

artículo original

Evaluación de tecnología sanitaria: informe de respuesta rápida. Tocilizumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular

Pablo García Munitis

Reumatología Pediátrica Hospital El Cruce, Florencio Varela. Provincia de Buenos Aires.

R E S U M E N

Palabras clave:
artritis idiopática Juvenil,
tocilizumab, interleukina-6

El grupo de las AIJ son afecciones raras con consecuencias sobre la calidad de vida de los pacientes afectados y los costos para los pacientes y los sistemas de salud. El abordaje actual incluye la utilización de corticoides intraarticulares, metotrexato semanal y agentes biológicos.

Objetivo: Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad para el uso de tocilizumab en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, MHS), en buscadores genéricos de internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

Resultados: La búsqueda arrojó 35 referencias; 7 estudios evaluaron al tocilizumab para el tratamiento de la AIJ poliarticular: 1 Revisión Sistemática (RS) y Evaluación Económica, 1 RS, 2 Evaluaciones de Tecnología Sanitarias (ETS), 2 Ensayos clínicos y 1 Guía de práctica clínica fueron incluidas.

Conclusiones: La evidencia encontrada es de alta calidad. Las comparaciones indirectas sugieren que su eficacia y seguridad sería similar a etanercept, abatacept y adalimumab. Está indicado, en combinación con metotrexato, para el tratamiento de la AIJ poliarticular a partir de los 2 años de edad en pacientes no respondedores. Está aprobado por la FDA y la ANMAT. Se hace necesario disponer de estudios que efectúen comparaciones directas entre ellos a fin de determinar la eficacia comparativa de cada uno.

A B S T R A C T

Key words:
juvenile idiopathic arthritis,
tocilizumab, interleukin-6

The JIA group is constituted of rare affections which have consequences on quality of life of affected patients and in the cost for them and for health systems. The new therapy includes the use of intraarticular corticosteroids, weekly methotrexate (MTX) and the biological agents.

Objective: Evaluate the evidence to prove the efficacy and security in the use of

tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA).

Methods: A research was carried out on the principal bases of bibliographic data (MEDLINE, Cochrane, DARE, MHS), in generic searches of internet, in health technology evaluation agencies, and in health financiers. The inclusion of systematic revisions (SR), metaanalysis, control and randomized clinical studies, practical clinical guides, health technology assessment (HTA), economic evaluation and cover policies of other health systems was given priority.

Results: Thirty five references were found. Seven studies evaluated tocilizumab in pJIA, 1 SR and economic evaluation, 1 SR, 2 HTA, 2 clinical trials and 1 practice guideline were included.

Conclusions: The evidence found is of high quality. The indirect comparisons suggest that their efficacy and security would be similar to etanercept, abatacept and adalimumab. It is prescribed in combination with MTX in JIA from 2 years of age in patients non responding to such treatment. It has been approved by FDA and the ANMAT. It is necessary to have studies at our disposal in order to determine the comparative efficacy among them.

Correspondencia

E-mail: pgarciam9@gmail.com

Introducción

El término artritis idiopática juvenil (AIJ) engloba a todas las artritis de causa desconocida de al menos seis semanas de evolución que inician antes de los 16 años, siendo la enfermedad reumática crónica más común en pacientes pediátricos. La Liga Internacional de las Asociaciones de Reumatología (ILAR, del inglés *International League of Associations for Rheumatology*) definió bajo el nombre de Artritis Idiopática Juvenil a un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios articulares y que reemplazó los términos de Artritis Crónica Juvenil y Artritis Reumatoidea Juvenil¹⁻³.

El término AIJ comprende a un conjunto heterogéneo de enfermedades, tanto desde el punto de vista clínico como genético. La forma poliarticular de AIJ se caracteriza por afectar a cinco o más articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad. La presencia de factor reumatoideo (FR) IgM durante estos primeros seis meses en al menos dos determinaciones separadas tres meses entre sí distingue a la AIJ poliarticular FR(+) de la AIJ poliarticular FR(-). Esta distinción es importante, ya que la AIJ poliarticular FR(+) corresponde a una artritis reumatoidea de inicio en la edad pediátrica, presentando la misma distribución articular, curso evolutivo y tendencia a producir erosiones que en el adulto. Los subtipos AIJ poliarticular FR(-) y FR(+) representan alrededor del 25% y 5% de todas las formas clínicas de AIJ respectivamente¹⁻⁵.

La incidencia de artritis crónica en niños varía en los diferentes reportes desde menos de 10/100.000 niños/año en Francia con una prevalencia de 1,3 a 1,9 hasta 148 en Noruega con una prevalencia de 22,6. En Latinoamérica, un estudio realizado en Costa Rica, comunicó una incidencia de

31,4/100.000 niños/año y prevalencia de 6,8. Estadísticas de UNICEF establecieron una incidencia global estimada en 1,7 a 8,4 millones de niños que padecen artritis en el mundo. En nuestro medio, se carece de estadísticas relacionadas con incidencia y prevalencia⁶.

El grupo de las AIJ son afecciones raras asociadas a una morbilidad de importante relevancia con consecuencias sobre la calidad de vida de los pacientes afectados y los costos para los pacientes y los sistemas de salud. Las publicaciones sobre el pronóstico de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en los pasados 10 años mostraban que sólo el 40-60% de los pacientes alcanzaban la remisión o lograban algún grado de inactividad clínica. Un análisis más reciente, sobre 437 pacientes seguidos durante 4 años, mostró que sólo el 6% alcanzó una remisión clínica fuera de tratamiento, sostenida al menos durante 5 años. A pesar de la persistencia de los avances en las alternativas terapéuticas hasta un 10% de los pacientes pueden persistir gravemente discapacitados en el seguimiento¹⁻⁶.

El abordaje actual incluye la utilización de corticoides intraarticulares (CIA), bajas dosis de metotrexato (MTX) semanal (fármaco de elección frente al fracaso del tratamiento antes citado o frente a una enfermedad poco controlada) y de nuevos agentes terapéuticos, como los agentes biológicos¹⁻⁶. Se denomina «terapia biológica» a los fármacos generados mediante ingeniería genética (anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión, etc.), cuyo objetivo son moléculas implicadas en el proceso inflamatorio^{10,11}. Su diana terapéutica es absolutamente específica e incluye citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleukina-1 (IL-1) o IL-6, moléculas coestimuladoras necesarias para la activación de linfocitos T (B7) o receptores de superficie de linfocitos B (CD20). Estos fármacos han revolucionado el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ). Antes de su introducción a principios

de los años 2000, un 30-40% de los pacientes con AIJ —un porcentaje mucho más elevado de pacientes con la forma sistémica— eran refractarios a las terapias existentes. Estos fármacos abrieron una nueva vía terapéutica para todos aquellos pacientes que no respondían o no toleraban el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) como metotrexato (MTX), leflunomida o sulfasalazina⁷⁻¹².

El Tocilizumab (RoActemra®/Roche Farma) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se dirige tanto al receptor soluble como al de membrana de la IL-6, impidiendo la unión de la IL-6 a sus receptores y bloqueando su acción biológica. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria que participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T y osteoclastos, la inducción de la secreción de inmunoglobulinas y la inducción de síntesis hepática de proteínas de fase aguda. La IL-6 media la activación celular uniéndose a sus receptores, que pueden ser solubles o de membrana. Ha demostrado ser útil incluso en pacientes cuya AIJ ha sido tratada con otras FAME o incluso con otros agentes biológicos; también parece bastante eficaz como monoterapia. Tocilizumab está relativamente bien tolerado entre los pacientes con AIJ. En los pacientes con AIJ poliarticular, el tocilizumab se administra de manera intravenosa, cada 4 semanas (8 mg/kg en niños con peso mayor a 30 kg o 10 mg/kg en niños con peso menor a 30 kg)^{13,14}. El tocilizumab se encuentra aprobado por la FDA en el año 2010 para el tratamiento de niños de 2 años o mayores con diagnóstico de AIJ sistémica activa o AIJ poliarticular activa, y por ANMAT para el tratamiento de niños de 2 años o mayores con diagnóstico de AIJ sistémica activa o AIJ poliarticular activa¹⁵.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad para el uso de tocilizumab en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica con la siguiente estrategia de búsqueda de información: Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, MHS), en buscadores genéricos de internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: Estrategia: (“arthritis, juvenile”[MeSH Terms] OR (“arthritis”[All Fields] AND “juvenile”[All Fields]) OR “juvenile arthritis”[All Fields] OR (“juvenile”[All Fields] AND “arthritis”[All Fields])) AND (“tocilizumab”[Supplementary Concept] OR “tocilizumab”[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR systematic[sb]). Limits: clinical study, clinical trial, systematic review, Practice guideline).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud. Se seleccionaron estudios que

hubieran evaluado como resultados la mejoría en los criterios del Colegio Americano de Reumatología Pediátricos 30 y 70 (ACR Ped 30-50-70 y/o 90, del inglés *American College of Rheumatology*), el estado funcional y la calidad de vida (*Childhood Health Assessment Questionnaire*; CHAQ), *Pediatric Quality of Life Inventory* (Peds QL)¹⁶⁻¹⁹.

Resultados

La búsqueda arrojó 35 referencias; 7 estudios evaluaron al tocilizumab para el tratamiento de la AIJ poliarticular. Se encontraron 1 Revisión Sistemática (RS) y Evaluación Económica (EE), 1 RS, 2 ETS, 2 Ensayos clínicos y 1 Guía de práctica clínica. Los artículos eliminados se referían al tratamiento con tocilizumab de la forma sistémica de la AIJ o al de la Artritis Reumatoidea poliarticular del adulto.

Shepherd J y cols. del Centro de ETS de la Universidad de Southampton del Reino Unido (*Health Technology Assessments Centre*; SHTAC), realizaron en 2016 una RS y EE acerca de la efectividad clínica y costo efectividad del tocilizumab y otros tres medicamentos biológicos (abatacept, adalimumab, etanercept) para el tratamiento de la AIJ²⁰.

Del Gil Amariljo y cols. publican un metaanálisis de ensayos aleatorizados de suspensión de la medicación acerca de la utilización de fármacos biológicos para el tratamiento de la AIJ poliarticular (AIJp); su búsqueda arrojó 496 referencias de las cuales 5 estudios cumplieron con todos los criterios de inclusión (a- que comparen el efecto de un fármaco biológico contra placebo, drogas sintéticas convencionales antirreumáticas modificadoras de la enfermedad, u otro agente biológico para los pacientes con diagnóstico de AIJ poliarticular; b- que tuvieren un diseño en doble ciego y de suspensión de la medicación administrada en una primera etapa en etiqueta abierta. Se excluyeron los estudios observacionales, bases de registros, reportes de casos, o en donde los pacientes con AIJ poliarticular no fueron separados para el análisis). La principal medida de evaluación fue el número de pacientes que presentaron exacerbaciones luego de la aleatorización (definida como el empeoramiento del 30% o más en al menos 3 de 6 criterios y sin mejoría del 30% o más en más de 1 criterio)²¹.

Se encontraron dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS del Comité de Expertos en drogas Canadiense; CDEC de 2014 y el *All Wales Medicines Strategy Group*; AWMMSG) que estudiaron la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes con AIJp y que incluyeron para su análisis y síntesis de información al ensayo clínico CHERISH^{22,23}.

El ensayo clínico CHERISH, conducido por Brunner y cols.²⁴, fue realizado para evaluar el inhibidor del receptor de interleukina 6 tocilizumab para el tratamiento de la AIJp. Se trata de un ensayo clínico controlado doble ciego randomizado de retiro con tocilizumab en AIJp que incorporó a 188 pacientes. Este estudio constó de 3 fases: un período abierto de 16 semanas (fase 1), seguido de un período de 24 semanas doble ciego de retiro de medicación para pacientes respondedores al tocilizumab de la fase 1 de acuerdo al criterio ACRped 30, estratificados según su medicación de base, MTX o corticoides (fase 2), y un período abierto (fase 3). Todos los pacientes recibieron dosis de tocilizumab de acuerdo al peso; las primeras 16 semanas (8 o 10 mg/kg para pacientes <30 kg u 8 mg/kg para pacientes con un peso >30 kg). En la segunda fase del estudio, los pacientes fueron

randomizados a recibir placebo o continuar con tocilizumab hasta la semana 40.

Los pacientes seleccionados tenían entre 2 y 17 años, con diagnóstico de AIJ poliarticular FR+ o FR- y AIJ oligoarticular extendida con una duración de la enfermedad de al menos 6 meses y una respuesta inadecuada o intolerancia al MTX. Los pacientes debían también presentar 5 o más articulaciones activas; podían haber sido tratados previamente con agentes biológicos, dosis estables de AINE, dosis bajas de corticoides (no > a 0,2 mg/kg/día de prednisona; dosis máxima diaria 10 mg) y/o MTX (10-20 mg/m² de superficie corporal/semana). Los pacientes fueron excluidos del estudio si no alcanzaban el ACR Ped 30 al final de la fase 1.

El segundo ensayo clínico, publicado por Imagawa y cols.,²⁵ de menor valor metodológico por tratarse de un ensayo de extensión abierta, evaluó la eficacia y seguridad del tocilizumab en 19 pacientes con AIJp (17 con AIJp y 2 con AIJ oligoarticular extendida) entre 2 y 19 años (con una edad media de 11,6 años), refractarios o con intolerancia a la terapia convencional con Metotrexato, que no hayan recibido terapias biológicas en los 3 meses previos a la evaluación basal, y una duración media de la enfermedad de 5,3 años. La mejoría fue evaluada de acuerdo al ACRped 30 (resultado primario), ACRped 50, ACRped 70 y ACRped 90, en la fase inicial (hasta la semana 12) y en la visita final de la fase extensiva (al menos 48 semanas). En la fase inicial, los pacientes recibían 3 dosis de tocilizumab (8 mg/kg cada 4 semanas), continuando de igual forma por al menos 48 semanas.

Se encontró 1 guía de práctica clínica que incluyó al tocilizumab para el tratamiento de la AIJ poliarticular; la guía de práctica clínica año 2016 publicada por el organismo de tecnologías del Reino Unido²⁶ (NICE, de su sigla en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) incluye al tocilizumab entre otros biológicos como opciones de tratamiento de la AIJ poliarticular y oligoarticular extendida para niños de 2 años de edad o mayores cuya enfermedad haya respondido inadecuadamente a la terapia previa con metotrexato, y lo recomienda solo si las compañías farmacéuticas les proporcionan los descuentos acordados en los esquemas de acceso de pacientes para estas tecnologías.

Respecto a las políticas de cobertura, el tocilizumab está aprobado por la FDA y la ANMAT. Está aprobado su uso en AIJ poliarticular a partir de los 2 años en Norteamérica, Europa y nuestro país^{27,28}. Los proveedores de seguros de salud y Medicare Anthem, Cigna y PREMIERA en Estados Unidos, y el Comité de expertos de drogas canadienses (*Canadian Drug Expert Committee*; CDEC) consideran médicamente necesario al tocilizumab para el tratamiento individual de la AIJ poliarticular en mayores de 2 años, en quienes los tratamientos previos con FAME no hayan obtenido respuesta y cuando existan intolerancias o alguna contraindicación médica^{29,30}. En Argentina, el IOMA (Instituto de Obra Médico Asistencial: la obra social de la provincia de Buenos Aires, que brinda cobertura a 2 millones de beneficiarios, basada en un Sistema Solidario de Salud) brinda una cobertura del 100% realizando un trámite de excepción; de manera similar pero con diferentes requisitos, OSPLAD (Obra Social para la Actividad Docente) mediante un INSTRUCTIVO PARA GESTIÓN DE MEDICACIÓN ESPECIAL que incluya Resumen de Historia Clínica, Receta Médica y Consentimiento Informado, entre otros, eleva la documentación a presentar para su evaluación por la Gerencia de Prestaciones Médicas,

quien podrá solicitar ampliación de documentación y aclara que su recepción no implica la aprobación del tratamiento indicado^{31,32}.

Discusión

En la RS y EE de Shepherd J y cols., los artículos y abstracts incluidos se referían a cuatro Ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs) que evaluaron a cada uno de los medicamentos biológicos por separado. Los 4 estudios se trataron de ECAs controlados con placebo. Los participantes tuvieron que lograr una ACRped 30 al tratamiento inicial de entrada abierta (12-16 semanas) para ser aleatorizados. A través de una comparación indirecta, sugieren que los cuatro biológicos son similares en términos de recaídas y respuesta ACRped 50 y 70, con un amplio intervalo de confianza y heterogeneidad clínica entre los ensayos clínicos. Ninguna de las comparaciones demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos con excepción del etanercept frente al tocilizumab en el *outcome* ACRped 50. La proporción de eventos adversos y eventos adversos serios fue similar entre los grupos de tratamiento y placebo. No se produjeron muertes en los estudios²⁰.

En el metaanálisis publicado por Gil Amarilyo y cols. de manera global, cada uno de los fármacos biológicos estudiados estuvo asociado con una tasa significativamente menor de exacerbaciones, así como también de una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACRped30/50/70/90 comparada con placebo. Considerando el Tocilizumab vs Placebo para las recaídas, el riesgo relativo fue de 0,32 (IC 95%: 0,17-0,61), y para respuesta según ACRped30/50/70/90, el RR fue de 2,44 (IC 95%: 1,14-5,22); 2,85 (IC 95%: 1,6-5,04); 2,97 (IC 95%: 1,65-5,36) y 2,97 (IC 95%: 1,70-5,21), respectivamente. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en términos de eficacia entre los fármacos activos al hacer comparaciones pareadas. Debido al escaso número de eventos adversos severos reportados y a la cantidad de ramas de estudio sin eventos, no se pudo realizar el análisis en red entre los fármacos biológicos respecto a la seguridad. Se reportaron eventos adversos severos de manera muy infrecuente (0 a 8%). No se observaron diferencias en relación con la tasa de eventos adversos al comparar los fármacos biológicos entre sí o contra placebo. Los autores remarcan algunas limitaciones en este estudio, siendo la principal la escasez de artículos incorporados²¹.

Las 2 ETS incluidas, del CDEC de 2014 y del AWMSG recomiendan al tocilizumab como una opción en combinación con MTX para el tratamiento de la AIJ poliarticular (factor reumatoideo positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores que hayan respondido inadecuadamente a la terapia previa con MTX. Tocilizumab se puede administrar como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuo con MTX es inapropiado.

En el ensayo clínico CHERISH se enrolaron 188 pacientes. El 89,4% alcanzaron el ACRped 30 al finalizar la fase 1 en la semana 16. El resultado primario fue la recaída de la artritis en la fase 2 (semana 40 del estudio); el 48,1% de los pacientes en el grupo placebo recayeron en comparación con el 25,6% del grupo tocilizumab (p=0,0024). La diferencia ajustada en la tasa de recaídas entre los grupos fue de -21% (IC 95%: -35 a

-8%). Al final de la etapa 2, 64,6% y 45,1% de los pacientes que recibieron tocilizumab alcanzaron respuestas de acuerdo al ACRped 70 y ACRped 90 respectivamente. La respuesta ACRped fue algo menor en los pacientes con historia de terapia biológica previa. Otra contribución importante del ensayo fue la demostración que la respuesta en AIJp fue similar entre los pacientes que recibieron tocilizumab y los que recibieron tocilizumab junto a MTX. El ACRped 70 fue alcanzado en el 53,3% del primer grupo y 67,2% de los pacientes del segundo. Los pacientes que no respondieron previamente al tratamiento con biológicos alcanzaron una respuesta de ACRped 70 a la semana 40 en el 48,1% de los casos. En promedio 159 (84,6%) de los pacientes reportaron al menos 1 evento adverso. Un total de 16 (8,5%) efectos adversos fueron considerados severos y 7 pacientes debieron discontinuar la medicación. Los más frecuentes fueron neumonía, reportada en 4 (2,1%), bronquitis en 2 (1,1%) y celulitis en 2 (1,1%). Se encontraron anormalidades de laboratorio, tales como elevación de las aminotransferasas tres veces su valor superior en 3,7%, neutropenia menor a 1000 cels/mm³ en 3,7%, trombocitopenia menor a 50.000 cels/mm³ en 1% de los casos, respectivamente. Estas anormalidades hematológicas no se asociaron a sangrado o infecciones. No fueron reportadas muertes ni enfermedades malignas. El perfil de seguridad en esta población de pacientes resultó coincidente con el hallado en adultos con artritis reumatoidea³³.

En el ensayo clínico publicado por Imagawa y cols., la mejoría según ACRped 30 se fue incrementando en el transcurso de la fase inicial, alcanzando el 63,2% (12/19 pacientes), 89,5% (17/19) y 91,7 (18/19) en las semanas 4, 8 y 12, respectivamente. La mejoría de acuerdo al ACRped 50 y ACRped 70 en las semanas 8 y 12 fue de 78,9% (15/19 pacientes) y 94,7% (18/19), y de 52,6% (10/19) y 57,9% (11/19), respectivamente. La mejora según el ACRped 90 fue de 10,5% (2/19 pacientes) en la semana 12, alcanzando el 64,7% (11/17) en la semana 48. Setenta y cinco eventos adversos fueron detectados en 19 pacientes. Los eventos adversos más frecuentes aparecidos en hasta un tercio de los pacientes fueron nasofaringitis, infecciones de vías aéreas superiores, gastroenteritis, dolor abdominal y estomatitis. Ningún paciente abandonó el estudio por este motivo. Cuatro pacientes requirieron internación (2 por gastroenteritis, 1 neumonía por mycoplasma y 1 por alteración del sensorio). No se reportaron muertes, TBC, neumonía por *Pneumocystis* C., fallo cardíaco, ni malignidad²⁵.

Nuestros hallazgos poseen limitaciones a considerar: por un lado las que se corresponden con la escasez de artículos incorporados y disponibles respecto a la tecnología en cuestión, y por otro las limitaciones inherentes a aspectos metodológicos del ensayo clínico más referido en todas las citas (ensayo CHERISH); los pacientes en los estudios con diseño de suspensión de fármacos no son representativos de la población general debido a que se incluye solamente a aquellos pacientes que respondieron a la fase de etiqueta abierta. Sin embargo, este diseño es, por cuestiones éticas, el que se prefiere en niños con AIJ³⁴.

Conclusiones

La evidencia encontrada es de grado I (obtenida a partir de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado y controlado, bien

diseñado); según el sistema GRADE (*Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation*), la calidad de la evidencia es alta. El tocilizumab resulta ser una droga segura y efectiva para el tratamiento de la AIJp. Según la información encontrada, su eficacia y seguridad sería similar a otras drogas biológicas utilizadas para el tratamiento de la AIJp. El perfil de seguridad coincide con el hallado en adultos con artritis reumatoidea tratados con tocilizumab. Ante la existencia de diferentes fármacos y tratamientos para la AIJp, se hace necesario disponer de estudios que efectúen comparaciones directas entre ellos a fin de determinar la eficacia comparativa de cada uno. En la práctica clínica diaria cuando más de una tecnología es adecuada, el tratamiento debe iniciarse con la tecnología menos costosa, teniendo en cuenta los costos de administración, la dosis necesaria y el costo del producto por dosis.

Conflicto de interés: El autor declara no haber tenido subsidio de la industria farmacéutica para este estudio. Realizado en el marco de la maestría en efectividad clínica (PEC) del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS).

BIBLIOGRAFÍA

- Ross P, Cassidy J. Chronic arthritis in Childhood. Cassidy J. Ross P sixth ed. Philadelphia:Saunders/Elsevier; 2010:211-235.
- Espada DG. Artritis idiopática juvenil. Parte 1: Diagnóstico, patogenia y manifestaciones clínicas. Arch Argent Pediatr 2009; 107(5):441-448.
- de Inocencio Arocena J, 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. 2014; 1:1-8.
- de Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil poliarticular. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2014; 1:21-6.
- Rosenberg A, Oen K. Polyarthritis. Cassidy J. Ross P sixth ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010:249-261.
- Cuttica R et al. Guías de práctica clínica en Artritis Idiopática Juvenil 2011.
- de Inocencio Arocena J. Terapia biológica en la artritis idiopática juvenil An Pediatr Contin. 2012; 10(6):343-7.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000 Mar 16; 342(11):763-9.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum 2003 Jan; 48 (1):218-26.
- Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007 Sep; 56(9):3096-106.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2008 Aug 21; 359(8):810-20.

12. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008 Aug 2; 372(9636):383-91.
13. Brunner HI. Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16(4):559-66. doi: 10.1517/14712598.2016.1150997. Epub 2016 Feb 27.
14. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1110-17.
15. <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/basedat.asp> (fecha 29/06/17)
16. Moroldo MB, Ruperto N, Espada G, Russo R, Liberatore D, Cuttica R, Giacomone D, Garay S, De Inocencio J, De Cunto C for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO): The Argentinian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *ClinExpRheumatol*. 2001; 19 (Suppl. 23): S10-14.
17. Ruperto N, Martini A, Landgraf JM, Singh G: How to obtain further information about the CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *ClinExpRheumatol*. 2001; 19 (Suppl. 23): ii.
18. Ruperto N, Martini A for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Quality of life in juvenile idiopathic arthritis patients compared to healthy children. *ClinExpRheumatol*. 2001; 19 (suppl. 23): S1-S172.
19. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Preliminary definition of IMPROVEMENT in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-1209.
20. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016; 20(34).
21. Amariljo G, Tarp S, Foeldvari I, Cohen N, Woo JM, Christensen R, Furst DE. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec; 46(3):312-318.
22. Tocilizumab (Actemra - Hoffmann-La Roche Limited) new indication: polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Health Technology Assessment (HTA) Database. 2014. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Actemra_Mar_24_14_e.pdf
23. Tocilizumab (RoActemra®) Health Technology Assessment (HTA) Database. 2014
24. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman, E, Spindler A, Baidam E, Gámir M.L, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatol. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015 74: 1110-1117 originally published online May 16, 2014.
25. Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, Nerome Y, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Nishimoto N, Kishimoto T. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb; 22(1):109-15.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 Dec 16. 57 p. (Technology appraisal guidance; no. 373).
27. <https://servicios.pami.org/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
28. Actemra (tocilizumab) injection, for intravenous use [Prescribing information]. South San Francisco (CA): Genentech; 2014. Available from: http://www.gene.com/download/pdf/actemra_prescribing.pdf
29. www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c122789.htm
30. www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Actemra_Mar_24_14_e.pdf
31. <http://www.ioma.gba.gov.ar/archivos/coberturas.html>
32. <http://www.osplad.org.ar/>
33. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R141.
34. Ruperto N, Giannini E, Pistorio A, Brunner H, Martini A, Lovell D. Is It Time to Move to Active Comparator Trials in Juvenile Idiopathic Arthritis? A Review of Current Study Designs. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62, 11:3131-3139.