

# **Eficacia y seguridad de Tocilizumab para manejo de Artritis Reumatoide o Artritis Reumatoide Juvenil con falla a tratamiento convencional de primera línea**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

## **Eficacia y seguridad de Tocilizumab para manejo de Artritis Reumatoide o Artritis Reumatoide Juvenil con falla a tratamiento convencional de primera línea**

Ciudad de Lima / Perú / agosto 2020

---

*Eficacia y seguridad de tocilizumab para manejo de Artritis Reumatoide o Artritis Reumatoide  
Juvenil con falla a tratamiento convencional de primera línea  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 014-2020*

**Dr. César Cabezas Sánchez**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. Lely Solari Zerpa**  
**Director General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD**  
**PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a la solicitud del SIS/GREP

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

## Autor

María Calderón<sup>1</sup>

## Revisores

Ericson Gutierrez<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de Tocilizumab para manejo de Artritis Reumatoide o Artritis Reumatoide Juvenil con falla a tratamiento convencional de primera línea. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, agosto 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 014-2020.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

## TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. OBJETIVO .....	15
III. MÉTODO .....	15
IV. RESULTADOS .....	18
V. CONCLUSIONES.....	27
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES .....	28
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	28
VIII. FINANCIAMIENTO .....	28
IX. REFERENCIAS .....	28
X. ANEXOS.....	31

## MENSAJES CLAVE

- Los fármacos usados para las Artritis Reumatoide (AR) y Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) incluyen a los analgésicos tipo Antinflamatorios no esteroides (AINES), corticoides, y también a los fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Existe la indicación de iniciar terapia biológica en pacientes no respondedores a la primera línea de tratamiento.
- El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado, del grupo de los agentes biológicos con función inhibitoria del receptor de interleucina-6 (IL-6). La IL-6 promueve la activación de las células T y la diferenciación de las células B en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de tocilizumab para AR o AIJ con fracaso terapéutico a la primera línea de tratamiento.
- Se identificaron dos revisiones sistemáticas (RS), dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), cuatro guías de práctica clínica (GPC), seis evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y una evaluación económica (EE) peruana.
- La evidencia con respecto a TCZ en AR y ARJ es abundante. Las RS y ECAs identificados demuestran que TCZ es efectivo en AR y ARJ comparado con placebo, pero se asocia a más eventos adversos entre los más importantes se encuentran el aumento de LDH y otros factores de riesgo cardiovascular. Comparado con otros medicamentos biológicos, a través de comparaciones indirectas, no se evidencia superioridad. Las ETS y GPC seleccionadas coinciden en recomendar a TCZ como segunda línea de tratamiento y no mencionan a la tecnología por sobre otra. Una evaluación económica con perspectiva peruana de EsSalud concluye la dominancia de abatacept frente a otros medicamentos biológicos incluido TCZ en pacientes con AR moderada a severa con falla a MTX.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Seguro Integral de Salud (SIS) – Gerencia de Riesgo y Evaluación de Prestaciones (GREP)

#### a. Cuadro clínico

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica autoinmune que se caracteriza por inflamación de articulaciones sinoviales y erosión cartilaginosa. Esta enfermedad produce limitación física, discapacidad y muerte prematura. Las complicaciones contribuyen al deterioro de las actividades sociales, la salud emocional y la calidad de vida. Por otra parte, la artritis idiopática juvenil (AIJ) se define como la presencia de artritis en una o varias articulaciones desde antes de los 16 años y que persiste por lo menos seis semanas, sin otra etiología conocida. La AIJ es la enfermedad reumática inflamatoria crónica más frecuente en la infancia.

Los fármacos usados para las AR y AIJ incluyen a los analgésicos tipo AINES, corticoides, además también de los fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Existe la indicación de iniciar terapia biológica en pacientes no respondedores a la primera línea de tratamiento

#### b. Tecnología sanitaria

El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado, del grupo de los agentes biológicos con función inhibitoria del receptor de interleucina-6 (IL-6). La IL-6 promueve la activación de las células T y la diferenciación de las células B en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas. Esta Interleucina proinflamatoria es producida por múltiples células, y tiene capacidad de estimular la diferenciación del osteoclasto que podría ser responsable de la destrucción articular. Esto tiene especial implicancia debido a que la actividad de la AR se correlaciona con niveles elevados de IL-6 en el líquido sinovial y en el suero.

### OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de TCZ para AR o AIJ con fracaso terapéutico a la primera línea de tratamiento.



## **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de reumatología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

## **RESULTADOS**

Se identificaron dos RS, dos ECA, cuatro GPC, seis ETS y una EE peruana.

### ***Artritis Reumatoide***

Una RS (Shingh, 2010) incluyó 8 ECAs comparando TCZ (N=2233) y grupo control (N=1101) con fecha de búsqueda hasta octubre del 2009. La edad de los participantes varió desde 20 años hasta 75 años, definiéndose enfermedad activa según los criterios revisados del ACR con una duración de seis meses a más. En los resultados se mostró que los pacientes con tratamiento conjunto con MTX en comparación a placebo, tuvieron una probabilidad de lograr un ACR50 cuatro veces mayor para los pacientes tratados con TCZ (% absoluto, 38,8% versus 9,6%), una probabilidad de lograr remisión según la DAS de 11 veces más (% absoluto, 30,5% versus 2,7%), una probabilidad de lograr una disminución clínicamente significativa según las puntuaciones del HAQ/mHAQ de 1,8 veces mayor (% absoluto, 60,5% versus 34%), probabilidad de eventos adversos de 1,2 veces mayor (% absoluto, 74% versus 65%) y su probabilidad de retiro del tratamiento por cualquier motivo fue 0,6 veces menor (% absoluto, 8,1% versus 14,9%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos graves. Se observó un aumento significativo en los niveles de colesterol total, LDL y HDL, y en los triglicéridos en los pacientes tratados con TCZ.

En 2019, Castagné et al., publicó una RS y metaanálisis en red para evaluar la seguridad cardiovascular de TCZ entre otros biológicos en artritis reumatoide. Incluyeron 29 estudios incluidos en el análisis cualitativo (N= 248 661, edad promedio= entre 48 a 65 años): y 19 estudios incluidos en el metaanálisis en red 11 RSs y 8 estudios de cohorte hasta mayo del 2018. No se encontró diferencia de eventos cardiovasculares mayores u otros desenlaces cardiovasculares entre TCZ y otros tratamientos incluidos.

### ***Artritis Reumatoide Juvenil poliarticular***

En 2015, Brunner et al. publicó un ECA para evaluar la eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con AIJ activa que hayan sido diagnosticados por seis o más meses y que tuvieran respuesta inapropiada a MTX (N=188, edad promedio = 11 años). Se observó reagudización en 48.1% con placebo versus 25.6% en pacientes que continuaron con TCZ (diferencia de medias ajustada por estratificación: -0.21; 95% CI -0.35 a -0.08; p=0.0024). Al final de la segunda parte, 64.6% y 45.1% de los pacientes recibiendo TCZ tuvieron un score de respuesta ACR70 y ACR90, respectivamente. La evaluación de seguridad se llevó a cabo para todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de TCZ, encontrándose que 84.6% de pacientes tuvieron al menos un episodio de eventos adversos.

### ***Artritis Reumatoide Juvenil sistémica***

En 2012, De Benedetti et al., publicó un ECA evaluando TCZ en AJI sistémica. Fue un estudio multicéntrico en 43 hospitales miembros de la organización reumatológica PRINTO y PRCSG en Europa y América (N=112, edad promedio 2-17 años). En la semana 12 se encontró que los pacientes con TCZ tuvieron mayor respuesta ACR 30 y ausencia de fiebre (85% vs. 24%, p<0.001) a comparación de placebo. Más pacientes en el grupo de TCZ tuvieron una respuesta de ACR 70 (71% vs. 8%, p<0.001) o ACR 90 (37% vs. 5%, p<0.001) en comparación a placebo. La evaluación de seguridad demostró que más pacientes en el grupo TCZ tuvieron efectos adversos (66 vs. 18 pacientes), mayor desarrollo de infección (66 vs. 18 pacientes).

Cuatro GPC (España 2018, Argentina 2013, Chile 2014, Perú 2017) recomiendan el uso de TCZ en AR o AIJ como opción para segunda línea de tratamiento. Sin embargo, no hacen una recomendación de esta tecnología por sobre otra.

Seis ETS (España 2011, Alemania 2019, Reino Unido 2016, Reino Unido 2012, Argentina 2018, Perú 2016) mencionan que TCZ es una opción con evidencia suficiente para su uso en AR y AIJ sin embargo no es una opción preferente por sobre otros biológicos. Un documento (Alemania 2019) realiza una comparación entre distintos biológicos no encontrando diferencias entre estos a excepción de anakinra en donde los otros biológicos (incluyendo TCZ) son superiores. Además, una ETS (Argentina 2018) no encuentra diferencia entre etanercept, abatacept y adalimumab a través de comparaciones indirectas.

En 2010, Becerra Rojas et al., publicó en Perú estudio que compara la costo-efectividad de Abatacept frente a otras terapias biológicas para el tratamiento de la AR moderada a severamente activa en pacientes que hayan fallado el tratamiento con MTX, disponibles en EsSalud. Estas

---

*Eficacia y seguridad de tocilizumab para manejo de Artritis Reumatoide o Artritis Reumatoide Juvenil con falla a tratamiento convencional de primera línea  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 014-2020*

opciones son adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab y TCZ. Se concluye que Abatacept es dominante frente a Etanercept, Adalimumab, Infliximab y TCZ, desde la perspectiva de EsSalud para el tratamiento de pacientes con AR moderada a severamente activa que han fallado a MTX.

## **CONCLUSIONES**

La evidencia con respecto a TCZ en AR y ARJ es abundante. Las RS y ECAs identificados demuestran que TCZ es efectivo en AR y ARJ comparado con placebo, pero se asocia a más eventos adversos entre los más importantes se encuentran el aumento de LDH y otros factores de riesgo cardiovascular. Comparado con otros medicamentos biológicos, a través de comparaciones indirectas, no se evidencia superioridad. Las ETS y GPC seleccionadas coinciden en recomendar a TCZ como segunda línea de tratamiento y no mencionan a la tecnología por sobre otra. Una evaluación económica con perspectiva peruana de EsSalud concluye la dominancia de abatacept frente a otros medicamentos biológicos incluido TCZ en pacientes con AR moderada a severa con falla a MTX.

**PALABRAS CLAVES:** tocilizumab, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Cuadro clínico

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica autoinmune que se caracteriza por inflamación de articulaciones sinoviales y erosión cartilaginosa. (1, 2) Esta enfermedad produce limitación física, discapacidad y muerte prematura. Las complicaciones contribuyen al deterioro de las actividades sociales, la salud emocional y la calidad de vida. (3) Su presencia a nivel mundial se estima en 5 a 10 personas de cada 1000. (4) En Perú, su prevalencia es acorde al nivel mundial y se manifiesta predominantemente en mujeres en un intervalo de edad que varía entre los 45 a 65 años. (5)

Basándose en la presencia de anticuerpos la AR puede ser dividida en seropositiva y seronegativa, lo que a su vez es útil como factor predictivo de la severidad de la enfermedad a largo plazo. (2) En el 2010 se establecieron nuevos criterios de clasificación para el diagnóstico de la AR gracias al consenso entre la Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) y la liga europea contra el reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés), que incluyen la valoración del grado de compromiso articular, la serología, los reactantes de fase aguda como VSG o PCR y la duración de los síntomas. Un paciente será clasificado con AR si tiene 6 a más puntos de los criterios mencionados. **(Ver Anexo 1)**. (6)

Por otra parte, la artritis idiopática juvenil (AIJ) se define como la presencia de artritis en una o varias articulaciones desde antes de los 16 años y que persiste por lo menos seis semanas, sin otra etiología conocida. La AIJ es la enfermedad reumática inflamatoria crónica más frecuente en la infancia. Su incidencia y prevalencia son muy variables según el grupo étnico, además de varios otros factores que explican la variabilidad y la heterogeneidad del cuadro clínico. La AIJ, en general, presenta una incidencia y prevalencia de 2 a 20 casos por 100,000 niños y de 16 a 150 casos por 100,000 niños a nivel mundial, respectivamente. En Latinoamérica, los subtipos sistémico y poliarticular son los más frecuentes con una prevalencia de 0.5%. En Perú, el Instituto Nacional del Niño llega a detectar entre 150 a 200 casos anuales. (7)

Se admiten siete categorías clínicas de AIJ basándose en su presentación, características clínicas y criterios de exclusión de la Liga internacional contra el Reumatismo (ILAR) **(Ver Anexo 2)**. (2) Sus complicaciones incluyen retardo del crecimiento, uveítis con pérdida de visión, fracturas óseas, cirugía de reemplazo de articulación e invalidez (3). Para medir mejoría clínica en ensayos clínicos se usa frecuentemente la escala del colegio americano de

reumatología (ACR20/50/70) donde utilizan 5 criterios: evaluación global por el paciente y por el médico, HAQ, escala del dolor visual análoga, velocidad de eritrosedimentación (VES) y/o proteína C reactiva (PCR) (**Anexo 3**). Otros aspectos que son evaluados con cuestionarios son la DAS (Disease Activity score que sirve para evaluar actividad de la enfermedad) (**Anexo 4**) RAQoL (Arthritis Quality of Life Scale) y HAQ (Health Assessment Questionnaire). (3)

Tanto la AR como la AIJ tienen en su mayoría un curso de enfermedad progresivo que conduce a una lesión estructural articular, deterioro funcional, disminución de la calidad de vida, aumento de la morbilidad y de la mortalidad. La AR, tiene como síntomas iniciales hinchazón y dolor en las articulaciones de las manos y los pies; adicionalmente, las articulaciones largas como los codos, hombros, tobillos, rodillas también pueden estar involucradas (8). La afectación articular es simétrica y existe rigidez matutina de más de una hora de duración. Además de los síntomas articulares el paciente puede tener síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, pérdida de peso y mialgias. (8) Estos pacientes tienen un riesgo mayor de desarrollar comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, pulmonares, gastrointestinales, malignidad, infecciones, entre otros. (4)

El tratamiento de AR y AIJ está enfocado en conseguir la remisión de la enfermedad, o en su defecto, reducir la actividad inflamatoria con el fin de que el paciente experimente una mejoría significativa de sus síntomas, capacidad funcional, laboral, calidad de vida y al mismo tiempo retrasar la lesión estructural articular. El tratamiento es básicamente empírico o basado en medicamentos que interfieren con la respuesta inmune, de los cuales se conoce que cuentan con eficacia limitada y/o efectos adversos significativos. (9)

Los fármacos usados para las AR y AIJ incluyen a los analgésicos tipo AINES (como ibuprofeno y naproxeno) o corticoides, además también de los fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Los FARMEs usados son el metrotexato (MTX) o leflunomida (LEF), en monoterapia o en combinación. Existe la indicación de iniciar terapia biológica en pacientes no respondedores a monoterapia con MTX. (4) Los denominados agentes biológicos, son moduladores específicos de glóbulos blancos que controlan la inflamación de manera efectiva (3). Actualmente se disponen de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) como (etanercept, infliximab, golimumab, adalimumab), inhibidores IL-1 e IL-6 (Tocilizumab), inhibidores de células T (Abatacept), inhibidores de células B y anti CD20 (Rituximab) entre otros. (4, 9)

## 1.2 Descripción de la tecnología

El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado, del grupo de los agentes biológicos con función inhibitoria del receptor de IL-6 (10, 11). La interleucina-6 (IL-6) promueve la activación de las células T y la diferenciación de las células B en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas. Esta Interleucina proinflamatoria es producida por múltiples células, y tiene capacidad de estimular la diferenciación del osteoclasto que podría ser responsable de la destrucción articular. Esto tiene especial implicancia debido a que la actividad de la AR se correlaciona con niveles elevados de IL-6 en el líquido sinovial y en el suero (11).

La IL-6 normalmente es estimulada por componentes de virus y bacterias, siendo uno de los mediadores más importantes de la respuesta innata. Debido a que el TCZ actúa bloqueando a la IL-6, tiene un papel inmunosupresor en el desarrollo de la inmunidad contra infecciones víricas y bacterianas. (11) Se ha asociado a eventos adversos como: infecciones de vías respiratorias superiores, nasofaringitis, cefaleas, hipertensión y progresión de infecciones en general. Las infecciones más frecuentes reportadas son las respiratorias y las más graves son neumonías, infecciones del tracto urinario, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis y artritis infecciosa. (11)

El fármaco fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA por sus siglas en inglés) en el año 2009 inicialmente sólo para el tratamiento de AR (12), y por la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) el año 2010 bajo el nombre comercial de ACTEMRA® por la compañía GENENTECH con indicaciones para tratamiento de AR, AIJ, arteritis de células gigantes, y síndrome de liberación de citoquinas. (11) Su uso intravenoso en combinación con un FARME o en monoterapia se da con una dosis de inicio de 4mg/kg cada 4 semanas, seguido de un incremento a 8mg/kg cada 4 semanas según respuesta clínica. En administración subcutánea para pacientes menores a 100kg se debe dar 162mg de vez en cuando, seguido por un incremento cada semana según respuesta clínica; en pacientes igual o mayor a 100kg se administra 162mg cada semana (13).

En pacientes con AIJ se han usado dosis dependientes del peso, para pacientes con 30kg a más, 162mg subcutáneos cada 2 semanas, para pacientes de menos de 30kg, 162mg cada 3 semanas por 24 semanas. (5) Se puede indicar en pacientes con este diagnóstico desde los dos años de edad. (13)

En Perú cuenta con 3 registros sanitarios, comercializado por ROCHE FARMA S.A. con el nombre de ACTEMRA en presentaciones de 80mg/4mL, 200mg/10mL y 162 mg/0.9mL. (14)

Se postula que TCZ podría disminuir la actividad de la enfermedad y aumentar la calidad de vida de los pacientes con AR o AIJ, siendo superior en monoterapia al MTX en aquellos pacientes sin fracaso terapéutico, y más efectivo que los FARMES tradicionales en los pacientes con fracaso terapéutico previo.

## II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de TCZ para AR o AIJ con fracaso terapéutico a la primera línea de tratamiento

## III. MÉTODO

### 3.1 Formulación de pregunta PICO

#### *Formulación de pregunta PICO*

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

**Tabla 1: Pregunta PICO**

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de Artritis Reumatoide Juvenil o no y con falla a tratamiento convencional con AINES, corticoides y FARMES
Intervención	Tocilizumab
Comparador	Placebo u otros FARMES
Outcomes (desenlaces)	Remisión (normalización de parámetros inflamatorios y hemograma, remisión de fiebre) ACR 30, 50, 70, 90 Discapacidad evaluada por CHAQ Disminución de dosis de corticoides y eventos adversos asociados
Diseño de estudio	❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Estudios observacionales comparativos y no comparativos ❖ Revisiones Sistemáticas (RS)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Estudios de calidad de vida comparativos</li> <li>❖ Guías de Práctica Clínica (GPC)</li> <li>❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)</li> <li>❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región</li> </ul>
--	--

### 3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de reumatología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta junio del 2020 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 5**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

### 3.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en ingles Database of Abstracts of Reviews of Effects) (15). Si

---

*Eficacia y seguridad de tocilizumab para manejo de Artritis Reumatoide o Artritis Reumatoide Juvenil con falla a tratamiento convencional de primera línea  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 014-2020*



bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (16, 17)

### **3.4 Extracción de datos**

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (15). Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (16, 17)

### **3.5 Evaluación de calidad metodológica**

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas.

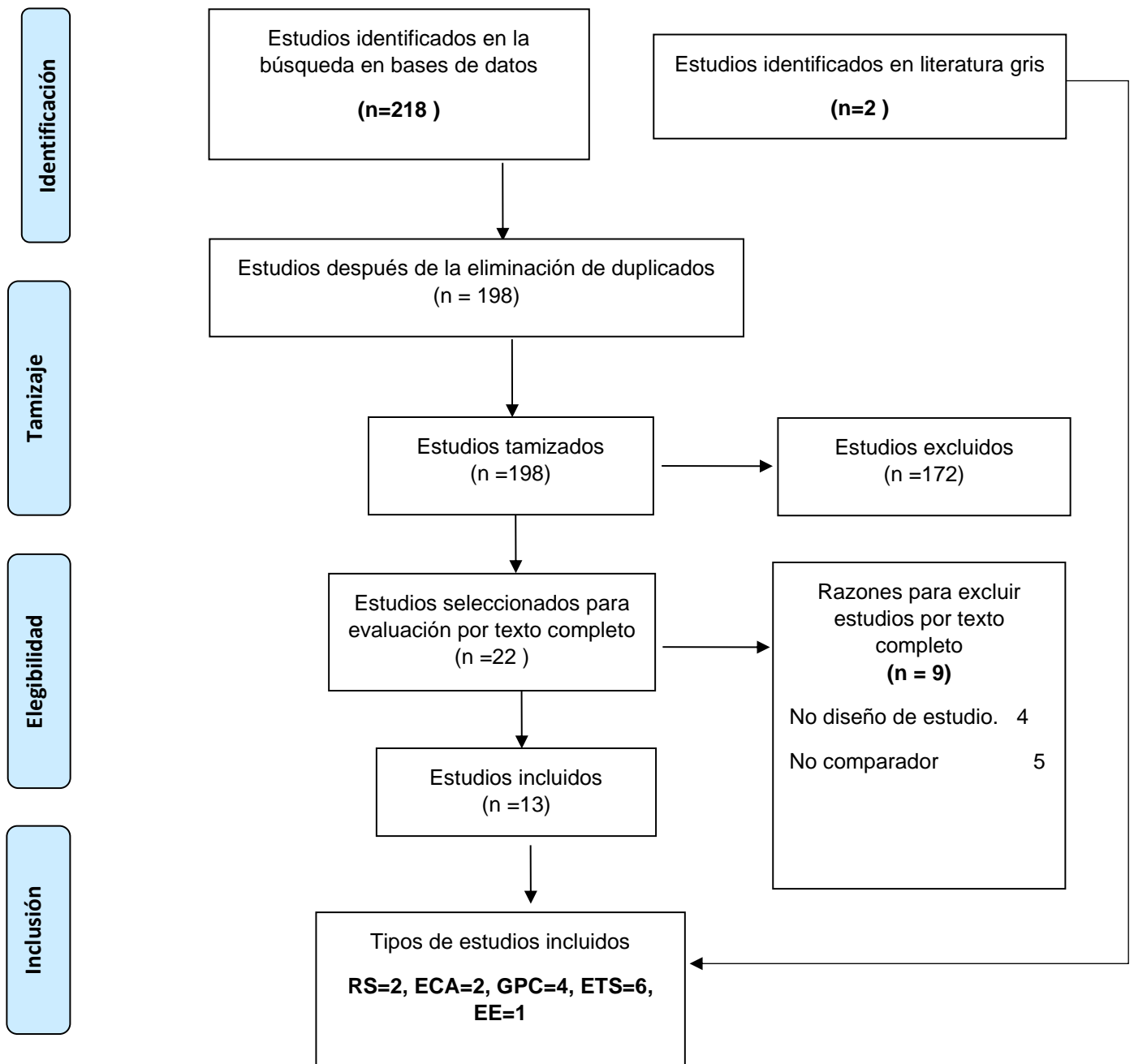
Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

#### **IV. RESULTADOS**

Se identificaron dos RS, dos ECA, cuatro GPC, seis ETS y una EE peruana.

El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Grafico 1**.

**Gráfico 1:** Flujoograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

## 4.1 Estudios de eficacia y seguridad

### *Artritis Reumatoide*

En 2010 Singh et al., publicó una RS para evaluar TCZ en AR. Incluyeron 8 ECAs comparando TCZ (N=2233) y grupo control (N=1101) con fecha de búsqueda hasta octubre del 2009. Los pacientes tuvieron tratamiento con TCZ sólo (N=939), combinación de TCZ y MTX (N=489) y una combinación de TCZ con FARMES (N=805). La edad de los participantes varió desde 20 años hasta 75 años, definiéndose enfermedad activa según los criterios revisados del ACR con una duración de seis meses a más. Los objetivos primarios fueron lograr un ACR50 y evaluación de seguridad, los objetivos secundarios fueron respuesta de ACR20 y ACR70, cambio en DAS28, logro de buen estado (medido por EULAR y score DAS), calidad de vida por score HAQ y progresión radiográfica (revisar anexos para mayores detalles acerca de scores). En los resultados se mostró que los pacientes con tratamiento conjunto con MTX en comparación a placebo, tuvieron una probabilidad de lograr un ACR50 cuatro veces mayor para los pacientes tratados con TCZ (% absoluto, 38,8% versus 9,6%), una probabilidad de lograr remisión según la DAS de 11 veces más (% absoluto, 30,5% versus 2,7%), una probabilidad de lograr una disminución clínicamente significativa según las puntuaciones del HAQ/mHAQ de 1,8 veces mayor (% absoluto, 60,5% versus 34%), probabilidad de eventos adversos de 1,2 veces mayor (% absoluto, 74% versus 65%) y su probabilidad de retiro del tratamiento por cualquier motivo fue 0,6 veces menor (% absoluto, 8,1% versus 14,9%). Ningún estudio tuvo un poder estadístico suficiente para establecer la seguridad como resultado primario, además que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos graves. Se observó un aumento significativo en los niveles de colesterol total, LDL y HDL, y en los triglicéridos en los pacientes tratados con TCZ. (11)

En 2019, Castagné et al., publicó una RS y metaanálisis para evaluar la seguridad cardiovascular de TCZ. Incluyeron 29 estudios incluidos en el análisis cualitativo (N= 248 661, edad promedio= entre 48 a 65 años): y 19 estudios incluidos en el metaanálisis en red 11 ECAs y 8 estudios de cohorte hasta mayo del 2018. El objetivo primario fue identificar la ratio de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) como: infarto de miocardio, accidente cerebro vascular (ACV), enfermedad arterial periférica y falla cardiaca para TCZ en comparación a otros FARMES biológicos (bFARME), como abatacept (ABA) y rituximab (RTX). El análisis se basó en un metaanálisis en red con modelo de efectos aleatorios para todos los resultados con riesgo relativo (RR) e intervalo

de confianza (CI) de 95%. Comparando sólo ECAs, se encontraron 1766 MACE 125 para TCZ (1.02%), 183 para RTX, 656 para ABA (2.28%), 1066 para anti TNF (2.32%), 264 para FARMES (1.24%). Se encontró menos eventos con RTX (TCZ vs. RTX 5.41 [1.70;17.26]). No se encontró diferencia entre TCZ y otros tratamientos (1.10 [0.50;2.40]) con anti-TNF, 4.37 [0.43;44.55] con ABA y 1.49 [0.77;17.26] con FARMES. Comparando cohortes con RCTs, no se encontraron diferencias entre TCZ y otros tratamientos: 0.66 [0.42;1.03] con ABA, 1.04 [0.60;1.81] con RTX, 0.78 [0.53;1.16] y 0.91 [0.54;1.51] con FARMES. En los análisis para infarto de miocardio, se encontraron 689 episodios, de los cuales 58 fueron con TCZ (0.49%), 71 para RTX (0.95%), 138 para ABA (1.01%) Y 422 para anti TNF (0.80%), ningún evento para FARMES. No se encontraron diferencias entre TCZ y FARMES (4.23 [0.22;80.64]), no se encontró diferencia para TCZ y anti-TNF (2.00 [0.18;21.84]); incluyendo ambos diseños (RCT y cohorte), el riesgo de infarto de miocardio fue menor en TCZ comparado a ABA (0.67 [0.47;0.97]). En la evaluación de ACV, se reportaron 119 eventos, 40 con TCZ (0.35%), 79 con anti-TNF. Evaluando los RCT, no hubo ninguna diferencia entre TCZ y FARMES (1.51 [0.02;103.50]) y entre TCZ y anti-TNF (1.00 [0.06;15.85]), se encontraron similares resultados evaluando RCT, cohorte y estudios observacionales. En conclusión, se realizaron 5 metaanálisis en red comparando TCZ con otros biológicos. El estudio demostró que TCZ tiene resultados cardiovasculares similares comparados con otros biológicos. TCZ incrementa significativamente los niveles de lípidos más que anti-TNF, ABA Y RTX; siendo una de las razones por las que TCZ se usa con cuidado en pacientes con riesgo cardiovascular. (18)

### ***Artritis Reumatoide Juvenil poliarticular***

En 2015, Brunner et al. publicó un ECA para evaluar la eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con AIJ activa que hayan sido diagnosticados por seis o más meses y que tuvieran respuesta inapropiada a MTX. El estudio tuvo tres partes, la primera fue un ensayo abierto (N=188, edad promedio = 11 años) donde se administró TCZ cada 4 semanas en dosis de 8-10mg/kg a todos los pacientes, en la segunda parte a las 16 semanas los pacientes con por lo menos respuesta de ACR30 pasaron a formar parte del ensayo doble ciego (N=163) donde se compararon placebo versus TCZ (estratificado por tratamiento base de MTX y corticoesteroides) y continuaron hasta la semana 40 a menos que presentaran una reagudización de síntomas. Finalmente, los pacientes con reagudización o que completaron la segunda parte recibieron abiertamente TCZ hasta por 64 semanas. El principal objetivo fue evaluar la aparición de reagudización de AIJ. En la segunda parte del ensayo se observó

reagudización en 48.1% con placebo versus 25.6% en pacientes que continuaron con TCZ (diferencia de medias ajustada por estratificación: -0.21; 95% CI -0.35 a -0.08; p=0.0024). Al final de la segunda parte, 64.6% y 45.1% de los pacientes recibiendo TCZ tuvieron un score de respuesta ACR70 y ACR90, respectivamente. La evaluación de seguridad se llevó a cabo para todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de TCZ, encontrándose que 84.6% de pacientes tuvieron al menos un episodio de efectos adversos. Un total de 16 efectos adversos (EA) en 16 pacientes (8.5%) fueron considerados severos, y siete llevaron a la discontinuación del estudio. Los EA más comunes fueron infecciones como neumonía en 2.1%, bronquitis 1.1% y celulitis 1.1%. No se identificaron malignidades ni muertes durante el estudio. Se encontraron 17 pacientes (9%) que reportaron 22 EA serios, además, 5 de los 22 reportados (hipertensión intracraneal benigna, uveítis, cálculo urinario, neumonía, celulitis) en cinco pacientes fueron considerados relacionados a TCZ por el investigador. (19)

#### ***Artritis Reumatoide Juvenil sistémica***

En 2012, De Benedetti et al., publicó un ECA evaluando TCZ en AJI sistémica. Fue un estudio multicéntrico en 43 hospitales miembros de la organización reumatológica PRINTO y PRCSG en Europa y América (N=112, edad promedio 2-17años). El estudio consistió en 2 partes: un ECA doble ciego, placebo, paralelo de 2 grupos con seguimiento de 12 semanas y un ensayo abierto de un solo grupo y tiempo de seguimiento hasta 5 años. Los pacientes recibieron TCZ 12mg/kg si pesaban <30 kg u 8mg/kg si el peso era de  $\geq 30$  kg y fueron elegidos si tuvieran el diagnóstico de AJI sistémica por más de 6 meses con respuesta inadecuada a AINEs y glucocorticoides. El objetivo primario fue la proporción de pacientes con una respuesta de ACR 30 y como objetivos secundarios se evaluaron ACR 50, ACR 70 y ACR 90. El análisis estadístico incluyó un análisis descriptivo, para variables dicotómicas el test Cochran-Mantel-Haenszel, regresión logística en los análisis confirmatorios y análisis de varianza para las variables con cambios desde la medida inicial. En la semana 12 se encontró que los pacientes con TCZ tuvieron mayor respuesta ACR 30 y ausencia de fiebre (85% vs. 24%, p<0.001) a comparación de placebo. Más pacientes en el grupo de TCZ tuvieron una respuesta de ACR 70 (71% vs. 8%, p<0.001) o ACR 90 (37% vs. 5%, p<0.001) en comparación a placebo. Los síntomas sistémicos y alteraciones laboratoriales mejoraron significativamente con TCZ. En el ensayo abierto se observó hasta la semana 52 que 59% de pacientes tuvo una respuesta ACR 90 y ausencia de fiebre, la media (SD) de articulaciones con enfermedad activa disminuyó a 2.8+- 6.5 con 48% de pacientes con enfermedad articular inactiva, mejora de limitación funcional (según el score de CHAQ-DI, >0.75) en

*Eficacia y seguridad de tocilizumab para manejo de Artritis Reumatoide o Artritis Reumatoide Juvenil con falla a tratamiento convencional de primera línea*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 014-2020*

comparación al 82% de base, disminuyó el requerimiento de glucocorticoides, 52% de pacientes los discontinuaron y la media de la dosis de prednisona disminuyó a 0.06+-0.09 por kg por día. La evaluación de seguridad demostró que más pacientes en el grupo TCZ tuvieron efectos adversos (66 vs. 18 pacientes), mayor desarrollo de infección (66 vs. 18 pacientes). Se presentaron 39 efectos adversos serios, (18 se resolvieron sin dejar secuela), 6 pacientes discontinuaron el tratamiento (2 por protocolo por hipertransaminasemia). No se reportaron infecciones oportunistas ni tuberculosis. Se reportaron 3 fallecimientos en el grupo TCZ (2 después de las 52 semanas). (20)

## 4.2 Guías de práctica clínica

En 2018 se publica una GPC para tratamiento de pacientes con AR en España. Se menciona que la combinación de TCZ + leflunomida resulta igual de efectiva que la combinación de TCZ + MTX evaluando este resultado según el DAS 28, HAQ, VES y PCR. En el caso de los medicamentos biológicos, no existieron diferencias significativas en cuanto a la mejoría funcional con el uso de no anti-TNF (rituximab, abatacept o TCZ) comparado con el uso de un segundo anti-TNF en pacientes con AR tras fallo a un primer anti-TNF  $\alpha$ . TCZ ,en dosis de 8 mg/Kg, podría aportar un beneficio algo mayor a otros FARME (abatacept, TCZ de 4 mg/Kg y rituximab) y tofacitinib en las tasas de respuesta ACR20 y ACR50 en pacientes con AR y fracaso a tratamiento con FARME biológicos. La tasa de recaídas en pacientes con AR, tras la optimización de terapia biológica, fluctúa dependiendo de los distintos estudios seleccionados: considera que en el caso de los anti-TNF y de TCZ, los resultados de los distintos estudios identificados (en su gran mayoría de baja calidad metodológica) muestran resultados contradictorios. Refieren que la evidencia disponible en la actualidad fue insuficiente para poder realizar una recomendación concluyente en uno u otro sentido. (21)

En 2013 en Argentina se publica una guía de práctica clínica en el tratamiento de la AR. En el capítulo de TCZ se menciona que está indicado en combinación con MTX para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más drogas FARMEs o con antagonistas del TNF. En estos pacientes TCZ puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX es inadecuado. La dosis recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal por infusión intravenosa, a pasar en una hora, siendo la dosis mínima para adultos de 480 mg y la máxima de 800mg mientras que los intervalos entre infusiones deben ser de 4 semanas. Se recomienda monitoreo clínico, de

laboratorio y radiológico (para evaluar la progresión del daño) en los pacientes que reciban TCZ). En la práctica diaria las transaminasas pueden medirse antes de cada infusión durante los 3 primeros meses (4 primeras infusiones) y luego si no existen alteraciones cada 3 meses. (22)

En 2014 en Chile se publica una guía clínica AUGÉ (Acceso Universal de garantías explícitas) del ministerio de salud para AR, donde mencionan que para el uso del TCZ existe evidencia de buena calidad que demuestra su efectividad, especialmente en la mejoría funcional de la enfermedad. Es utilizado en pacientes en los cuales el MTX como monoterapia ha fallado, y en algunos casos cuando ha fallado algún anti TNF  $\alpha$ . Hay que tener en consideración los efectos adversos, entre los cuales está el aumento de riesgo de infecciones, dislipidemia entre otros. No menciona el uso del TCZ por encima de otras tecnologías. (23)

En el 2017 se publica una guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de AR, AIJ entre otras enfermedades reumáticas por el servicio de inmuno-reumatología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Perú. En el capítulo de tratamiento de AR se menciona al TCZ en pacientes con falla a la terapia convencional con FARMES no biológicos. Se recomienda los anti-TNF $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Etanercept, Certolizumab), seguidos de los biológicos no anti-TNF donde se encuentra el TCZ de 200mg/10mL y de 80mg/4mL a dosis según el peso 8mg/kg cada 4 semanas. En el capítulo de tratamiento para AIJ se mencionan como primera línea los AINES, como segunda línea se mencionan opciones como el MTX (que es la droga de elección para iniciar el tratamiento), leflunomida, sulfasalazina, ciclosporina-A, gamaglobulina endovenosa; mencionan también a los agentes biológicos anti-TNF aceptados para niños: Etanercept y Adalimumab, y al TCZ como otra opción aprobada por la FDA para AIJ en la variedad sistémica a dosis de 8mg/kg en niños con peso mayor a 30kg y 12mg/kg en niños con peso menor a 30kg, aplicación endovenosa cada 2 semanas y en la variedad poliarticular con intervalo de 4 semanas. El TCZ se indica en niños mayores de 2 años con diagnóstico de AIJ poliarticular y sistémica, se contraindica en pacientes con hipersensibilidad o infecciones graves y activas con monitoreo para citopenias y perfil hepático y lipídico. Sin embargo, no se menciona el TCZ como alternativa de preferencia por sobre otras tecnologías. (13)

#### **4.3 Evaluación de tecnologías sanitaria**

En el 2011 en España se publica una ETS para evaluar terapias biológicas en pacientes con AR, donde se concluye que, en pacientes adultos con AR previamente tratados con MTX,

---

*Eficacia y seguridad de tocilizumab para manejo de Artritis Reumatoide o Artritis Reumatoide Juvenil con falla a tratamiento convencional de primera línea  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 014-2020*



naive a terapia biológica y en ausencia de comorbilidades, no existen diferencias entre infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, anakinra y TCZ en la eficacia en términos de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, ni en la interrupción del tratamiento debida a efectos adversos. También se indica que su uso es aprobado para pacientes adultos con AR activa, en combinación con MTX, cuando la respuesta a los FARMES, incluido el MTX, ha sido inadecuada. (9)

En 2019 se publicó en Alemania un estudio de evaluación de agentes biológicos para el tratamiento de AR. En el resultado de la evaluación de terapia combinada de agente biológico más MTX en pacientes con falla previa a MTX, se encontró que existe un mayor beneficio para abatacept, adalimumab, infliximab, y TCZ versus anakinra para enfermedad de poca actividad; así como mayor beneficio de abatacept y TCZ versus anakinra para el dolor; también, mayor daño por parte de golimumab y TCZ versus infliximab para infecciones serias. Tanto en monoterapia después de intolerancia a MTX como en terapia combinada con MTX después del fallo de otro agente biológico, se encuentra que no hay indicativos de mayor o menor beneficio o daño de ningún agente biológico versus otro para la meta del tratamiento y remisión clínica u otros objetivos. (24)

En el 2016 se publica una ETS en Reino Unido para evaluar la efectividad y costo-efectividad de cuatro FARMES: adalimumab, etanercept y TCZ con o sin MTX para el tratamiento de AIJ (excluyendo el sistémico u oligoarticular). Las ratios de costo-efectividad para adalimumab, etanercept y TCZ versus MTX fueron de £38,127, £32,526 y £38,656 por AVAC respectivamente. Se concluye que los FARMES biológicos son superiores a placebo (con/sin MTX) en niños con (predominante) curso poliarticular quienes hayan tenido una respuesta insuficiente a los anteriores tratamientos. (25)

En 2012, se publica en Reino Unido la guía NICE para el tratamiento de AR con TCZ. Se recomienda el uso de TCZ en combinación con MTX en AR en adultos si: a) la enfermedad ha habido una mala respuesta a los FARMES y se usa como otros anti-TNF indicados para AR y descritos en previas guías NICE; b) cuando la enfermedad no respondió al tratamiento con FARMES y un anti-TNF y la persona no puede recibir RTX por alguna contraindicación o por EA a éste y TCZ se use como descrito en guías previas para tratamiento con anti-TNF; c) si la enfermedad no responde adecuadamente a uno o más anti-TNF y a RTX; d) si el fabricante provee TCZ con el descuento acordado como parte del sistema de acceso al paciente. Las personas que estén recibiendo TCZ para el tratamiento de AR que no cumplan los criterios anteriores deberían tener la opción de continuar el tratamiento hasta que ellos o sus médicos lo crean apropiado. El comité menciona que TCZ y otros anti-TNF deben ser

usados en pacientes con respuesta inadecuada a 2 FARMES (a menos que estén contraindicados), tengan un DAS 28 mayor a 5.1. No se menciona su uso por encima de otros anti-TNF. (26)

En 2016 se publica en Perú una ETS por el Seguro Social de salud (ESSALUD), para evaluar la eficacia y seguridad del uso de TCZ para el tratamiento de AIJ en pacientes con falla al tratamiento con aines, glucocorticoides y FARMES. Se recomienda el uso de TCZ ya que tiene un efecto positivo y significativo sobre los parámetros clínicos y la calidad de vida en el tratamiento de pacientes con AIJ sistémica quienes han tenido una respuesta inadecuada a glucocorticoides sistémicos, AINEs y posiblemente FARMES. Se recomienda como alternativa de tratamiento de AIJ sistémica en niños mayores de 2 años. TCZ presenta una mayor frecuencia de eventos adversos moderados y severos en comparación a placebo, sin embargo, estos son controlables. No está recomendado como tratamiento para pacientes mayores de 2 años que responden a tratamiento con MTX o no han sido tratados con MTX previamente. No lo mencionan por encima de otra tecnología sanitaria. (27)

En 2018, García Munitis, publica en Argentina una ETS de respuesta rápida de TCZ para el tratamiento de la AIJ poliarticular. En ella se encuentra evidencia de alta calidad (Grado I), donde por medio de comparaciones indirectas sugieren que la eficacia y seguridad sería similar a Etanercept, ABC y Adalimumab. Su perfil de seguridad coincide con el hallado en adultos con AR tratados con TCZ. Se prescribe en combinación con MTX en AIJ desde los 2 años de edad en pacientes que no respondan al tratamiento previo. En la práctica clínica diaria cuando más de una tecnología es adecuada, se recomienda iniciar el tratamiento con la tecnología menos costosa, teniendo en cuenta los costos de administración, la dosis necesaria y el costo de producto por dosis. Debido a la existencia de diferentes fármacos y tratamientos para la AIJ, es necesario evaluar más estudios que efectúen comparaciones directas entre ellos a fin de determinar la eficacia comparativa de cada uno. No se recomienda TCZ por encima de otras tecnologías. (28)

#### **4.4 Evaluaciones económicas de la región**

En 2010, Becerra Rojas et al., publicó en Perú estudio que compara la costo-efectividad de Abatacept frente a otras terapias biológicas para el tratamiento de la AR moderada a severamente activa en pacientes que hayan fallado el tratamiento con MTX, disponibles en EsSalud. Estas opciones son adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab y TCZ. Se presentó un estudio de costo-efectividad en el Perú que muestra que TCZ tiene 1,87 AVAC

(años de vida ajustados por calidad de vida) en comparación a otros fármacos como el Abatacept con 1,96 AVAC. En evaluación de costos, un paciente con AR y que ha tomado otros medicamentos para tratar su enfermedad y no ha mejorado, el costo promedio (a precios de 2010) de la atención para los 5 años de estudio sería de S/. 198 705 si se tratara con TCZ, S/. 188 534,45 si se tratara con Adalimumab, S/. 175 838,79 si se tratara con Etanercept, S/. 172 033,87 si el tratamiento fuera con Infliximab, S/. 169 263,20 si el tratamiento fuera con Abatacept y S/. 97 373,95 si fuera con Rituximab. Entonces, el tratamiento menos costoso sería con Rituximab durante los 5 años de estudio. Se concluye que Abatacept es dominante frente a Etanercept, Adalimumab, Infliximab y TCZ, desde la perspectiva de EsSalud para el tratamiento de pacientes con AR moderada a severamente activa que han fallado a MTX. (29)

#### **4.5 Valoración del riesgo de sesgo**

Se realizó la valoración de riesgo de la RS incluida de Singh et al. 2010 y esta se presenta en el **Anexo 6**. En ésta RS no se presenta ninguna debilidad crítica, Por lo tanto, la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.

Se realizó la valoración de riesgo de la RS incluida de Castagné et al. 2019 y esta se presenta en el **Anexo 6**. En ésta RS no se presenta ninguna debilidad crítica, Por lo tanto, la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.

## **V. CONCLUSIONES**

La evidencia con respecto a TCZ en AR y ARJ es abundante. Las RS y ECAs identificados demuestran que TCZ es efectivo en AR y ARJ comparado con placebo, pero se asocia a más eventos adversos entre los más importantes se encuentran el aumento de LDH y otros factores de riesgo cardiovascular. Comparado con otros medicamentos biológicos, a través de comparaciones indirectas, no se evidencia superioridad. Las ETS y GPC seleccionadas coinciden en recomendar a TCZ como segunda línea de tratamiento y no mencionan a la tecnología por sobre otra. Una evaluación económica con perspectiva peruana de EsSalud concluye la dominancia de abatacept frente a otros medicamentos biológicos incluido TCZ en pacientes con AR moderada a severa con falla a MTX.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## **IX. REFERENCIAS**

1. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan medical journal*. 2017;34(2):90-101.
2. Vega Aponte C, Rodríguez Chacón J, Martínez Donate J, Ríos la Orden J. Un paciente con artritis idiopática juvenil %J *Pediatría Atención Primaria*. 2014;16:e147-e50.
3. Shoop-Worrall SJW, Kearsley-Fleet L, Thomson W, Verstappen SMM, Hyrich KL. How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47(3):331-7.
4. García-Sevillano L. Avances en artritis reumatoide. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2014;80(1):126-50.
5. Ramanan A, Dick A, Guly C, McKay A, Jones A, Hardwick B, et al. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Rheumatology*. 2020.
6. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Jama*. 2018;320(13):1360-72.

7. Tatiana García Rodríguez, Stephany Gómez Ramírez, Diego Guarniz Huamán, Diego Gutiérrez Zevallos, Esther Hernández Santos, Andrés Herrera Hurtado, et al. Artritis idiopática juvenil: influencia de mutaciones de genes inmunorrelevantes en el desarrollo osteoarticular y bienestar socioemocional. *Revista Médica de Trujillo*. 2017;12(3).
8. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(2):193-202.
9. Castillo Muñoz M, Ubago Pérez R, Flores Moreno S, Beltrán Calvo C. Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Eficacia y seguridad comparada entre diferentes agentes biológicos. España: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2011 [cited 2020 14 de marzo]. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía:[Available from: [https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA\\_2011\\_3\\_Terapia\\_Biologica\\_A\\_R.pdf](https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2011_3_Terapia_Biologica_A_R.pdf)].
10. FDA. ACTEMRA® Prescribing Information: FDA; [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf)].
11. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(7).
12. RoActemra: European Medicines Agency; [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>].
13. guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento Perú: Servicio de Inmuno Reumatología Hospital Arzobispo Loayza; 2017 [cited 2020 14 de marzo]. Available from: [http://www.hospitalloayza.gob.pe/files/TRAS\\_98ea35c625b650a\\_.pdf](http://www.hospitalloayza.gob.pe/files/TRAS_98ea35c625b650a_.pdf).
14. Registro sanitario de productos farmacéuticos Perú: Dirección general de Medicamentos, Insumos y Drogas; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>].
15. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
18. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott A-M, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220178-e.
19. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1110-7.
20. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(25):2385-95.
21. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide España: Sociedad española de Reumatología; 2018 [cited 2020 14 de marzo]. Available from: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>.
22. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea Argentina: Grupo de estudio de Artritis Reumatoidea. Sociedad Argentina de Reumatología; 2013 [cited 2020 15 de marzo]. Available from: [https://www.reumatologia.org.ar/recursos/guia\\_artritis\\_reumatoidea\\_2013.pdf](https://www.reumatologia.org.ar/recursos/guia_artritis_reumatoidea_2013.pdf).
23. Guía clínica AUGE. Artritis Reumatoide Chile: Ministerio de Salud; 2014 [Available from: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Artritis-Reumatoidea-1.pdf>].

24. Cassotta M, Pistollato F, Battino M. Rheumatoid arthritis research in the 21st century: Limitations of traditional models, new technologies, and opportunities for a human biology-based approach. *Altex*. 2019.
25. 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 technology assessment* (Winchester, England). 2016;20(34):1-222.
26. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis UK: NICE; 2012 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta247/resources/tocilizumab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-pdf-82600436098501>].
27. Eficacia y seguridad del uso de tocilizumab para el tratamiento de artritis idiopática juvenil en pacientes con falla al tratamiento con aines, glucocorticoides y farnes. Perú: Seguro Social de Salud - Essalud; 2016 [Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_059\\_SDEPFYOTS\\_DETETS.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_059_SDEPFYOTS_DETETS.pdf)].
28. Munitis P, Sociedad A, De R, Reumatología. R E S U M E N Evaluación de tecnología sanitaria: informe de respuesta rápida. Tocilizumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular *Revista Argentina de*. 2018;29.
29. Becerra Rojas F, Benites Chacaltana C, Aiello E, Zingoni C, Bergman G, Drost P, et al. Costo efectividad de Abatacept en comparación con otras terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severamente activa en pacientes que han fallado al tratamiento con metotrexato en EsSalud para el año 2010 %J *Acta Médica Peruana*. 2011;28:200-10.

## X. ANEXOS

### Anexo 1. Criterios para la clasificación de Artritis Reumatoide 2010 ACR/EULAR. (4)

<b>A. Compromiso articular</b>	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin compromiso de grandes articulaciones)	3
>10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	5
<b>B. Serología (al menos 1 resultado de la prueba es necesario para la clasificación)</b>	
FR negativo y anti-CCP negativo	0
FR débil positivo o anti-CCP débil positivo	2
FR fuerte positivo o anti-CCP fuerte positivo	3
<b>C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 prueba es necesaria para la clasificación)</b>	
PCR normal y VSG normal	0
PCR elevada o VSG elevada	1
<b>D. Duración de los síntomas</b>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1



## Anexo 2. Categorías clínicas (ILAR) de artritis juvenil idiopática. (2)

Tabla 1. Categorías clínicas (ILAR). Criterios de inclusión y exclusión		
Categoría clínica	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artritis sistémica	Artritis + fiebre de 2 semanas de evolución Sin artritis: 1 o 2 criterios + 2 de: adenopatías, serosis, hepatoesplenomegalia	a, b, c, d
Oligoartritis	Artritis en menos de 4 articulaciones Persistente: se mantiene < 4 articulaciones 6 meses desde el inicio Extendida: > 5 articulaciones en los 6 meses desde inicio	a, b, c, d, e
Poliartritis FR+	Artritis > 5 articulaciones, 6 primeros meses de enfermedad FR+: 2 determinaciones (intervalo de 3 meses)	a, b, c, e
Poliartritis FR-	Artritis de 5 articulaciones, 6 primeros meses de la enfermedad FR-	a, b, c, d, e
Artritis relacionada entesitis	Artritis y entesitis Artritis o entesitis y 2 signos: dolor articulación sacroiliaca o inflamatorio lumbosacro HLA B27+ Inicio varones > 6 años Uveítis anterior aguda Antecedentes de: sacroileítis, espondilitis anquilosante, artritis Relacionada con entesitis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome Reiter, uveítis anterior de familiar de primer grado	a, d, e
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis Artritis y 2 o más signos: dactilitis, pocillos ungueales u onicólicosis. psoriasis en familiares de primer grado	b, c, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumplen criterios de ninguna categoría o cumplen más de una categoría	

Las exclusiones corresponden a:

- a) Psoriasis o antecedentes psoriásicos en pacientes o en familiar de primer grado.
- b) Artritis en paciente varón HLA B27+ que inicia síntomas después de los seis años de edad.
- c) Espondiloartrosis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda tanto en paciente como en algún familiar de primer grado.
- d) Factor reumatoide positivo (dos determinaciones al menos con tres meses de intervalo).
- e) Presencia de artritis idiopática juvenil sistémica en el paciente.



### Anexo 3: Criterios de respuesta de ACR (8)

- % Mejoría en el recuento de articulaciones dolorosas\*.**
- % Mejoría en el recuento de articulaciones tumefactas\*.**
- % Mejoría en 3/5 de las siguientes medidas\*:**
  - Evaluación global del paciente (EVA)
  - Evaluación global del médico (EVA)
  - Dolor por el paciente (EVA)
  - Discapacidad (utilizando un cuestionario validado-HAQ)
  - ERS o PCR

**\*El porcentaje de mejoría puede ser al 20, 50, 70 o el n que se desee.**

#### Anexo 4: Escala DAS para evaluar actividad de AR

Escala	Componentes	Interpretación del resultado
<p>DAS (Disease Activity Score)</p>	<p>En la práctica clínica se suele utilizar el DAS28. El resultado se calcula mediante el uso de una calculadora especial que incluye:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) número de articulaciones con inflamación</li> <li>2) número de articulaciones dolorosas (teniendo en cuenta 28 articulaciones: muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos, hombros y rodillas)</li> <li>3) VHS o proteína C-reactiva</li> <li>4) evaluación general de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente mediante la escala analógica visual (VAS, 0-100).</li> </ol>	<p>Rango de valores posibles de 0-9,4. Evaluación de la actividad de la enfermedad:</p> <p>&lt;2,6 pts.: remisión  <math>\leq 3,2</math>: actividad baja  <math>&gt;3,2</math> y <math>\leq 5,1</math>: actividad moderada  <math>&gt;5,1</math>: actividad alta</p> <p>Evaluación de la respuesta al tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- buena: cambio de la actividad <math>\geq 1,2</math> y actividad baja</li> <li>- moderada: cambio de la actividad <math>&gt;0,6</math> y <math>&lt;1,2</math> y actividad baja o moderada o cambio de <math>\geq 1,2</math> y actividad alta o moderada</li> <li>- sin respuesta: cambio <math>&lt;0,6</math> o <math>&lt;1,2</math> y actividad alta.</li> </ul>

## Anexo 5. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
Pubmed/ MEDLINE	(tocilizumab[MeSH Major Topic] OR tocilizumab[Title/Abstract] OR tocilizumab[Supplementary Concept]) AND (Arthritis, Juvenile[MeSH Major Topic] OR Arthritis, Rheumatoid[MeSH Major Topic]) Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews  Siendo la información tan abundante se agregaron filtros metodológicos para revisiones sistemáticas.y ensayos clínicos aleatorizados	179
LILACS/ IBECs	tw:(tw:(tw:(tocilizumab )) AND ( "Rheumatoid arthritis" OR "Artritis Reumatoide" OR "Artritis Reumatoide juvenil" OR "Juvenil Idiopathic Arthritis")) AND ( db:("LILACS"))	26
Cochrane Library	Tocilizumab in All Text AND rheumatoid arthritis in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	13

**Anexo 6: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICAS INCLUIDAS (AMSTAR2)**

	Singh et al (2010)	Castagné et al. (2019)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	1	1
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	1	1
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	1	1
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	1	1
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	1	1
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	1	1
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	1	1
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	1	1
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	1	1
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	1	1
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	1	1
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	1	1

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	1	1
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	1	1
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	1	N/A
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	1	1
Observaciones		
Puntaje global	16	15