



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 039-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB EN COMPARACIÓN A ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR CON FALLA A AINE, CORTICOIDES, METOTREXATO Y UN ANTI-TNF

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar– Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Jessica Beltrán Puerta - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
5. Matilde Noemi Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Isabel del Rosario Castañeda Rosero – Médica Reumatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
7. Manuel Francisco Ugarte Gil – Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El doctor Manuel Ugarte Gil declara haber recibido financiamiento para viajes, alojamiento o gastos para congresos de ACR, EULAR o PANLAR, por parte de Pfizer y Abbvie. Además, declara haber recibido financiación o contratos de Pfizer en proyectos de investigación en el campo de la salud, específicamente un grant irrestricto para un estudio de cohorte en artritis reumatoide. Los otros miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de tocilizumab en comparación adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular con falla a AINES, corticoides, metotrexato y anti-TNF α . Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 039-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
AIJ	Artritis idiopática juvenil
AIJp	Artritis idiopática juvenile poliarticular
AINE	Anti-inflamatorios no esteroideos
anti-TNF α	Anti - factor de necrosis tumoral α ()
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FARME	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FR	Factor reumatoide
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
ILAR	League of Associations for Rheumatology
JADAS	Juvenile Disease Activity Score
MA	Metaanálisis
MTX	Metotrexato
MESH	Medical Subject Heading
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
QALY	Quality-adjusted life year
RS	Revisión sistemática
TNF	Factor de necrosis tumoral

CONTENIDO

<u>I.</u>	<u>RESUMEN EJECUTIVO</u>	6
<u>II.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	10
	<u>A. ANTECEDENTES</u>	10
	<u>B. ASPECTOS GENERALES</u>	11
	<u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS:</u>	13
<u>III.</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	16
	<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	16
	<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	17
	<u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	17
<u>IV.</u>	<u>RESULTADOS</u>	18
	<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	19
	<u>B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	23
	<u>i. Guías de práctica clínica</u>	23
	<u>ii. Evaluación de Tecnología Sanitaria</u>	25
	<u>iii. Estudios primarios</u>	28
<u>V.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	32
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	36
<u>VII.</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>	38
<u>VIII.</u>	<u>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA</u>	39
<u>IX.</u>	<u>ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO</u>	45

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La artritis idiopática juvenil (AIJ) agrupa a aquellas formas de artritis de etiología desconocida que ocurren en menores de 16 años y que persisten por un tiempo mayor a seis semanas. Clínicamente se caracteriza principalmente por compromiso articular (i.e. dolor, inflamación y limitación del movimiento por inflamación de la membrana sinovial afectada). Sin el manejo adecuado, la AIJp puede producir discapacidad y retardo en el crecimiento, lo cual tiene un impacto profundo en la salud y el bienestar de quienes la padecen. Por ello, el tratamiento está orientado a la remisión o a la baja actividad de la enfermedad para prevenir el daño articular, conservar la funcionalidad y mejorar de la calidad de vida. De manera que, es necesario que los pacientes con AIJp reciban tratamiento oportuno y eficaz.
- Actualmente, para el tratamiento de la AIJp, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no biológicos o convencionales como el metotrexato (MTX). Adicionalmente, para los pacientes no respondedores a FARME convencionales se aprobó el uso del FARME biológico etanercept, de tipo anti - factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α) mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 *“Eficacia y seguridad de etanercept para el tratamiento de pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, y metotrexato”*. No obstante, un 10 a 22 % de pacientes AIJp presenta falla terapéutica con etanercept debido a falta de efectividad (i.e. respuesta parcial o falta de respuesta primaria) o a intolerancia al tratamiento (i.e. suspensión del tratamiento por eventos adversos). Con ello, existe la necesidad de evaluar otras alternativas que pudiesen ser de beneficio para estos pacientes.
- Así, el IETSI recibió la solicitud de uso de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el receptor de interleuquina-6. Adicionalmente, adalimumab otro FARME biológico de tipo anti-TNF, el cual cuenta con aprobación por la Food and Drug Administration U.S (FDA) para varias condiciones inflamatorias crónicas con o sin afectación en las articulaciones, incluyendo su uso para artritis idiopática juvenil, y que se presenta como una posible alternativa de intervención a ser evaluada en comparación con tocilizumab. Adalimumab ha sido considerada por el IETSI como una alternativa viable, no solo por ser recomendada dentro de las GPC

internacionales, sino debido a la amplia experiencia de uso de este fármaco dentro de los servicios de reumatología de EsSalud.

- Por lo mencionado previamente, el objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto a eficacia y seguridad del uso de tocilizumab comparado con adalimumab, y por extensión, la comparación entre rotar a un segundo agente biológico anti-TNF α o a un biológico de diferente clase, en pacientes con AIJp activa a pesar de recibir terapia biológica con anti-TNF α (i.e. etanercept), es decir, con falla terapéutica a un primer FARME biológico anti-TNF α .
- Luego de una revisión de la evidencia disponible a setiembre del año 2018, no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que respondan directamente a la pregunta PICO de interés, es decir, estudios *head-to-head* donde se evalúe la eficacia y seguridad de tocilizumab en comparación con adalimumab en el tratamiento de pacientes con AIJp que han fallado a terapia con AINE, corticoides, FARME y terapia biológica con un anti-TNF α (etanercept). Frente a ello, fue necesario incluir evidencia que permita responder de manera indirecta a la pregunta PICO. Así se incluyó el ECA de fase III CHERISH, el ECA fase III por Lovell et al., y un estudio observacional por Horneff et al. Asimismo, se incluyeron dos guías de práctica clínica (GPC) del Ministerio de Salud de Colombia y del Colegio Americano de Reumatología (ACR), y tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por las agencias National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido y Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de Canadá.
- Las GPC identificadas difieren en sus recomendaciones. Por un lado, la GPC de Colombia del año 2014 no incluye a tocilizumab ni adalimumab como alternativas en sus recomendaciones para la población de interés del presente dictamen, es decir para pacientes con AIJp activa con falla terapéutica a etanercept. Por otra parte, en la GPC de ACR del año 2011 sí incluyó evidencia relevante sobre la población de interés y el uso de adalimumab, pero se encontró desactualizada para tocilizumab ya que este aún no se encontraba disponible en el mercado al momento de la elaboración de la GPC. Así, ésta recomienda adalimumab para la población de interés del dictamen, es decir, la rotación a un segundo anti-TNF α después de falla a un primer anti-TNF α . No obstante, cabe resaltar que dicha recomendación se sustenta en un estudio observacional, es decir, en evidencia de bajo nivel y que se dio en un escenario en el que se disponía de menos alternativas de tratamiento, y tocilizumab no se encontraba disponible.
- Se incluyeron tres ETS donde se evaluaron alternativas para la población de interés del presente dictamen. La ETS elaborada por CADTH aprobó la

ampliación de la indicación de uso de tocilizumab a pacientes con falla a uno o más FARME, y se sustentó en los resultados del ECA fase III CHERISH donde se encontró que tocilizumab era superior a placebo en la disminución de la ocurrencia de recaída de la enfermedad en pacientes con AIJp. Asimismo, dicha aprobación se sustentó en una evaluación económica de tipo costo-minimización, donde se encontró que el tratamiento con tocilizumab resultaba menos costosa que las otras alternativas (otros biológicos incluido adalimumab) para pacientes con un peso entre 34kg y 75kg. Mientras que, tocilizumab resultaba más costoso que las otras alternativas (incluido adalimumab) cuando el peso de paciente con AIJp era mayor a 75kg. Sin embargo, consideró que dada la distribución del peso en pacientes con AIJp, posiblemente el uso de tocilizumab resultaría costo ahorrativo. Cabe resaltar, que los resultados de una evaluación económica son dependientes del contexto donde se realiza, y que los resultados no son transferibles a nuestro país, por lo que, las conclusiones deben interpretarse con cautela.

- Por otro lado, en la ETS de NICE los medicamentos se evalúan dentro de sus respectivas indicaciones según etiqueta, es decir, como primera línea de tratamiento biológicos en pacientes refractarios a FARME convencionales. Si bien presentan también resultados de una evaluación económica en la que si se considera la población pertinente a este dictamen (i.e. AIJp con falla terapéutica a etanercept), ésta se encuentra sujeta a un descuento confidencial por parte de la compañía comercializadora por lo que las conclusiones no son extrapolables a nuestro contexto. La evaluación de adalimumab y tocilizumab como primera línea de tratamiento biológico lleva a una recomendación de su uso de manera indistinta, pues, según la evaluación de NICE ambos medicamentos biológicos mostraron ser significativamente mejores que placebo y como resultado de una comparación indirecta, mostraron similar efectividad en pacientes con AIJp con falla MTX. Esto responde de manera indirecta a la pregunta PICO y sugiere que no hay superioridad de un medicamento biológico sobre el otro, al menos en pacientes naïve a tratamiento biológico.
- Se incluyó también el ECA CHERISH fase III, aleatorizado, doble ciego, de retiro, que evaluó tocilizumab en pacientes con AIJp activa y con respuesta inadecuada a MTX. Este ensayo no tuvo como objetivo evaluar el uso de tocilizumab en paciente previamente tratados con agentes biológicos, tal como ocurre en nuestra población de interés y tampoco realiza una comparación con adalimumab. Sin embargo, ayuda a responder de manera indirecta la pregunta PICO De interés del presente dictamen, ya que incluye una subpoblación de pacientes previamente tratados con agentes biológicos. En dichos pacientes, se observó una respuesta de JIA-ACR70 de 48.1 % y JIA-ACR90 de 18.5 % a las 40 semanas de tratamiento en comparación con placebo. Esta respuesta

fue menor a la reportada en pacientes naïve a agentes biológicos, donde la respuesta fue de JIA-ACR70 de 67.2 % y JIA-ACR90 de 47.8 % a las 40 semanas, en comparación con placebo (no se reportan pruebas de comparación entre grupos). Adicionalmente, se incluyó un estudio observacional (Horneff et al, 2016) que no encontró diferencias en la escala de actividad de enfermedad juvenil (JADAS, su sigla del inglés *Juvenile Disease Activity Score*) entre pacientes tratados con un primer agente biológico en comparación con los tratados con un segundo agente biológico, lo que sugeriría de manera general que los pacientes previamente tratados con un biológico podrían responder de manera similar a un segundo biológico.

- Así, a la fecha la evidencia disponible que sustenta el uso de tocilizumab en población con falla terapéutica a etanercept es escasa y de bajo nivel, por lo que, no es posible establecer la superioridad en eficacia y seguridad de tocilizumab, en comparación con adalimumab, en pacientes con AIJp con falla a AINES, corticoides, metotrexato y anti-TNF α (i.e. etanercept). Ni establecer una escala preferencial entre los medicamentos biológicos evaluados, pues la evidencia disponible a la fecha no ha sido diseñada específicamente para responder a esta pregunta.
- Cabe resaltar que, en nuestro contexto los pacientes con AIJp con falla terapéutica a un primer biológico no cuentan con alternativas de tratamiento que apunten a la remisión de la enfermedad, y que, de no contar con el manejo adecuado se encuentran en riesgo de pérdida de la funcionalidad y por ende de desarrollar discapacidad permanente. Por lo que, se requiere disponer de un segundo biológico para este escenario. En ese sentido, se realizó una comparación de los costos de los dos medicamentos biológicos evaluados (tocilizumab y adalimumab). De acuerdo con la posología (dosis por kg de peso), el costo de tocilizumab es menor comparado el costo de adalimumab para pacientes con AIJp con un peso igual o menor a 50 kg. Mientras que, en pacientes con un peso mayor de 50 kg el costo de tocilizumab es mayor que el de adalimumab. De acuerdo con los especialistas de EsSalud, la distribución de peso de la población atendida muestra que la mayoría de los pacientes pesan entre 30 y 50 kg. Por lo que, en términos de costo de oportunidad, el uso de tocilizumab resultaría mejor opción que adalimumab para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con AIJp atendidos en EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de tocilizumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que ha fallado a AINE, corticoides, metotrexato y anti-TNF α (etanercept); según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen es de un año, la continuación de dicha aprobación

estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia intensiva, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo, y a un análisis fármaco-económico.

—

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de tocilizumab en comparación con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular con falla a AINE, corticoides, metotrexato y anti-TNF α (etanercept).

Así, la Dra. Roxana Villacorta Acosta del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray de la Red Asistencial La Libertad, de donde proviene la solicitud, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico tocilizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

P	Niños de 2 a 17 años de edad, con Artritis idiopática juvenil, poliarticular, refractaria a tratamiento con AINES, corticoides, metotrexate y anti-TNF α .
I	Tocilizumab 8 mg/kg
C	Placebo / Metotrexato
O	Remisión de la enfermedad: ACR 30, 50, 70, 90 Mejorar capacidad funcional: CHAQ-DI

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con los médicos reumatólogos Dra. Isabel Castañeda y Dr. Manuel Ugarte, como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada y precisada. Así, se agregó la evaluación de adalimumab como alternativa de tratamiento (i.e. comparador) en la población de interés ya que esta tecnología tiene indicaciones aprobadas en la etiqueta para AIJp, además que es una tecnología disponible en la institución y se cuenta con experiencia de uso clínico en otras patologías inflamatorias crónicas con y sin compromiso articular. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	Niños de 2 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular, refractaria a tratamiento con AINE, corticoides, metotrexato y anti-TNF α (etanercept).
I	Tocilizumab, Adalimumab
C	Mejor terapia de soporte

O	ACR 30, ACR 50, ACR 70 o ACR 90 Capacidad funcional (CHAQ-DI) Disminución de dosis de corticoides Eventos adversos
----------	---

B. ASPECTOS GENERALES

La AIJ corresponde al grupo de artritis que afecta a jóvenes menores de dieciséis años y persiste por un tiempo mayor a seis semanas (Barut 2017; Ravelli 2007). La etiología es desconocida y los mecanismos fisiopatológicos no están completamente definidos, aunque se han identificado factores genéticos, infecciosos, inmunológicos, ambientales, entre otros implicados en su desarrollo (Mason y Reed 2005). La Liga Internacional de Asociaciones de Reumatólogos (ILAR, sigla del inglés *International League of Associations for Rheumatology*) clasifica esta enfermedad en siete grupos de acuerdo con las características demográficas, características clínicas, modalidad de tratamiento y pronóstico de la enfermedad, que incluyen a la AIJ oligoarticular, AIJ poliarticular seropositiva (+), AIJ poliarticular seronegativa (-), AIJ de inicio sistémico, artritis relacionada a entesitis, y la AIJ no diferenciada. La AIJ poliarticular (AIJp) se define como la artritis que compromete cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de la enfermedad (Barut 2017; Ravelli 2007) y en el caso de la AIJp FR+ además por la presencia de FR+ en dos resultados separados por tres meses entre sí. La presencia de FR+ es relevante porque se asocia a mayor posibilidad de destrucción articular durante la evolución y a un peor pronóstico en comparación con los pacientes seronegativos. Sin el manejo adecuado, la AIJp puede producir discapacidad y retardo en el crecimiento, lo cual tiene un impacto profundo en la salud y el bienestar de quienes la padecen.

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, la frecuencia de la AIJp varía acorde a regiones geográficas. Así, una revisión sistemática que incluyó estudios de Latinoamérica, publicada el 2013, refiere que la tasa de incidencia de AIJ es de 7.8 casos por cada 100 mil personas, mientras que la tasa de incidencia de AIJ poliarticular es 1.6 por cada 100 mil personas (Thierry 2014), siendo a su vez más frecuente en el sexo femenino. La edad de inicio de la enfermedad tiene un patrón bifásico, pudiendo presentarse entre las edades de 1 a 4 y 6 a 12 años (Macaubas 2009). En Perú, no se conoce con exactitud la prevalencia de AIJ, sin embargo, un estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) describió que 343 pacientes con diagnóstico de AIJ fueron atendidos en el Servicio de Reumatología entre enero del 2009 a diciembre del 2011, donde la AIJp fue la más frecuente (59.4 %) (Sucnier y Eliana 2015). Asimismo, en EsSalud en el 2017, el número de casos de AIJ fue aproximadamente de 650 casos (según datos no publicados de la Oficina de Inteligencia Sanitaria e Información Sanitaria – EsSalud) y

de acuerdo con los especialistas de la institución la AIJp es la forma clínica más frecuente.

El desarrollo de la enfermedad suele ser indolente hasta que la ocurrencia de una infección precipita el incremento de los síntomas. La enfermedad progresa, involucrando cinco o más articulaciones dentro de los 6 meses de iniciada la enfermedad, este compromiso es simétrico, siendo las rodillas, muñecas y tobillos las articulaciones más comprometidas. En pacientes mayores de 10 años, suelen tener un rápido inicio de enfermedad y mayor compromiso de articulaciones, existiendo compromiso incluso de articulaciones de menos tamaño de manos y pies dentro de los dos y tres meses de inicio de la enfermedad (Petty 2015).

El manejo incluye terapia con medicamentos, terapia física e intervención quirúrgica a fin de controlar el dolor articular y la inflamación, reducir el daño articular, la pérdida de función y mantener o mejorar la calidad de vida. Las opciones terapéuticas actuales disponibles incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), corticoides y agentes biológicos como adalimumab, tocilizumab, etanercept, entre otros (Zhang y Peck 2011). Cuando no se consigue un control adecuado de la enfermedad con el tratamiento convencional (AINE, corticoides y FARME), se sugiere iniciar tratamiento con agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral o anti-TNF α (Beukelman et al. 2011).

Actualmente, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con AINE, corticoides y FARME convencionales (por ejemplo, metotrexato) para el tratamiento de AIJp. Adicionalmente, para los pacientes no respondedores a FARME convencionales se aprobó el uso del FARME biológico etanercept, de tipo anti-TNF α mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 "*Eficacia y seguridad de etanercept para el tratamiento de pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, y metotrexato*". Si bien, los agentes biológicos parecen ofrecer una ventaja terapéutica, se reporta que del 10 - 22 % discontinúa etanercept dentro de los primeros 12 meses de tratamiento por falta de efectividad) o por intolerancia (i.e. eventos adversos que obligan su discontinuidad) (Otten et al. 2011; Southwood et al. 2011; P. Tynjälä 2009). Por este motivo, se hace necesaria la evaluación de tecnologías disponibles que puedan ser usados ante la falla a un primer agente biológico tipo anti-TNF α (i.e. etanercept), tales como tocilizumab cuya solicitud de uso por fuera de petitorio ha sido enviada para ser evaluada en la población previamente mencionada.

Adicionalmente, adalimumab otro FARME biológico de tipo anti-TNF, el cual cuenta con aprobación por la Food and Drug Administration U.S (FDA) para varias condiciones inflamatorias crónicas con o sin afectación en las articulaciones, incluyendo su uso para artritis idiopática juvenil, se presenta como una posible alternativa de intervención a ser evaluada en comparación con tocilizumab.

Adalimumab ha sido considerada por el IETSI como una alternativa viable, no solo por ser recomendada dentro de las GPC internacionales, sino debido a la amplia experiencia de uso de este fármaco dentro de los servicios de reumatología de EsSalud.

El objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto a eficacia y seguridad del uso de tocilizumab comparado con adalimumab, y por extensión, la comparación entre rotar a un segundo agente biológico anti-TNF α o a un biológico de diferente clase, en pacientes con AIJp activa a pesar de recibir terapia biológica con anti-TNF α (i.e. etanercept), es decir, con falla terapéutica a un primer FARME biológico anti-TNF α .

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS:

Tocilizumab

Tocilizumab (Actemra®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el receptor de interleuquina-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, reduciendo la actividad pro-inflamatoria de esta citoquina compitiendo con su forma soluble como con las que se encuentran unidas a la membrana del receptor IL-6 (Sheppard 2017).

El 2013 se autorizó su uso en Estados Unidos de Norteamérica por la FDA (*Food and Drug Administration*) y en Europa por la EMA (*European Medicines Agency*) en pacientes con AIJp (factor reumatoideo positivo o negativo) de dos años o más con AIJp activa. El uso combinado con metotrexato (MTX) está indicado en aquellos pacientes con respuesta inadecuada a tratamiento previo con MTX. El uso como monoterapia está indicado en caso de intolerancia a MTX o cuando la continuación de éste es inapropiada. La respuesta clínica se suele conseguir dentro de las seis semanas de tratamiento, su continuación posterior a este tiempo debe ser evaluado por el médico tratante (EMA 2013; FDA 2013).

En Perú, tocilizumab cuenta con dos formas de presentación farmacéutica (solución inyectable y concentrado para solución para perfusión) según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (DIGEMID 2018). De acuerdo con el inserto autorizado por la DIGEMID, tocilizumab endovenoso (EV) en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX. Además, refiere que tocilizumab puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado.

La dosis recomendada de tocilizumab en mayores de 2 años con diagnóstico de AIJp es de 10 mg/kg una vez cada 4 semanas en pacientes con un peso menor de 30 kg y

de 8 mg/kg una vez cada 4 semanas en pacientes con un peso superior o igual a 30 kg. Un cambio en la dosis únicamente debe justificarse por un cambio sustancial en el peso del paciente con el tiempo (EMA 2017b).

Adalimumab

Adalimumab es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. A su vez 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 CI_{50} de 0,1 – 0,2 nM). La respuesta clínica se suele conseguir dentro de las 12 semanas de tratamiento, su continuación posterior a este tiempo debe ser evaluado por el médico tratante.

En el 2016 y 2017, la FDA y la EMA aprobaron la comercialización de la versión biosimilar de esta tecnología en EEUU y Europa respectivamente, autorizando su uso en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil (EMA 2017a; FDA 2016).

En Perú, adalimumab solo se encuentra disponible en su forma comercial bajo el nombre de Humira, comercializado por Abbvie SAS, en la presentación de solución para inyectable 40 mg/0.8 mL con registro sanitario disponible hasta el 2019 (DIGEMID 2018).

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea, siendo la dosis recomendada en pacientes de 2 a 12 años de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes de 2 a menores de 4 años) y hasta una dosis máxima de 40 mg de adalimumab (pacientes de entre 4 a 12 años) administrados en semanas alternas en inyección por vía subcutánea (EMA 2018).

Tabla 1. Comparación de Costos de FARME biológicos para el tratamiento de la AIJp

Productos Farmacéuticos	Tocilizumab 200 mg/10 ml				Adalimumab 40 mg/0.8 mL	
	Menos de 30 kg		30 kg o más		Menos de 30 kg	30 kg o más
	< 20 kg	20 a 29 kg	30 a 50 kg	51 a 75 kg	12 a 29 kg	30 a más
Posología recomendada	10 mg/kg c/ 4ss	8 mg/kg c/4 ss	8 mg/kg c/4 ss	8 mg/kg c/4 ss	20mg c/2ss	40mg c/2ss
Unidades por mes *	1	2	2	3	1	1
Precio de adquisición de una unidad	1,586.56	1,586.56	1,586.56	1,586.56	2,109.23	2,109.23
Costo del tratamiento anual por paciente	19,038.72	38,077.44	38,077.44	57,116.16	50,621.52	50,621.52
Costo anual del tratamiento de			495,006.72	742,510.08		658,079.76

13 enfermos						
*Se asume que se descarta la unidad usada parcialmente.						

La Tabla 1 muestra el costo anual de los FARME biológicos para un paciente con AIJp según las presentaciones disponibles y de acuerdo con los precios por compras realizadas previamente en EsSalud. No se han considerado los costos de la administración del medicamento, ni otros costos relacionados con la atención global del paciente y sus complicaciones. Debido a que se trata de pacientes pediátricos en crecimiento, se ha considerado un rango de peso aproximado desde los 2 años hasta los 17 años que puede ir desde menos de 20kg hasta 75kg. Luego, se calculó de la dosis por kg de peso necesario de acuerdo con la posología antes descrita para cada rango de peso y el número de unidades que se requieren por dosis de tratamiento. Adicionalmente, se consideró que el número de casos de AIJ en EsSalud para el 2017 fue de aproximadamente 650 casos (según datos no publicados de la Oficina de Inteligencia Sanitaria e Información Sanitaria – EsSalud). Según la literatura, el 25 % de los casos de AIJ corresponde al tipo poliarticular (n=163) (Inocencio Arocena 2014), de los cuales el 30 % es refractario a MTX y recibe tratamiento con etanercept (n=49). De estos, el 26 % aproximadamente requiere rotación de medicamento tras falla terapéutica a etanercept (n=13) (Otten, Prince, Anink, Ten Cate, Hoppenreijts, Armbrust, Koopman-Keemink, van Pelt, Kamphuis, y Gorter 2013).

Así de acuerdo con los cálculos realizados (Tabla 1), basados en las dosis por kg de peso, el costo de tocilizumab es menor comparado el costo de adalimumab para pacientes con AIJp con un peso igual o menor a 50kg. Además, de acuerdo a los especialistas, se espera que de la población con AIJp atendida en EsSalud la gran mayoría se encuentre entre 30 y 50kg.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de tocilizumab comparado con adalimumab en pacientes con AIJp que han fallado a AINE, corticoides, metotrexato y etanercept.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como:

- Food and Drug Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)
- Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) y evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) descritas a continuación:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- CENETEC
- IECS
- IETS

Posteriormente, se revisó la “*National Library of Medicine*” a través de PubMed, así como las bases de datos de TRIPDATABASE y de Cochrane Library empleando los términos de búsqueda mostrados en la siguiente subsección y los filtros correspondientes a GPC, MA, RS, ECA y observacionales en línea con los criterios de elegibilidad.

Finalmente, se consultaron las páginas de sociedades especializadas en reumatología sobre todo aquellas dedicadas al diagnóstico y tratamiento de artritis idiopática juvenil:

- Sociedad Peruana de Reumatología
- American College of Rheumatology (ACR)
- European League Against Rheumatism (EULAR)
- Sociedad Española de Reumatología (SER)
- Sociedad Chilena de Reumatología

B.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda amplia de información para poder responder a la pregunta PICO y teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad, se emplearon los siguientes términos MeSH¹ y de lenguaje libre, con y sin filtros específicos (tipo de estudios), en cada buscador.

- Población de interés: polyarticular juvenile idiopathic arthritis; Polyarthritis Juvenile idiopathic; Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Positive; "Arthritis, Juvenile"[Mesh].
- Intervención: "tocilizumab" [Supplementary Concept]; Roactemra; Actemra; Biologic Response Modifiers; Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; DMARDs; Biologic Response Modifiers.

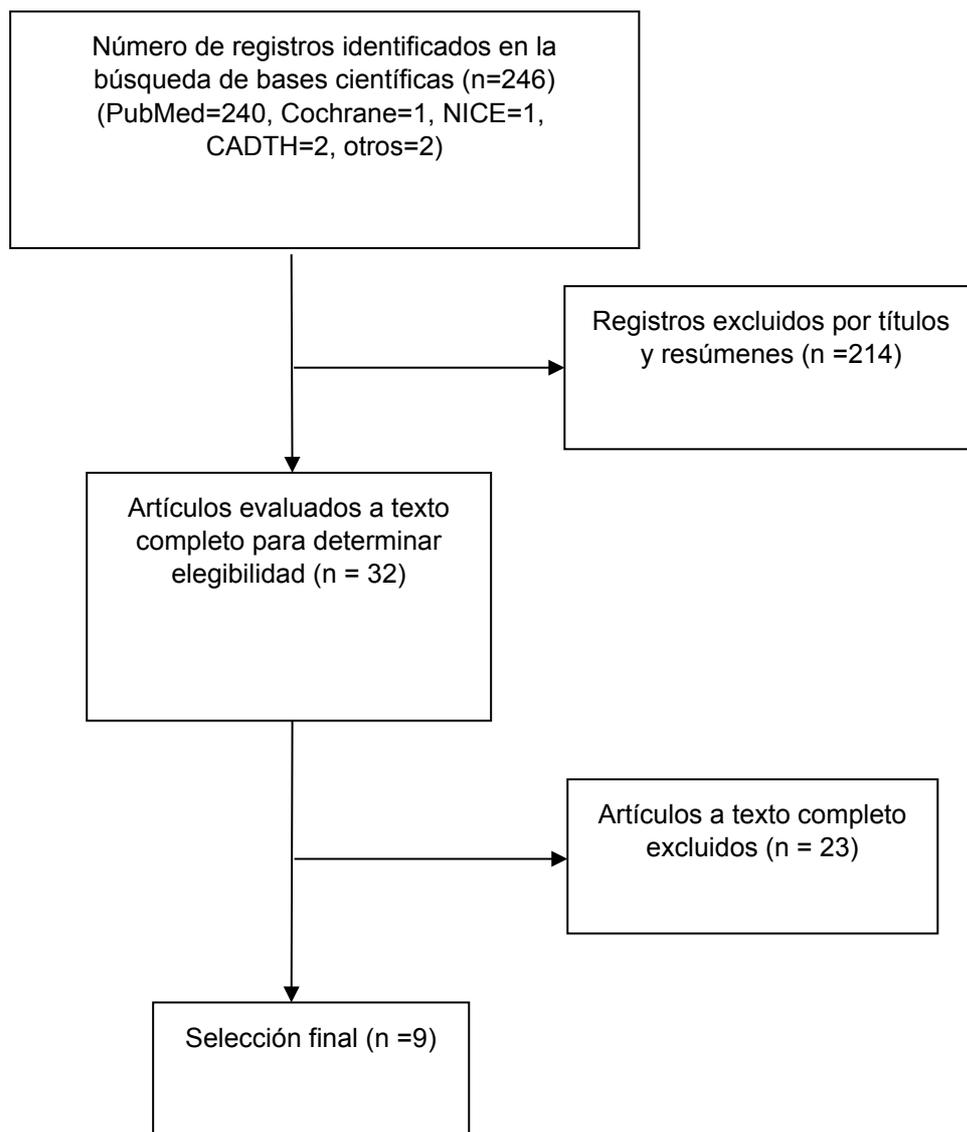
D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron los meta-análisis (MA), revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de prácticas clínicas (GPC), y de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ECA dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis que no fueron incluidos dentro de la evidencia en el marco de la pregunta PICO como una fuente bibliográfica adicional y corroboración de los ECA incluidos en el presente trabajo.

¹ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A.

B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de tocilizumab comparado con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular con falla a AINE, corticoides, metotrexato y etanercept. A continuación, se menciona la evidencia identificada en relación con la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Además, se mencionan los motivos de no inclusión de la evidencia que no fue considerada en la subsección de descripción y evaluación del presente documento.

Guía de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Ministerio de Salud y Protección Social- Colciencias. 2014 “Guía de Práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil” (Ministerio de Salud y Protección Social 2014).
- *American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features* (Beukelman et al. 2011).

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN). Tratamiento farmacológico de la artritis idiopática juvenil (INSN 2017).
Las recomendaciones de tocilizumab se basaron en el estudio de Yokota 2005 y Yokota 2008 en el que solo se incluyeron pacientes con AIJ variedad sistémica, por lo que no responde la pregunta de interés de este dictamen.
- Sociedad Chilena de Reumatología, 2014 - “Guía Clínica GES de Artritis Idiopática Juvenil 2014” (Aird A 2014).
La GPC no cumple criterios de elegibilidad (metodología no explícita).
- Consejo Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Tratamiento farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil. Evidencias y Recomendaciones. IMSS-369-10. (CENETEC 2010).
Las recomendaciones de esta GPC han sido adoptadas por el INSN y publicadas el 2017.
- Dueckers G et al. *Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis* (Dueckers et al. 2012).
La GPC no cumple criterios de elegibilidad (metodología no explícita).

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)

- CADTH Ottawa: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, 2014 - “*Tocilizumab (Actemra, Intravenous): For the Treatment of Signs and Symptoms of Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis in Patients Two Years of Age and Older Who Have Responded Inadequately to Previous Therapy With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Systemic Corticosteroids*” (CADTH, 2014) y CDEC Final Recommendation. Tocilizumab (Actemra – Hoffman-La Roche Limited). New Indication: Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (CDEC - CADTH 2014).
- Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis (NICE 2015).
- CDEC. Final Recommendation. Adalimumab (Humira – AbbVie Corporation). New Indication: Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. (CDEC - CADTH 2013).

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- García Munitis P (IECS), 2018 – “*Evaluación de tecnología sanitaria: Informe de respuesta rápida. Tocilizumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular*” (Munitis 2018).
No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.
- Adalimumab 40 mg *solution for injection in pre-filled syringe or pen, 40mg/0.8ml solution for injection vial for paediatric use* (Humira®) (SMC 2013a).
No se incluye esta ETS ya que la recomendación dada no implica su uso tras falla a un medicamento biológico (anti-TNF α), como es de interés en la pregunta PICO del presente dictamen.

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (RS y MA):

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. 2017 Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review (Davies et al. 2017).
No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.
- Shepherd J, et al., 2016 “*The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation*” (Shepherd et al. 2016).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, Pope TD, Furst DE. 2016 Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology* (Tarp et al., 2016).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Amarilyo G et al. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized withdrawal trials (Amarilyo et al. 2016).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, Feldman BM, Laxer RM. , 2013 - “The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review” (Ungar et al. 2013).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. 2013 - “Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons (Otten, Anink, et al. 2013)”.

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- McMahan R et al. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (McMahan, Balfe, y Greene 2012).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams JW Jr, Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis (Kemper et al. 2012).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review (Shenoi y Wallace 2010).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Tocilizumab

Publicaciones del Estudio CHERISH:

- *Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind, withdrawal trial* (Brunner et al. 2015).

- Opoka-Winiarska V et al., 2018 - *“Long-term, interventional, open-label extension study evaluating the safety of tocilizumab treatment in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis from Poland and Russia who completed the global, international CHERISH trial”* (Opoka-Winiarska et al. 2018).

Adalimumab

- Lovell et al., 2008 - *“Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis”* (Lovell et al. 2008).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Imagawa T et al., 2012 - *“Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis”* (Imagawa et al. 2012) 10.1007/s10165-011-0481-0.
Los criterios de exclusión descritos hacen que los resultados de este estudio no se apliquen a la población de interés de la pregunta PICO de este dictamen.
- Kingsbury et al., 2014 - *“Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years”* (Kingsbury et al. 2014).
Los criterios de exclusión descritos hacen que los resultados de este estudio no se apliquen a la población de interés de la pregunta PICO de este dictamen.

Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Horneff et al. 2016- *“Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab”* (Horneff et al. 2016).

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Kearsley-Fleet L et al., 2016 - *“Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. Rheumatology”* (Kearsley-Fleet et al. 2016) doi: 10.1093/rheumatology/kev429.
No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.
- Otten MH et al., 2013 - *“Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results*

from the Dutch National ABC Register” (Otten, Prince, Anink, Ten Cate, Hoppenreijns, Armbrust, Koopman-Keemink, van Pelt, Kamphuis, Gorter, et al. 2013). doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201060.

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Otten MH et al., 2015 - *“Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register”* (Otten et al. 2015).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Klotsche J et al., *“Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA)”* (Klotsche et al. 2016).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Tarkiainen M, et al., *“Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting”* (Tarkiainen et al. 2015).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

- Tynjälä et al., 2009 - *“Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis”* (P. Tynjälä 2009).

No responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

C. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias - 2014 “Guía de Práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil”

La GPC colombiana incluye dentro de sus preguntas PICO a la población de acuerdo a nuestro dictamen, es decir, el tratamiento de los pacientes con AIJp que han presentado falla terapéutica a manejo inicial con FARME no biológicos y al menos un biológico. Para dicha población, la GPC colombiana no recomienda ni adalimumab ni tocilizumab, sino recomienda el uso de otro biológico no disponible en EsSalud, por lo que, no se detallará.

En cuanto a tocilizumab, la GPC colombiana recomienda su uso en pacientes con AIJ sistémica con falla terapéutica a FARME (recomendación fuerte a favor; calidad de la evidencia baja). Es decir que, no se incluye el uso de tocilizumab en las

recomendaciones para la población de nuestra pregunta PICO de interés, es decir pacientes con AIJp con falla a primera línea de tratamiento biológico (etanercept).

En cuanto a adalimumab, la GPC colombiana recomienda su uso en pacientes con AIJp activa con intolerancia o respuesta inadecuada a metotrexato (recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada), es decir, que tampoco aplica a nuestra población de interés (i.e. falla terapéutica a etanercept). Las recomendaciones se sustentan en una revisión sistemática de la literatura de Kemper et al., (Kemper et al. 2011) considerada de alta calidad por el grupo elaborados de la GPC colombiana. La RS de Kemper et al., incluyó un ECA donde se evaluó la efectividad y seguridad de adalimumab en pacientes con AIJp activa, no respondedores a AINE y MTX. El grupo elaborador de la GPC consideró que la evidencia era de calidad moderada por algunas limitaciones en el diseño, imprecisión en los resultados y sesgo de publicación.

Además, la GPC colombiana consideró otros medicamentos en sus recomendaciones en base a la evidencia proveniente de la RS de Kemper et al., (Kemper et al. 2011), que incluyó estudios donde se evaluaban medicamentos biológicos no disponibles en el contexto de EsSalud y medicamentos como anakira, canakinumab e infliximab, cuyo uso se realiza fuera de etiqueta (*off-label*), por lo que, no han sido considerados en el presente dictamen.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, la GPC de Colombia no menciona a tocilizumab ni adalimumab en sus recomendaciones como alternativas para el tratamiento de la población de interés del presente dictamen, es decir para pacientes con AIJp con falla terapéutica a etanercept. La GPC de Colombia, recomienda otro biológico no disponible en EsSalud para pacientes con AIJp activa que presenten intolerancia o inadecuada respuesta a un biológico modificador de la enfermedad, aunque la calidad de la evidencia fue considerada como baja.

American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features (Beukelman et al. 2011)

En cuanto a la población de interés, la GPC de la ACR del año 2011 recomienda la rotación a un segundo biológico de tipo anti-TNF α luego de haber recibido tratamiento con un anti-TNF α por 4 meses y que a pesar de ello la enfermedad persiste con actividad moderada-alta, independientemente de los factores de pobre pronóstico (i.e. factor reumatoide positivo, etc.) (recomendación grado C ²). Esta recomendación se sustenta en un estudio observacional de Tynjälä et al., 2009. La GPC incluye otros

² Grado C equivale a estudios no controlados (series de caso), extrapolación de estudios controlados no aleatorizados o de ECA.

medicamentos adicionales para esta población, pero no son pertinentes a este dictamen por no encontrarse disponibles en nuestra institución.

Esta GPC no emitió recomendaciones respecto a tocilizumab, dado que, no se encontraba disponible en el mercado a la fecha de publicación de dicha guía. Se ha identificado que existe una actualización de la GPC del ACR, elaborada el 2013, sin embargo, esta actualización se basa en pacientes con AIJ variedad sistémica que no es la población de interés del presente documento (Ringold et al. 2014). Asimismo, se muestra que está previsto la publicación de una actualización de la GPC para este año. En la página web de dicha institución se han publicado las preguntas de investigación que se están considerando, entre las que se encuentra la misma pregunta PICO de nuestro dictamen (ACR 2017).

Con respecto a la pregunta PICO de interés, esta GPC no cuenta con información actualizada pues fue elaborada en el 2011. Es por ello, que la evidencia de tocilizumab no fue evaluada en ese tiempo. Sin embargo, ha sido incluida porque sí contempla a nuestra población de interés y al comparador. De manera que la recomendación que apoya la rotación a un segundo anti-TNF α , sustentada en evidencia de bajo nivel (i.e. estudio observacional), se dio en un escenario donde no se disponía de otras alternativas.

ii. Evaluación de Tecnología Sanitaria

CADTH Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014 - “Tocilizumab (Actemra, Intravenous): For the Treatment of Signs and Symptoms of Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis in Patients Two Years of Age and Older Who Have Responded Inadequately to Previous Therapy With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Systemic Corticosteroids” (Tocilizumab (Actemra, Intravenous): For the Treatment of Signs and Symptoms of Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis in Patients Two Years of Age and Older Who Have Responded Inadequately to Previous Therapy With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Systemic Corticosteroids 2014); y “CDEC Final Recommendation. Tocilizumab (Actemra – Hoffman-La Roche Limited). New Indication: Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis” (CDEC - CADTH 2014)

CADTH realizó la evaluación para la aprobación de una nueva indicación de tocilizumab como tratamiento para AIJp activa en pacientes de dos años a más, que han presentado respuesta inadecuada a la terapia con uno o más FARME y corticoides sistémicos.

El comité canadiense de expertos en medicamentos (CDEC, por sus siglas en inglés *Canadian Drug Expert Committee*) recomendó listar tocilizumab para el tratamiento de AIJp siempre que se cumpla lo siguiente:

- Criterio clínico: respuesta inadecuada a uno o más FARME.

- Condición: el tratamiento debe ser iniciado por un reumatólogo con experiencia en el manejo de FARME convencionales y/o biológicos en niños.

La recomendación de CADTH se sustenta en una revisión sistemática, una evaluación económica, y en información de preferencias de un grupo de pacientes. La revisión sistemática incluyó los resultados del ECA CHERISH (Brunner et al. 2015), donde se encontró que tocilizumab era superior a placebo en la disminución de la ocurrencia de recaída de la enfermedad en pacientes con AIJp. El reporte canadiense resaltó limitaciones del estudio CHERISH, como que fue de corta duración y con un tamaño de muestra pequeño comparado con los otros estudios realizados en población adulta, con limitada información de la seguridad a largo plazo de tocilizumab en niños con AIJp. El estudio CHERISH se discute en la sección de estudios primarios.

La evaluación económica consistió en un análisis de costo-minimización donde se comparó tocilizumab versus otros biológicos incluido adalimumab. La perspectiva de la evaluación económica fue del financiador público (i.e. Plan Público de Medicamentos) y consideró los costos anuales por paciente durante el primer año y el promedio de costos de los tres años subsecuentes. Solo se incluyeron costos del medicamento y de la administración del medicamento. El análisis realizado por el grupo elaborador consideró que el resultado varía de acuerdo con el peso de los pacientes debido a que la dosis de tocilizumab también varía. En ese sentido, con los precios de \$179.20 (80 mg/vial), \$448 (200 mg/vial) y \$896 (400 mg/vial) el tratamiento con tocilizumab resultaba menos costoso que las otras alternativas (otros biológicos incluido adalimumab) para pacientes con un peso entre 34kg y 75kg. Sin embargo, tocilizumab resultó más costoso que las otras alternativas (incluido adalimumab) cuando el peso de paciente con AIJp era mayor a 75kg. Además, consideró que dada la distribución del peso en pacientes con AIJp, posiblemente el uso de tocilizumab resultaría costo ahorrativo.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, la ETS de CADTH amplía la indicación de uso de tocilizumab para pacientes con falla terapéutica a uno o más FARME, basados en una buena respuesta de acuerdo con los resultados del estudio CHERISH y en un costo menor en pacientes menores de 75kg, con lo que consideraron podría llegar a ser costo ahorrativo. Sin embargo, los resultados de la evaluación económica deben tomarse con cautela pues corresponden a un contexto distinto al nuestro. Con respecto a la población, la ETS refiere que es para pacientes que han fallado a uno o más FARME, pero no especifica si esto incluye a medicamentos biológicos, por lo que responde de manera indirecta a nuestra pregunta PICO.

Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis (NICE 2015)

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda el uso de tocilizumab y adalimumab dentro de las indicaciones aprobadas en sus respectivas

etiquetas para el tratamiento de AIJ poliarticular que incluye AIJ de inicio poliarticular, AIJ de curso poliarticular y AIJ oligoarticular. Así, NICE recomienda adalimumab en pacientes de dos años o mayores cuya enfermedad ha tenido una respuesta inadecuada a uno o más FARME. En el caso de tocilizumab, NICE recomienda su uso en pacientes de dos años o más cuya enfermedad ha tenido una respuesta inadecuada a terapia previa con MTX. Adicionalmente, la recomendación de tocilizumab se dará solo si las compañías farmacéuticas lo proveen con un acuerdo de descuento en el esquema de tratamiento del paciente.

La evidencia que sustenta la eficacia clínica de los medicamentos biológicos evaluados se obtuvo como resultado de una revisión sistemática donde se incluyeron los ECA pivotaes de tocilizumab (ECA CHERISH) y adalimumab (Lovell et al. 2008). Cabe resaltar, que las poblaciones de los ECA mencionados difieren en que, el ECA CHERISH un tercio de los pacientes habían recibido tratamiento previo con biológicos, mientras que el estudio de adalimumab nadie había sido previamente tratado con biológicos. En ambos estudios los biológicos mostraron menor frecuencia de recaídas en comparación con placebo ($p < 0.05$). Adicionalmente, tocilizumab mostró una mejoría del dolor que fue estadísticamente significativa en comparación con placebo.

En cuanto a la seguridad, en el ECA de adalimumab, los eventos adversos (EA) más frecuentes fueron reacciones en el sitio de inyección (73 eventos en 4.0 paciente-año versus 57 eventos en 3.8 paciente-año). Mientras que el EA más frecuente de tocilizumab fue nasofaringitis (17 % en el brazo de tocilizumab en comparación con el 11 % en el brazo de placebo).

El grupo elaborador de la ETS de NICE realizó una comparación indirecta de los medicamentos biológicos usando los resultados de los ECA antes mencionados. Dicha comparación no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en recaídas y tasa de respuesta medidas en ACR. Sin embargo, el análisis indirecto tiene algunas limitaciones que incluyen el tamaño de muestra pequeño y la heterogeneidad de los ECA. Además, los resultados en los grupos placebo difieren entre los ECA.

Uno de los modelos económicos de Markov diseñados por el grupo elaborador de NICE, fue el “modelo del segundo biológico”, que buscó determinar el costo y beneficios de un segundo biológico (incluidos tocilizumab y adalimumab) más MTX en personas que habían recibido un anti-TNF α (i.e. etanercept). Sin embargo, como el costo de tocilizumab está sujeto a un descuento confidencial, se presentan los resultados del ICEN en un rango de £30,000 to £40,000 por años de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés) ganado comparado con £35,284 por QALY ganado en el caso de adalimumab. Lo que limita la extrapolación de los resultados a nuestro contexto.

Adicionalmente, NICE reporta un modelo de Markov realizado por Roche donde se compara la costo-efectividad de tocilizumab versus la de adalimumab. El modelo, con algunos ajustes realizados por NICE, mostró que adalimumab se asoció a 10.10 QALY

y a un costo total de £95,761 comparado con 10.05 QALY y un costo total de £83,593 en el caso de tocilizumab. No obstante, estos resultados no son transferibles a nuestro contexto y son solo referenciales.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, los medicamentos biológicos se evalúan dentro de sus respectivas indicaciones según etiqueta, por lo que no se evalúa tocilizumab en la población pertinente a este dictamen (i.e. falla terapéutica a etanercept), además es condicional a un descuento confidencial, por lo que la recomendación no es extrapolable a nuestro contexto. En cuanto a adalimumab, este podría usarse luego de falla a tratamiento con uno o más FARME convencionales. Ambos medicamentos biológicos mostraron ser significativamente mejores que placebo y como resultado de una comparación indirecta, mostraron similar efectividad. Por lo que, NICE considera que se pueden usar de manera indistinta, que se debe considerar las preferencias del paciente (por ejemplo, por la frecuencia de administración). Cabe resaltar, que a pesar de ello y de haber realizado una evaluación económica donde considera el escenario donde se requiere un segundo biológico, realiza la recomendación final de acuerdo con las indicaciones de uso de las respectivas etiquetas.

CDEC Final Recommendation. Adalimumab (Humira – AbbVie Corporation). New Indication: Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. (CDEC - CADTH 2013)

El comité canadiense de expertos en medicamentos (CDEC, su sigla del inglés *Canadian Drug Expert Committee*) recomienda que Adalimumab sea listada en el tratamiento de AIJp si se cumple los siguientes criterios:

- Criterio clínico: respuesta inadecuada a uno o más FARME.
- Condición: el tratamiento debe ser iniciado por un reumatólogo con experiencia en el manejo de FARME y/o medicamentos biológicos en niños.

En este documento no evalúa la línea de tratamiento de interés de la pregunta PICO de la presente revisión. Sin embargo, es importante resaltar que ellos consideran similar eficacia entre adalimumab, abatacept y etanercept como primera línea de tratamiento biológico, mientras que no hay comparación realizada con tocilizumab.

iii. Estudios primarios

Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind, withdrawal trial. (Brunner et al. 2015)

Este estudio ejecutado por miembros de la Organización internacional de ensayos de reumatología pediátrica (PRINTO, por su sigla del inglés *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) y por el Grupo de estudio colaborador de

Reumatología Pediátrica (PRCSG, su siglas del inglés *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*), buscó evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab como tratamiento de AIJp activa por al menos 6 meses y respuesta inadecuada al uso de MTX, a través de un ECA fase III, aleatorizado, doble ciego, de retiro o suspensión, de tres fases.

La primera fase del estudio fue de 16 semanas, de etiqueta abierta, que corresponde a un período preliminar de tratamiento donde todos los pacientes reciben tocilizumab cada 4 semanas, en dosis de 8 mg/kg o 10 mg/kg para pacientes de 30kg a más o de menos de 30kg respectivamente. Luego los pacientes que alcanzaron al menos respuesta JIA-ACR30 entraron a la segunda fase doble ciego, de retiro. Mientras que los pacientes que no alcanzaron ACR30 fueron retirados del estudio. En la segunda fase fueron aleatorizados 1:1 a recibir placebo o a continuar con tocilizumab, estratificados por uso de MTX y corticoides. El seguimiento se realizó hasta la semana 40, o hasta la aparición de un brote de la enfermedad. Luego en la tercera fase, de etiqueta abierta los pacientes continuaron tocilizumab por 64 semanas.

Los pacientes seleccionados para este estudio tenían diagnóstico de AIJp FR+, FR- o AIJ oligoarticular, con una enfermedad de al menos seis meses y respuesta inadecuada o intolerancia a MTX. Durante el estudio fueron permitidas dosis estables de AINE y bajas dosis de corticoides (no más a 0.2 mg/kg/día de prednisona, dosis máxima por día 10 mg) y MTX (10-20 mg/m²). Entre las características basales se resalta un promedio de edad 11 años (DE 4.01), 144/188 pacientes del sexo femenino (77 %), un promedio de tiempo de enfermedad 4.2 años (DE 3.67), y 61 pacientes que usaron uno o más agentes biológicos (32 %, 56 pacientes recibieron algún anti-TNF α , 11 pacientes recibieron otro medicamento biológico).

En la semana 40, se reportó mayor cantidad de brote de enfermedad en el grupo placebo 39/81 (48.1 %) comparado con quienes continuaron con tocilizumab 21/82 (25.6 %) siendo la diferencia ajustada de tasa de brote: -0.21; IC95 %: -0.35 a -0.08; p=0.0024.

Además, se reporta que hubo mayor proporción de pacientes que lograron ACR70/90 en el grupo tocilizumab respecto a placebo al diferenciar por uso previo de MTX, corticoide y agente biológico. En los pacientes con uso previo de medicamentos biológicos se observó una respuesta de JIA-ACR70 de 48.1 % y JIA-ACR90 de 18.5 %. mientras que en pacientes naïve a agentes biológicos se observó un JIA-ACR70 de 67.2% y JIA-ACR90 de 47.8% a las 40 semanas. Sin embargo, cabe resaltar que, aunque las proporciones hayan sido mayores, no se realizó una prueba estadística que permita concluir que estas diferencias eran estadísticamente significativas o no. Además, no hay diferenciación acorde al tratamiento que se usó, es decir anti-TNF α versus otros.

El estudio menciona que no hubo diferencia entre los pacientes con AIJ FR- o FR+, sin embargo, no hay datos reportados.

Respecto a seguridad, un total de 159/188 (84.6 %) reportaron algún EA, un total de 16 eventos (8.5 %) fueron considerados severos, 7 de estos llevaron a abandonar el estudio. Los EA severos más comunes fueron neumonía 4/16 (2.1 %), seguido de bronquitis 2/16 (1.1 %) así como celulitis 2/16 (1.1 %).

El ECA CHERISH responde de manera indirecta a la pregunta PICO de interés del dictamen, porque nuestra población de interés (i.e. AIJp con falla a etanercept) representa un subgrupo de pacientes del ECA (aproximadamente 30 %).

Lovell et al., 2008 - “*Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis*” (Lovell et al. 2008)

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de adalimumab en niños con AIJp a través de un estudio aleatorizado, doble ciego, estratificado, controlado con placebo en el que se incluyeron 171 niños entre cuatro y 17 años con diagnóstico de AIJp.

Los resultados mostraron que el brote de enfermedad se presentó de manera significativamente menor en aquellos que recibieron adalimumab 13/30 (43 %) respecto a quienes recibieron placebo 20/28 (71 %), $p=0.03$.

Se reportó que el EA más frecuente fue la lesión producida en la zona de inyección y contusión en dicha zona, no reportando diferencias significativas entre adalimumab o placebo, así como en quienes usaron o no MTX.

Este ECA responde de manera indirecta a la pregunta PICO, pues se realizó en pacientes con falla a MTX, es decir, en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con medicamentos biológicos.

Horneff et al., 2016 - “*Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab*” (Horneff et al. 2016)

El objetivo de este estudio observacional fue evaluar la tasa de respuesta, de remisión y adherencia en pacientes con AIJp tratados con adalimumab, etanercept y tocilizumab, como primera o segunda línea de tratamiento biológico. Para ello evaluaron 3547 pacientes del registro alemán BIKER entre 2011 y 2015 con diagnóstico de AIJp FR+, FR- y oligoarticular; otras clasificaciones fueron excluidas.

La evaluación de la eficacia se realizó a través del puntaje de la actividad de la enfermedad juvenil (JADAS) y la mejora de los criterios del Colegio Americano de Reumatología Pediátrica (PedACR, su sigla del inglés *Pediatric American College of Rheumatology Criteria*). Del total de pacientes analizados, 236 pacientes fueron tratados con adalimumab, 419 con etanercept y 74 con tocilizumab. El 95.5 % de los pacientes tratados con etanercept, lo recibieron como biológico de primera línea.

Se evaluó a pacientes expuestos a un primer agente biológico comparándolo con quienes cambiaron a un segundo agente, no identificándose diferencia significativa entre ambos grupos al evaluar el promedio de JADAS. El promedio de JADAS en pacientes expuestos a un medicamento biológico fue de 14.8 ± 7.3 que no fue estadísticamente diferente del promedio de pacientes sin antecedente de uso de medicamento biológico que fue 16.5 ± 7.2 ($p=NS$). No se reporta resultados de evaluación CHAD-QI.

Se decidió incluir este estudio debido a la poca evidencia que existe de uso de un segundo biológico. Con respecto a la pregunta PICO de interés, lo reportado en este estudio observacional sugeriría de manera muy general que los pacientes que requieren rotación a un segundo biológico tendrían similar respuesta que los pacientes tratados con un primer biológico. Sin embargo, esta información debe interpretarse con cautela por las limitaciones del diseño del estudio y porque los análisis reportados no hacen diferenciación entre los tipos de droga (i.e. anti-TNF, IL-6) usados como primera y segunda línea de tratamiento.

V.

VI. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria recoge la evidencia disponible con relación a la eficacia y seguridad del uso de tocilizumab en comparación con adalimumab para el tratamiento de AIJp con falla terapéutica a un FARME biológico anti-TNF α (etanercept). Así, se identificaron dos GPC, dos ETS, y un ECA. Los desenlaces clínicos evaluados fueron ACR30, ACR50, ACR70, ACR90, capacidad funcional y disminución de dosis de corticoides, además de desenlaces de seguridad como eventos adversos asociados.

La GPC de Colombia del año 2014 no incluyen tocilizumab ni adalimumab en sus recomendaciones para la población de interés del presente dictamen, es decir para pacientes AIJp activa con falla terapéutica a un FARME biológico. La GPC del Colegio Americano de Reumatología (ACR) del año 2011, no evaluó tocilizumab porque aún no se encontraba disponible en el mercado, en cambio, ante ese contexto donde se disponían de menos alternativas, sugiere la rotación a un segundo anti-TNF α (siendo adalimumab una posible alternativa) en aquellos pacientes que han recibido anti-TNF α por cuatro meses y persisten con enfermedad de moderada o alta actividad. Esta recomendación se sustenta en evidencia de bajo nivel (i.e. en un estudio observacional). Durante la búsqueda se identificaron otras GPC donde sí se recomienda el uso de tocilizumab para la población de interés; sin embargo, éstas no pudieron ser incluidas en el presente dictamen porque no cuentan con una metodología explícita o se basan en opinión de experto y no en la mejor evidencia disponible.

En cuanto a la ETS realizada por CADTH para ampliar la indicación de tocilizumab a pacientes con falla a uno o más FARME, ésta sustenta la aprobación de uso de tocilizumab en los resultados del ECA CHERISH y de una evaluación económica de tipo costo minimización, donde tocilizumab es la alternativa menos costosa en el contexto canadiense. En la ETS de NICE los medicamentos se evalúan dentro de sus respectivas indicaciones según etiqueta, por lo que no se recomienda tocilizumab en la población pertinente a este dictamen (i.e. falla terapéutica a etanercept). En la evaluación económica realizada por NICE se plantea el escenario de la necesidad de rotar a un segundo medicamento biológico (población de interés del presente dictamen), sin embargo, los resultados no son extrapolables a nuestro contexto principalmente porque los costos están sujetos a un descuento confidencial. En cuanto a adalimumab, NICE recomienda que este pudiera usarse luego de falla a tratamiento con uno o más FARME. Según la evaluación de NICE ambos medicamentos biológicos mostraron ser significativamente mejores que placebo y como resultado de una comparación indirecta, mostraron similar efectividad. Por lo que, NICE considera que se pueden usar de manera indistinta, y que se debe considerar las preferencias del paciente (por ejemplo, por la frecuencia de administración).

El ECA CHERISH fase III, aleatorizado, doble ciego, de retiro, evaluó tocilizumab en pacientes con AIJp activa y con respuesta inadecuada a MTX. Se incluyó como evidencia indirecta porque la población de estudio contó un subgrupo de pacientes previamente tratados con agentes biológicos, en los que se observó una respuesta de JIA-ACR70 de 48.1 % y JIA-ACR90 de 18.5 %. Esta respuesta es menor a la reportada en pacientes naïve a agentes biológicos (JIA-ACR70 de 67.2 % y JIA-ACR90 de 47.8 % a las 40 semanas), lo cual es esperable según reportes previos. Cabe resaltar que, estos resultados solo son referenciales pues provienen de un análisis de subgrupo, es decir, tienen un nivel de evidencia bajo (i.e. observacional). Sin embargo, al consultar con los médicos especialistas de la institución, ellos manifestaron que dichas tasas de respuesta son aceptables en la práctica clínica, especialmente en el contexto de ausencia de otras opciones terapéuticas que tengan efecto sobre la actividad de la enfermedad, y teniendo en cuenta, además, que si no se les ofrece tratamiento la AIJp resultaría en discapacidad permanente. El ECA CHERISH presenta limitaciones importantes por el propio diseño (i.e. de retiro o de suspensión), pues, al ser un estudio donde solo los pacientes que alcanzan ACR30 pasan a la fase doble ciego, las tasas de respuesta reportadas podrían estar sobreestimadas. Sin embargo, este tipo de diseño es el estándar usado en población con esta enfermedad por razones éticas. Además, el ECA CHERISH tuvo una duración de 24 semanas, por lo que, existe incertidumbre de los beneficios y riesgos del uso de tocilizumab a largo plazo.

Adicionalmente, el estudio observacional incluido de Horneff et al., no encontró diferencias en la escala de actividad de enfermedad juvenil (JADAS, su sigla del inglés *Juvenile Disease Activity Score*) entre pacientes tratados con un primer agente biológico en comparación con los tratados con un segundo agente biológico, lo que sugeriría de manera general que los pacientes previamente tratados con un biológico podrían responder de manera similar a un segundo biológico. Sin embargo, este estudio posee un tamaño de muestra bastante pequeño de pacientes con AIJp y una baja calidad metodológica.

De acuerdo con sus respectivas etiquetas, adalimumab y tocilizumab se encuentran indicadas para pacientes con AIJp que han fallado o son intolerantes a MTX, pues los ECA pivotaes se realizaron en dicha población. A pesar de ello, en la práctica clínica, los medicamentos biológicos evaluados en el presente dictamen (adalimumab y tocilizumab), son usados luego de fallar a etanercept, es decir, representan alternativas de rotación a un segundo biológico. Esta práctica se recomienda en algunas GPC, ha sido validada por distintas agencias de ETS y ha sido reportada en estudios observacionales, pero no se basa en ECA especialmente diseñados específicamente para pacientes con AIJp que hayan fallado a etanercept. En el ECA CHERISH donde se evaluó el uso de tocilizumab en AIJp, un tercio de la población de estudio había recibido biológicos previamente, en ellos se observó una respuesta ACR70 fue de 48.1 %. Dichos resultados corresponden a evidencia de baja calidad,

pues se encuentra sujeta a sesgo al provenir de un análisis de subgrupo y por el propio diseño del estudio (i.e. de retiro).

Ante lo descrito, el contexto actual es que no existe evidencia que respalde la superioridad de una frente a otra de las tecnologías propuestas en la población de interés, o que permita determinar la eficacia relativa entre ellas. NICE, realizó un análisis de comparaciones indirectas en pacientes con AIJp con falla a MTX donde encontró que todos tienen similar eficacia, por lo que, los medicamentos biológicos evaluados pueden ser usados indistintamente. Ello se condice con otros metaanálisis publicados que indicarían que no hay diferencia entre tocilizumab y adalimumab al evaluar desenlaces de eficacia y seguridad en pacientes con AIJp con falla a AINE, corticoides y MTX, es decir como medicamento biológico de primera línea (Amarilyo et al. 2016). Por otro lado, los perfiles de seguridad son buenos en ambos casos. Cabe resaltar que, estos resultados responden de manera indirecta a nuestra pregunta PICO, porque no han sido evaluados específicamente en pacientes con AIJp y con falla terapéutica a etanercept.

Lo que nos lleva a considerar otros factores como los costos de ambos tratamientos. Así, realizamos un análisis comparativo de costos de los medicamentos biológicos (que no incluyeron los costos de administración del medicamento ni de atenciones médicas para la AIJp o sus complicaciones), donde se evidenció que tocilizumab resulta menos costoso que adalimumab en pacientes con un peso menor a 50kg y más costoso que adalimumab en pacientes con un peso mayor a 50kg. De acuerdo a los especialistas, se espera que de la población con AIJp atendida en EsSalud la gran mayoría se encuentre entre 30 y 50kg, por lo que tocilizumab sería la alternativa más costo ahorrativa.

En resumen, de acuerdo con sus respectivas etiquetas, ambos, adalimumab y tocilizumab se encuentran indicados para pacientes con AIJp que han fallado o son intolerantes a MTX, pues los ECA pivotaes se realizaron en dicha población. Aunque, en el ECA CHERISH donde se evaluó tocilizumab, un tercio de la población de estudio había recibido biológicos previamente. Además, en la práctica clínica diaria, los FARME biológicos evaluados en el presente dictamen (adalimumab y tocilizumab), son usados luego de fallar a etanercept, es decir, representan alternativas para rotación a un segundo biológico. Esta práctica se recomienda en algunas GPC, ha sido validada por distintas agencias de ETS y ha sido reportada en estudios observacionales, pero no se basa en ECA especialmente diseñados para pacientes con AIJp que hayan fallado a etanercept. Asimismo, tras la búsqueda de la literatura no se logró identificar un ECA donde se compare de manera directa tocilizumab versus adalimumab, es decir, evidencia que nos oriente sobre la mejor alternativa de elección para pacientes AIJp que hayan fallado a etanercept. En ese sentido, NICE, realizó un análisis de comparaciones indirectas en pacientes con AIJp con falla a MTX donde encontró que todos tienen similar eficacia por lo que, los biológicos evaluados pueden ser usados indistintamente. Asimismo, los perfiles de seguridad son buenos en ambos casos.

Por todo ello, la evidencia, aunque de bajo nivel, sugeriría que ambas alternativas tendrían similar eficacia y seguridad para la nuestra población de interés. Lo que nos lleva a considerar otros factores para la elección de tratamiento, como los costos. Así, realizamos un análisis comparativo de costos de los medicamentos biológicos (que no incluyeron los costos de administración del medicamento ni de atenciones médicas para la AIJp o sus complicaciones), donde se evidenció que tocilizumab resulta menos costoso que adalimumab en pacientes con un peso menor a 50kgs (que, de acuerdo con los especialistas, son la mayoría). Finalmente, se tomó en cuenta que los pacientes pediátricos con AIJp con falla terapéutica a etanercept carecen de alternativas de tratamiento que apunten a la remisión de la enfermedad y por ende a la prevención de la discapacidad.

VII.

VIII. CONCLUSIONES

- La artritis idiopática juvenil (AIJ), es la enfermedad reumatológica crónica más común en jóvenes. Su diagnóstico se da en menores de dieciséis años cuando la condición persiste por un tiempo mayor a seis semanas. La AIJ poliarticular (AIJp) se define como la artritis que compromete cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de la enfermedad. Una revisión sistemática que incluyó estudios de Latinoamérica reporta que la tasa de incidencia de AIJ es de 7.8 casos por cada 100 mil personas, mientras que la tasa de incidencia de AIJp es 1.6 por cada 100 mil personas.
- Actualmente el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con AINE, glucocorticoides y metotrexato, y adicionalmente se ha aprobado el uso fuera del petitorio de etanercept (biológico de tipo anti-TNF α) mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, para pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con metotrexato. Si bien, los agentes biológicos parecen ofrecer una ventaja terapéutica, se reporta que 10-22 % pacientes que durante su uso son considerados no respondedores, o presentan eventos adversos que obligan su discontinuidad, haciendo necesario la evaluación de tecnologías disponibles que puedan ser usados ante la falla a un primer agente biológico tipo anti-TNF α (i.e. etanercept).
- El objetivo del presente dictamen es la evaluación de la mejor evidencia disponible respecto a eficacia y seguridad del uso de adalimumab (un segundo agente biológico anti-TNF α) comparado con rotar a tocilizumab (un biológico de diferente clase), en pacientes con AIJp a pesar de recibir terapia biológica con anti-TNF α (i.e. etanercept), es decir, con falla terapéutica a un FARME biológico.
- No hay evidencia científica que compare directamente tocilizumab y adalimumab, ni que pueda determinar la eficacia y seguridad de estas tecnologías en pacientes con AIJp que han fallado a un medicamento biológico anti-TNF α . Sin embargo, existe evidencia indirecta que sugeriría que la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos es similar, por lo que, podrían usarse de manera indistinta para la población de interés.
- Un análisis comparativo de costos sugeriría que para pacientes menores de 50kg la opción menos costosa sería tocilizumab. Al respecto los especialistas de la institución refieren que la mayoría de los pacientes se encuentran entre 30 y 50kg de peso. Por lo que, en términos de costo de oportunidad, tocilizumab sería la mejor opción.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de tocilizumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que ha fallado a AINE, corticoides, metotrexato y anti-TNF α (etanercept). La vigencia del presente dictamen es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia intensiva, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo, y a un análisis fármaco-económico.

IX.

X. RECOMENDACIONES

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 informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Eficacia evaluada mediante clinimetría: ACR30, ACR50, ACR70 o ACR90
- PCR o VSG, Hgma (plaquetas y neutrófilos antes de la segunda perfusión, luego según protocolos del servicio).
- Enzimas hepáticas (antes de la segunda perfusión, luego según protocolos del servicio).
- Perfil lipídico
- Evaluación de síntomas neurológicos
- Reporte de eventos adversos
- CHAQ-DI
- Talla y peso

XI. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

ACR. 2017. «American College of Rheumatology. Juvenile Idiopathic Arthritis. Project Plan». <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/JIA-Guideline-Project-Plan.pdf>.

Aird A. 2014. «Guía Clínica GES de Artritis Idiopática Juvenil 2014. Sociedad Chilena de Reumatología». www.sochire.cl/ficha.php?id=213.

Amarilyo, Gil, Jennifer MP Woo, Robin Christensen, y Daniel E. Furst. 2016. «Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials». En *Seminars in arthritis and rheumatism*, 46:312-18. Elsevier.

Barut, Kenan. 2017. Review of *Juvenile Idiopathic Arthritis*, por Amra Adrovic, Sezgin Şahin, y Özgür Kasapçopur. *Balkan medical journal* 34 (2): 90.

Beukelman, Timothy, Nivedita M. Patkar, Kenneth G. Saag, Sue Tolleson-Rinehart, Randy Q. Cron, Esi Morgan DeWitt, Norman T. Ilowite, Yukiko Kimura, Ronald M. Laxer, y Daniel J. Lovell. 2011. «2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features». *Arthritis care & research* 63 (4): 465-82.

Brunner, Hermine I, Nicolino Ruperto, Zbigniew Zuber, Caroline Keane, Olivier Harari, Andrew Kenwright, Peng Lu, et al. 2015. «Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial». *Annals of the Rheumatic Diseases* 74 (6): 1110. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205351>.

CDEC - CADTH. 2013. «CDEC Final Recommendation. Adalimumab (Humira - Abbvie corporation). New Indication: Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis». https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira-JIA_July-22-13_e.pdf.

CDEC - CADTH. 2014. «CDEC Final recommendation. Tocilizumab (Actemra - Hoffmann-La Roche Limited). New Indication: polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis». https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Actemra_Mar_24_14_e.pdf.

CENETEC, Catálogo. 2010. «Guía de Práctica Clínica, Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil». http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/369_GPC_Tratamiento_ARTITIS_IDIOPATICA_JUVENIL/GER_TX_ARTRITIS_IDIOPATICA_JUVENIL.pdf.

Davies, Rebecca, Danielle Gaynor, Kimme L. Hyrich, y Clare E. Pain. 2017. «Efficacy of Biologic Therapy across Individual Juvenile Idiopathic Arthritis Subtypes: A Systematic Review». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 46 (5): 584-93. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.10.008>.

DIGEMID. 2018. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». abril de 2018. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>.

Dueckers, Gregor, Nihal Guellac, Martin Arbogast, Guenther Dannecker, Ivan Foeldvari, Michael Frosch, Gerd Ganser, et al. 2012. «Evidence and Consensus Based GKJR Guidelines for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis». *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)* 142 (2): 176-93. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.10.003>.

EMA. 2013. «European Medicines Agency. Summary of opinion1 (post authorisation). RoActemra (tocilizumab)». http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000955/WC500142480.pdf.

EMA. 2017a. «European Medicines Agency - Find medicine - Amgevita». marzo de 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004212/human_med_002081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

EMA. 2017b. «Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto: RoActemra (Tocilizumab)». http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf.

EMA. 2018. «Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto: Humira (Adalimumab)». http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004212/WC500225278.pdf.

FDA. 2013. «U.S Food and Drugs Administration Approves Actemra for Children with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis». Drugs.Com. abril de 2013. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-actemra-children-polyarticular-juvenile-idiopathic-arthritis-3771.html>.

FDA. 2016. «U.S Food and Drug. Drug Approval Package: Amjevita (adalimumab-atto)». septiembre de 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761024_toc.cfm.

Horneff, Gerd, Ariane Klein, Jens Klotsche, Kirsten Minden, Hans-Iko Huppertz, Frank Weller-Heinemann, Jasmin Kuemmerle-Deschner, Johannes-Peter Haas, y Anton Hospach. 2016. «Comparison of Treatment Response, Remission Rate and Drug Adherence in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Etanercept, Adalimumab or Tocilizumab». *Arthritis Research & Therapy* 18 (1): 272. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1170-3>.

Imagawa, Tomoyuki, Shumpei Yokota, Masaaki Mori, Takako Miyamae, Syuji Takei, Hiroyuki Imanaka, Yasuhito Nerome, et al. 2012. «Safety and Efficacy of Tocilizumab, an Anti-IL-6-Receptor Monoclonal Antibody, in Patients with Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis». *Modern Rheumatology* 22 (1): 109-15. <https://doi.org/10.1007/s10165-011-0481-0>.

Inocencio Arocena, J. 2014. *Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. Protoc diagn ter pediatr [online]. 2014.[acceso 17 abril 2015]. 1: 1-8.* http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01_criterios_clasificacion_aij.pdf.

INSN. 2017. «Guía de Práctica Clínica. Tratamiento farmacológico de la artritis idiopática juvenil. Instituto Nacional de Salud del Niño». <http://www.insn.gob.pe/sites/default/files/transparencia/disposiciones-emitidas/R.D.Nº281-2017-INSN-DG.pdf>.

Kearsley-Fleet, Lianne, Rebecca Davies, Eileen Baildam, Michael W. Beresford, Helen E. Foster, Taunton R. Southwood, Wendy Thomson, y Kimme L. Hyrich. 2016. «Factors Associated with Choice of Biologic among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from Two UK Paediatric Biologic Registers». *Rheumatology (Oxford, England)* 55 (9): 1556-65. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev429>.

Kemper, Alex R., Remy Coeytaux, Gillian D. Sanders, Heather Van Mater, John W. Williams, Rebecca N. Gray, R. Julian Irvine, y Amy Kendrick. 2011. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)*. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65169/>.

Kemper, Alex R., Heather A. Van Mater, Remy R. Coeytaux, John W. Williams, y Gillian D. Sanders. 2012. «Systematic Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Juvenile Idiopathic Arthritis». *BMC Pediatrics* 12 (marzo): 29. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-29>.

Kingsbury, Daniel J., Brigitte Bader-Meunier, Gina Patel, Vipin Arora, Jasmina Kalabic, y Hartmut Kupper. 2014. «Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years». *Clinical Rheumatology* 33 (10): 1433-41. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2498-1>.

Klotsche, Jens, Martina Niewerth, Johannes-Peter Haas, Hans-Iko Huppertz, Angela Zink, Gerd Horneff, y Kirsten Minden. 2016. «Long-Term Safety of Etanercept and Adalimumab Compared to Methotrexate in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)». *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (5): 855-61. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-annrheumdis-2014-206747>.

Lovell, Daniel J., Nicolino Ruperto, Steven Goodman, Andreas Reiff, Lawrence Jung, Katerina Jarosova, Dana Nemcova, Richard Mouy, Christy Sandborg, y John Bohnsack. 2008. «Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis». *New England Journal of Medicine* 359 (8): 810-20.

Macaubas, Claudia. 2009. Review of *Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis*, por Khoa Nguyen, Diana Milojevic, Jane L. Park, y Elizabeth D. Mellins. *Nature Reviews Rheumatology* 5 (11): 616.

Mason, Thomas G., y Ann M. Reed. 2005. «Update in juvenile rheumatoid arthritis». *Arthritis Care & Research* 53 (5): 796-99.

McMahan, Robert, Lisa M. Balfe, y Laurence Greene. 2012. «Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis». *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP* 18 (1 Suppl B): 1-16. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.S1-B.1>.

Ministerio de Salud y Protección Social. 2014. «Sistema General de Seguridad Social en Salud. Colombia Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil. Guía No- GPC-2014-25». http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_art_idiopatica/gpc_art_idiopatica_completa.aspx.

Munitis, Pablo García. 2018. «Evaluación de tecnología sanitaria: informe de respuesta rápida. Tocilizumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular». *RevISTA ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA*, 6.

NICE. 2015. «Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. National Institute for Health and Care Excellence». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta373>.

Opoka-Winiarska, Violetta, Zbigniew Żuber, Ekaterina Alexeeva, Vyacheslav Chasnyk, Irina Nikishina, Grażyna Dębowska, y Elżbieta Smolewska. 2018. «Long-Term,

Interventional, Open-Label Extension Study Evaluating the Safety of Tocilizumab Treatment in Patients with Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis from Poland and Russia Who Completed the Global, International CHERISH Trial». *Clinical Rheumatology* 37 (7): 1807-16. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4071-9>.

Otten, Marieke H., Janneke Anink, Femke H. M. Prince, Marinka Twilt, S. J. Vastert, Rebecca ten Cate, Esther P. A. H. Hoppenreijns, et al. 2015. «Trends in Prescription of Biological Agents and Outcomes of Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of the Dutch National Arthritis and Biologics in Children Register». *Annals of the Rheumatic Diseases* 74 (7): 1379-86. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204641>.

Otten, Marieke H., Janneke Anink, Sandra Spronk, y Lisette W. A. van Suijlekom-Smit. 2013. «Efficacy of Biological Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review Using Indirect Comparisons». *Annals of the Rheumatic Diseases* 72 (11): 1806-12. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201991>.

Otten, Marieke H., Femke H. M. Prince, Janneke Anink, Rebecca Ten Cate, Esther P. A. H. Hoppenreijns, Wineke Armbrust, Yvonne Koopman-Keemink, Philomine A. van Pelt, Sylvia Kamphuis, Simone L. Gorter, et al. 2013. «Effectiveness and Safety of a Second and Third Biological Agent after Failing Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from the Dutch National ABC Register». *Annals of the Rheumatic Diseases* 72 (5): 721-27. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201060>.

Otten, Marieke H., Femke H. M. Prince, Wineke Armbrust, Rebecca ten Cate, Esther P. A. H. Hoppenreijns, Marinka Twilt, Yvonne Koopman-Keemink, et al. 2011. «Factors Associated with Treatment Response to Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis». *JAMA* 306 (21): 2340-47. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1671>.

Otten, Marieke H., Femke HM Prince, Janneke Anink, Rebecca Ten Cate, Esther PAH Hoppenreijns, Wineke Armbrust, Yvonne Koopman-Keemink, Philomine A. van Pelt, Sylvia Kamphuis, y Simone L. Gorter. 2013. «Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register». *Annals of the rheumatic diseases* 72 (5): 721-27.

Petty, Ross E. 2015. *Textbook of Pediatric Rheumatology E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Ravelli, Angelo. 2007. Review of *Juvenile idiopathic arthritis*, por Alberto Martini. *The Lancet* 369 (9563): 767-78.

Ringold, Sarah, Pamela F. Weiss, Timothy Beukelman, Esi Morgan DeWitt, Norman T. Ilowite, Yukiko Kimura, Ronald M. Laxer, Daniel J. Lovell, Peter A. Nigrovic, y Angela Byun Robinson. 2014. «2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis». *Sovremennâá Revmatologîâ* 8 (3): 9-22.

Shenoi, Susan, y Carol A. Wallace. 2010. «Tumor Necrosis Factor Inhibitors in the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: An Evidence-Based Review». *Paediatric Drugs* 12 (6): 367-77. <https://doi.org/10.2165/11532610-000000000-00000>.

Shepherd, Jonathan, Keith Cooper, Petra Harris, Joanna Picot, y Micah Rose. 2016. «The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Abatacept, Adalimumab, Etanercept and Tocilizumab for Treating Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation». *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 20 (34): 1-222. <https://doi.org/10.3310/hta20340>.

Sheppard, Martin. 2017. *Tocilizumab (Actemra)*. Taylor & Francis.

SMC. 2013a. «Product Update: Adalimumab 40mg solution for injection in pre-filled syringe or pen, 40mg/0.8ml solution for injection vial for paediatric use (Humira®) (No:881/13) AbbVie Ltd». https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1205/adalimumab_humira_abbreviated_final_june_2013_for_website.pdf.

SMC. 2013b. «Product Update: Tocilizumab 20mg/mL concentrate for infusion (RoActemra®). SMC No. (930/13)». https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2414/tocilizumab_roactemra_abbreviated_final_dec_2013_for_website.pdf.

Southwood, Taunton R., Helen E. Foster, Joyce E. Davidson, Kimme L. Hyrich, Catherine B. Cotter, Lucy R. Wedderburn, Richard G. Hull, et al. 2011. «Duration of Etanercept Treatment and Reasons for Discontinuation in a Cohort of Juvenile Idiopathic Arthritis Patients». *Rheumatology (Oxford, England)* 50 (1): 189-95. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq308>.

Sucnier, Canaza Cabrera Maribel, y Paz Gastañaga María Eliana. 2015. «MANIFESTACIONES OCULARES DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO. AÑOS 2009 - 201», 29.

Tarkiainen, Maarit, Pirjo Tynjälä, Paula Vähäsalo, y Pekka Lahdenne. 2015. «Occurrence of Adverse Events in Patients with JIA Receiving Biologic Agents: Long-Term Follow-up in a Real-Life Setting». *Rheumatology (Oxford, England)* 54 (7): 1170-76. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu457>.

Tarp, Simon, Gil Amarilyo, Ivan Foeldvari, Robin Christensen, Jennifer M. P. Woo, Neta Cohen, Tracy D. Pope, y Daniel E. Furst. 2016. «Efficacy and Safety of Biological Agents for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials». *Rheumatology (Oxford, England)* 55 (4): 669-79. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev382>.

Thierry, Sigrid. 2014. Review of *Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review*, por Bruno Fautrel, Irène Lemelle, y Francis Guillemain. *Joint Bone Spine* 81 (2): 112-17. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.003>.

Tocilizumab (Actemra, Intravenous): For the Treatment of Signs and Symptoms of Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis in Patients Two Years of Age and Older Who Have Responded Inadequately to Previous Therapy With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Systemic Corticosteroids. 2014. CADTH Common Drug Reviews. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253470/>.

Tynjälä, P. 2009. Review of *Drug Survival of the First and Second Course of Anti-Tumour Necrosis Factor Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis*, por P. Vähäsalo, V. Honkanen, y P. Lahdenne. *Annals of the Rheumatic Diseases* 68 (4): 552-57. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.087130>.

Tynjälä, Pirjo, Paula Vähäsalo, Maarit Tarkiainen, Liisa Kröger, Kristiina Aalto, Merja Malin, Anne Putto-Laurila, Visa Honkanen, y Pekka Lahdenne. 2011. «Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (ACUTE-JIA): A Multicentre Randomised Open-Label Clinical Trial». *Annals of the Rheumatic Diseases* 70 (9): 1605-12. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.143347>.

Ungar, Wendy J., Vania Costa, Heather F. Burnett, Brian M. Feldman, y Ronald M. Laxer. 2013. «The Use of Biologic Response Modifiers in Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 42 (6): 597-618. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.10.006>.

Zhang, Xiaoping, y Richard Peck. 2011. «Clinical pharmacology of tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis». *Expert review of clinical pharmacology* 4 (5): 539-58.

XII. ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir tocilizumab más MTX (o como monoterapia en caso de intolerancia a MTX):

- Pacientes con peso superior o igual a 30 kg: 8 mg/kg cada 4 semanas
- Pacientes con peso menor de 30 kg: 10 mg/kg cada 4 semanas

Además, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del producto farmacéutico al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el **Anexo N° 07** de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**:

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con AIJp ^a con falla terapéutica al tratamiento con etanercept, activa, moderada o severa.
Grupo etario	2 a 17 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del producto farmacéutico en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el producto farmacéutico	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de AIJp (criterios ILAR/EULAR)^b. - Falla a tratamiento con etanercept (respuesta inadecuada: no se logra ACR30 luego de 6 meses de tratamiento continuo o intolerancia: suspensión de tratamiento por eventos adversos). - No infección activa; descarte de tuberculosis latente. - No insuficiencia hepática (enzimas hepáticas mayores a 5 veces el valor normal).
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del producto farmacéutico	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación ACR después de 6 meses de tto continuo con etanercept. - Puntaje de discapacidad CHAQ-DI^c - Factor Reumatoideo - PCR^d o VSG^e (últimos 30 días) - Peso, talla - Hgma^f (últimos 30 días) - Documentación que sustente intolerancia (farmacovigilancia intensiva). - Reporte de farmacia de uso de etanercept
Presentar la	- Eficacia evaluada mediante clinimetría: ACR30, ACR50,

<p>siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</p>	<p>ACR70 o ACR90</p> <ul style="list-style-type: none"> - PCR o VSG, Hgma (plaquetas y neutrófilos antes de la segunda perfusión, luego según protocolos del servicio). - Enzimas hepáticas (antes de la segunda perfusión, luego según protocolos del servicio). - Perfil lipídico - Evaluación de síntomas neurológicos - Reporte de eventos adversos - CHAQ-DI - Talla y peso
<p>Criterios de suspensión del tratamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suspensión por intolerancia: infección grave, sepsis, anomalías hematológicas significativas (bajo recuento absoluto de neutrófilos, bajo recuento de plaquetas), infección severa, reacción alérgica o anafiláctica severa, elevación enzimas hepáticas (según inserto: > 1 a 3 x LSN^g e incremento continua a pesar de modificar dosis de MTX^h suspender hasta normalización de valores; > 3 x LSN a 5 x LSN: suspender hasta alcanzar valores menores y luego seguir recomendaciones para rangos > 1 a 3 x; > 5 x LSN interrumpir tratamiento), entre otros eventos adversos lo suficientemente graves como para justificar la interrupción del tratamiento (según etiqueta aprobada por la FDA). - Suspensión por ineficacia: el tratamiento debe ser discontinuado si no se presenta respuesta en un plazo de seis meses.

Nota: El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de reumatología de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

^a AIJp: Artritis idiopática juvenil poliarticular, ^b ILAR/EULAR: League of Associations for Rheumatology/ European League Against Rheumatism, ^c CHAQ-DI: *Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index* (cuestionario de evaluación del estado de salud infantil- índice de discapacidad), ^d PCR: *proteína C reactiva*, ^e VSG: velocidad de sedimentación globular, ^f Hgma: Hemograma, ^g LSN: límite superior de normalidad, ^h MTX: Metotrexato.