedetti et al 2012 ya que reporta un efecto positivo del uso de tocilizumab en el tratamiento de AIJ sistémica. No obstante, al igual que en el estudio por De Benedetti et al 2012, es importante tomar en cuenta las altas frecuencias de eventos adversos encontrados en los grupos de estudio que recibieron tocilizumab en comparación con placebo.



Con respecto a la relevancia para la pregunta PICO de interés del presente dictamen, el estudio de Yokota et al no responde a la pregunta de manera directa. Asimismo, no evalúa algunos de los desenlaces más importantes que son la calidad de vida y la disminución de las dosis de corticoides. El valor del estudio recae en que representa un apoyo a los hallazgos de De Benedetti et al y una evaluación de la eficacia de tocilizumab en una etnia diferente.



## V. DISCUSION

El presente dictamen preliminar muestra una descripción y análisis de la evidencia encontrada a la fecha (Julio 2016) en relación al tratamiento con tocilizumab de la artritis idiopática juvenil de variedad sistémica en pacientes refractarios a tratamiento convencional con AINEs, corticosteroides y FARMES. Los resultados corresponden a una GPC del American College of Rheumatology (ACR) del 2013, una evaluación de tecnología del National Institute of Health and Care Excellence (NICE) del 2011 y dos ensayos clínicos aleatorizados.

La GPC del ACR recomienda el uso de tocilizumab como una alternativa terapéutica en el tratamiento de pacientes con AIJ sistémica continuamente activa a pesar de haber recibido monoterapia con glucocorticoides, metotrexato o leflunomida, o anakinra. En el caso de falla al tratamiento a glucocorticoides la evidencia empleada ha sido calificada con el máximo nivel, correspondiente a ensayos clínicos aleatorizados. Así, para respaldar ésta recomendación, la GPC ha utilizado dos ECA de fase III (descritos al detalle en el presente dictamen preliminar) y seis estudios adicionales correspondientes a ensayos clínicos de fase II, de un solo brazo o reporte de casos. En el caso de falla al tratamiento con metotrexato o leflunomida, u otros, el nivel de recomendación es el segundo mejor, basado en estudios no aleatorizados, incluyendo cohortes prospectivas, y en extrapolación de ensayos clínicos aleatorizados. Adicionalmente, la guía recomienda el uso de tocilizumab en pacientes con enfermedad activa a pesar de previa monoterapia con AINES, aunque esta última recomendación encuentra respaldo en evidencia de baja calidad, correspondiente a estudios no controlados, incluyendo series de casos. La GPC presentó las referencias de todas sus recomendaciones, seguida de cada recomendación, de manera que estas se relacionan fácilmente con sus fuentes. Las recomendaciones encontradas en la GPC, basadas en estudios de calidad moderada, sugieren que tocilizumab supone una buena alternativa en el tratamiento de pacientes con AIJ con falla a terapia convencional con glucocorticoides, FARMES como metotrexato y leflunomida, y agentes biológicos como anakinra. Sin embargo no describe en detalle la definición de falla al tratamiento ni las causas de toxicidad que llevaron a la suspensión del tratamiento previo.

La evaluación de tecnología sanitaria de NICE del 2011 recomienda el uso de tocilizumab como una alternativa de tratamiento de AIJ sistémica en niños mayores de 2 años quienes han presentado una respuesta inadecuada a AINEs, corticosteroides sistémicos y metotrexato. Esta recomendación se basa en el artículo por De Benedetti et al (descrito en el presente dictamen preliminar), a pesar de que la población de estudio elegida de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio fue únicamente de pacientes refractarios a AINEs y corticosteroides, ya que en la descripción de las características generales de la población aleatorizada se encontró que la mayoría se encontraba en tratamiento con metotrexato o lo había recibido en el pasado. La ETS concluyó también que tocilizumab no está recomendado para el tratamiento de pacientes mayores de 2 años con AIJ que responden al tratamiento con metotrexato o

no han sido tratados con metotrexato previamente, debido a que no se encontró evidencia de una comparación entre tocilizumab y metotrexato.

NICE considera además los eventos adversos relacionados al uso de tocilizumab. La ETS reporta que el tratamiento con tocilizumab puede tener como consecuencia la presencia de infecciones del tracto respiratorio, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, goteo nasal, odinofagia y cefalea, erupciones cutáneas, urticaria, diarrea, malestar epigástrico y artralgia. Sin embargo, hace notar que de acuerdo a los expertos, el uso de tocilizumab mejora los síntomas y aumenta la capacidad del niño ir al colegio y realizar actividades cotidianas, y permite la reducción en el uso de corticosteroides y los efectos secundarios que esto conlleva, y que estos beneficios superan los riesgos mencionados previamente. Asimismo, recalca que en la fecha de la ETS (2011) el único medicamento aprobado específicamente para el tratamiento de AIJ de variedad sistémica era tocilizumab, y esto se mantiene en una publicación reciente (2015) (35). A pesar de las limitaciones de los estudios identificados y discutidos en la ETS de NICE, esta concluye que tocilizumab es una buena opción de tratamiento para los pacientes sin otras alternativas terapéuticas.

Se identificaron además dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III que evaluaron la eficacia y seguridad de tocilizumab en el tratamiento de AIJ de variedad sistémica en pacientes refractarios a tratamiento convencional.

El primer ensayo descrito en la sección resultados del presente dictamen por De Benedetti et al del 2012 (26) sugiere que el tratamiento con tocilizumab supone un beneficio en los pacientes con AIJ sistémica refractarios a tratamiento convencional, en comparación con placebo; donde el tratamiento convencional incluyó AINEs y corticosteroides. El beneficio mencionado se evidenció principalmente en una mejoría de los síntomas inflamatorios medida a través del ACR 30, 70 y 90, en conjunto con la remisión de fiebre. Así, el estudio encontró que, a la semana 12, una mayor proporción de pacientes alcanzó respuesta ACR 30 y ausencia de fiebre en el grupo con tocilizumab que en el grupo placebo (diferencia: 61 puntos porcentuales; IC95%: 45-78;  $p > 0.001$ ). Resultados similares se obtuvieron para la respuesta ACR 70 y la ACR 90, ambas en conjunto con ausencia de fiebre, siendo mayores en el grupo que recibió tocilizumab ( $p < 0.001$  para ambas variables). El ECA mostró también una mayor reducción en la discapacidad evaluada con el índice CHAQ-DI en el brazo con tocilizumab que en el brazo con placebo (diferencia: -55.7 puntos porcentuales; IC95%: -82.1 a -29.2;  $p < 0.001$ ). Asimismo, el tratamiento con tocilizumab tuvo como consecuencia una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros inflamatorios, anemia, trombocitosis e hiperferritinemia en comparación con placebo ( $p < 0.001$  para todas las comparaciones). Finalmente, en la evolución de eventos adversos el ECA encontró que la frecuencia de los mismos fue mayor en el grupo con tocilizumab en comparación con el placebo, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Así, reporta 161 eventos adversos de algún tipo en 66 pacientes del grupo con tocilizumab, en comparación con 49 en 18 pacientes del grupo placebo. Asimismo, se observaron cuatro eventos adversos severos (2 infecciones) en tres pacientes en el

grupo con tocilizumab, mientras que no hubo ninguno en el grupo placebo. Los resultados de eficacia de este ECA sugieren un efecto positivo y significativo del uso de dicho fármaco en el tratamiento de niños con AIJ sistémica refractaria a AINEs y corticosteroideos. Por el contrario, la evaluación de la seguridad muestra que el uso de tocilizumab se encuentra asociado a un mayor número de eventos adversos en comparación con placebo. Adicionalmente, es necesario tomar en cuenta las limitaciones metodológicas de éste ECA. En relación al análisis estadístico, el estudio menciona que se empleó un “análisis por intención a tratar modificado” para las variables de eficacia, donde la modificación consistió en analizar únicamente a aquellos que recibieron al menos una dosis del medicamento. Dado que el artículo no reporta cuantos individuos no recibieron ninguna dosis de medicamento ni su distribución entre los brazos del estudio, no es posible aproximar la magnitud del sesgo potencialmente introducido en los resultados por la potencial ruptura de la aleatorización en el análisis. Una limitación adicional del estudio está relacionada al reporte de los resultados. Así, es importante resaltar que el artículo no explicita los valores p de las diferencias en eventos adversos entre los brazos de estudio, a pesar de mencionar que existen diferencias significativas, lo cual crea incertidumbre con respecto a la confiabilidad de estos resultados. Otra limitación relevante está dada por la incapacidad de generalizar los resultados a todos los grupos étnicos, ya que 85% de los pacientes en el estudio fueron de raza blanca. Finalmente, existe un potencial conflicto de interés por parte de la entidad financiadora del estudio, quien fue la responsable de llevar a cabo el estudio y analizar los resultados, y a la vez es la empresa desarrolladora del medicamento. En relación a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, cabe resaltar que el estudio de De Benedetti et al 2012 incluye una población de niños con respuesta inadecuada (refractarios) a AINEs y glucocorticoides solamente, mientras que la población de la pregunta PICO incluye también refractariedad a FARMES (como metotrexato). Sin embargo, dado que el 95% de los pacientes del estudio en cuestión se encontrada recibiendo o había recibido antes tratamiento con metotrexato y a pesar de eso presentaban enfermedad activa, es posible considerarlos como refractaria a FARMES también y aproximarse de esa manera a la población de la pregunta PICO de interés. Se puede concluir que, a pesar de las limitaciones discutidas, el estudio de De Bendetti et al 2012 constituye evidencia de calidad moderada que apoya el uso de tocilizumab en pacientes con AIJ sistémica refractarios a terapias convencionales.

Se identificó también otro ECA de fase III de Yokota et al (27) en una población de niños con AIJ sistémica refractarios a terapias convencionales. Dado el diseño del estudio (de 3 etapas), con una etapa I introductoria y una etapa II (aleatorizada y doble ciego) que incluyó únicamente a pacientes que lograron remisión en la etapa I, este estudio corresponde a uno de mantenimiento y no de inducción de la remisión. Es decir, la evaluación de la etapa doble ciego (etapa II) corresponde al mantenimiento de la respuesta obtenida en la primera etapa, y ninguna etapa del estudio evalúa la inducción de respuesta por parte del medicamento bajo un diseño aleatorizado y doble-ciego. Dicho esto, los resultados del estudio por Yokota et al sugieren un efecto positivo y significativo de tocilizumab sobre el mantenimiento de la respuesta a dicho

medicamento en la población mencionada. Principalmente, el estudio reporta que una mayor proporción de pacientes en el grupo que continuó con tocilizumab mantuvo un ACR pediátrico 30, 50 y 70 en conjunto con concentraciones de PCR <15mg/dL hasta el final del estudio (12 semanas), en comparación con el grupo placebo (80% vs 17%, 80% vs 17%, y 75% vs 13%, respectivamente;  $p < 0.001$  para las tres comparaciones). El estudio reporta también un efecto positivo del uso de tocilizumab sobre el mantenimiento de mejoras en la VSG, y las concentraciones de hemoglobina y plaquetas. Sin embargo, es importante mencionar que el estudio cuenta con una serie de limitaciones. En cuanto al método de estudio empleado, éste tiene una etapa inicial de introducción (previa a la aleatorización) para seleccionar únicamente a aquellos individuos que responden al tratamiento con tocilizumab, los cuales entrarán a la segunda etapa del estudio (etapa doble-ciego). Este tipo de diseño disminuye la validez externa del estudio ya que los resultados serán aplicables únicamente a la población que responde al tratamiento con tocilizumab, mas no para la población con AIJ sistémica en general la cual se acerca más a la realidad de la práctica clínica. En línea con esto, los resultados del estudio podrían estar sobre-estimando el efecto de tocilizumab, al tratarse únicamente de la población respondedora específicamente a dicho tratamiento. Además, este tipo de diseño de estudio podría tener implicancias éticas ya que lo que se hace es quitarle un medicamento eficaz a un grupo de pacientes (placebo) que ha demostrado responder a la terapia. Finalmente, el estudio no reporta todos los valores  $p$  de las diferencias evaluadas, lo cual evidencia una falta de transparencia en el reporte de los resultados que crea desconfianza con respecto a la veracidad de los mismos. A pesar de las limitaciones metodológicas, este estudio de mantenimiento contiene evidencia de calidad moderada que apoya lo encontrado en el ECA de De Benedetti et al 2012 ya que sugiere que el tratamiento con tocilizumab tiene un efecto positivo y significativo sobre el manejo de la AIJ de variedad sistémica.

En resumen, utilizando las recomendaciones de la GPC de ACR, la ETS de NICE y los resultados de los ECA de De Benedetti et al y Yokota et al, es posible concluir que el tocilizumab tiene un efecto positivo y significativo sobre los parámetros clínicos y la calidad de vida en el tratamiento de pacientes con AIJ sistémica quienes han presentado una respuesta inadecuada a AINEs, corticosteroides sistémicos y posiblemente FARMES.



## VI. CONCLUSIONES

- La GPC y la ETS recomiendan el uso de tocilizumab como una alternativa de tratamiento de AIJ sistémica en niños mayores de 2 años quienes han presentado una respuesta inadecuada a AINEs, corticosteroides sistémicos y metotrexato (FARME).
- Los ECA indican una eficacia significativa y clínicamente relevante de tocilizumab en el tratamiento de AIJ sistémica en pacientes refractarios a tratamiento convencional con AINEs, corticosteroides sistémicos y posiblemente metotrexato (FARME).
- Tocilizumab presenta una mayor frecuencia de eventos adversos moderados y severos, en comparación con placebo. Sin embargo, estos son controlables.
- Tocilizumab no está recomendado para el tratamiento de pacientes mayores de 2 años con AIJ que responden al tratamiento con metotrexato o no han sido tratados con metotrexato previamente.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de tocilizumab para el manejo de los pacientes con diagnóstico de AIJ variedad sistémica refractaria a AINEs, corticosteroides y FARMES, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.



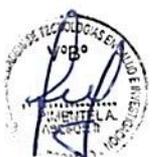
## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda complementar la decisión del presente dictamen preliminar con una evaluación fármaco-económica sobre el uso de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil con falla al tratamiento con AINEs, corticosteroides y FARMES. Asimismo, se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con tocilizumab y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Cada informa debe incorporar la siguiente información:

### Desenlaces clínicos a reportar por paciente (Según Anexo N°1)

1. Eficacia mediante clinimetría: ACR 20, 30, 50, 70 o 90, según corresponda
2. Discapacidad evaluada por CHAQ
3. Dosis de corticoides y eventos adversos asociados
4. Parámetros inflamatorios (PCR y VSG)
5. Hemogramas



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr.* 2010 Nov;53(11):931–5.
2. Hahn Y-S, Kim J-G. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr.* 2010 Nov;53(11):921–30.
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2007 Mar 3;369(9563):767–78.
4. Adams A, Lehman TJA. Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):612–6.
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390–2.
6. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):27.
7. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):481–9.
8. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):767–75.
9. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2011 Jun 18;377(9783):2138–49.
10. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):15–25.
11. Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric



Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol.* 1996 Nov;23(11):1975–80.

12. Ferrandiz M, Paz E, Salinas A. Artritis Reumatoide Juvenil en el Instituto de Salud del Niño. *Rev Peru Reumatol.* 1996;2(N°1).
13. García-García JJ, González-Pascual E, Pou-Fernández J, Singh G, Jiménez R. Development of a Spanish (Castilian) version of the Childhood Health Assessment Questionnaire. Measurement of health status in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000 Feb;18(1):95–102.
14. Goycochea-Robles MV, Garduño-Espinosa J, Vilchis-Guizar E, Ortiz-Alvarez O, Burgos-Vargas R. Validation of a Spanish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol.* 1997 Nov;24(11):2242–5.
15. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Dec;37(12):1761–9.
16. Falcone A, Cassone R, Rossi E, Pistorio A, Martini A, Ravelli A. Inter-observer agreement of the physician's global assessment of disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Feb;23(1):113–6.
17. Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Oct;23(5 Suppl 39):S109-113.
18. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997 Jul;40(7):1202–9.
19. McMahan R, Balfe LM, Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Manag Care Pharm JMCP.* 2012 Feb;18(1 Suppl B):1–16.
20. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012 Jul;64(7):1001–10.
21. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Dewitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis



screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res.* 2013 Oct;65(10):1551–63.

22. Correll CK, Binstadt BA. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res.* 2014 Jan;75(1–2):176–83.
23. Food and Drug Administration. FDA approves Actemra to treat rare form of juvenile arthritis. [Internet]. 2011. Available from: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm251572.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm251572.htm).
24. European Medicines Agency. Assessment report for RoActemra [Internet]. 2011. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000955/WC500111086.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000955/WC500111086.pdf)
25. National Institute for Health and Care Excellence. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis [Internet]. 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238/resources/tocilizumab-for-the-treatment-of-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-82600377311941>
26. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2385–95.
27. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, 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 Lond Engl.* 2008 Mar 22;371(9617):998–1006.
28. De La Torre M, Arboleya L, Pozo S, Pinto J, Velasco J. Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephrotic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. *NDT Plus.* 2011 Jun;4(3):178–80.
29. Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, Mori M, Hara Y, Miyamae T, et al. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1693–5.
30. Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, et al. Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2013 Jul;23(4):667–73.

31. Woo P, Wilkinson N, Prieur A-M, Southwood T, Leone V, Livermore P, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):R1281-1288.
32. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):818–25.
33. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):627–8.
34. Fitch K, Bernstein S, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. RAND CORP SANTA MONICA CA.; 2001.
35. National Institute for Health and Care Excellence. Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis [Internet]. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta373/resources/abatacept-adalimumab-etanercept-and-tocilizumab-for-treating-juvenile-idiopathic-arthritis-82602787560901>



### ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir tocilizumab 8 o 12 mg/kg debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Paciente con Artritis Idiopática Juvenil de variedad sistémica refractaria a tratamiento convencional con AINEs, corticosteroides y FARMES.
<b>Grupo etario</b>	2 a 17 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	9 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil variedad sistémica (según criterios de ILAR/EULAR*)</li> <li>2. Falla al tratamiento con corticoides, AINEs y FARMES (Refractariedad** y/o eventos adversos serios).</li> <li>3. Ausencia de co-morbilidades</li> </ol> <p>* Presentar documentación de historia clínica que respalde el diagnóstico.</p> <p>** Refractariedad: No se logró respuesta (ACR 30) luego de 3 meses de tratamiento</p>



<p><b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ACR 30 de la última evaluación previa al inicio de tratamiento con FARMES, y última evaluación de ACR 30 que debe estar dentro de los 30 días previos a la solicitud del medicamento.</li> <li>2. Evaluación de compromiso sistémico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportes de ecografías de partes blandas afectadas</li> <li>• Reportes de radiografías de articulaciones afectadas</li> <li>• Reportes de mediciones de temperatura de las últimas 2 semanas</li> </ul> </li> <li>3. Mediciones de PCR y VSG de los últimos 30 días.</li> <li>4. Hemograma de los últimos 30 días.</li> <li>5. Documentación de ausencia de co-morbilidades.</li> <li>6. Documentación de eventos adversos serios</li> <li>7. Reporte de farmacia de uso de corticoides y FARMES</li> <li>8. Puntaje de discapacidad evaluada por CHAQ-DI</li> </ol>
<p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eficacia evaluada mediante clinimetría: ACR 30, ACR 50, ACR 70 o ACR 90, según corresponda</li> <li>2. Puntaje de discapacidad evaluada por CHAQ-DI</li> <li>3. Reporte de farmacia de uso de corticoides</li> <li>4. Eventos adversos (hojas amarillas)</li> <li>5. Valores de parámetros inflamatorios (PCR y VSG)</li> <li>6. Resultados de Hemogramas</li> </ol>

