



RECOMENDACIÓN

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Artritis idiopática Juvenil - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides ¿Se debe “usar tocilizumab precozmente” en comparación a “no usar”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides

Intervención: Adicionar tocilizumab precozmente

Comparación: No adicionar

Desenlaces (outcomes): Actividad de la enfermedad (funcionalidad y dolor), mortalidad, eventos adversos, complicaciones, reagudización, calidad de vida, remisión.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre artritis idiopática juvenil (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma [Living Overview of the Evidence \(L·OVE\)](#), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas analizando estudios en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica, en los cuales un grupo recibió tocilizumab (el uso precoz o no precoz no se consideró en esta etapa) y otro grupo recibió placebo o no tratamiento. Se identificaron 11 revisiones sistemáticas que incluyeron 11 estudios primarios, de los cuales 8 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Tocilizumab comparado con no tratamiento para artritis juvenil idiopática](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	11 [1-11]
Estudios primarios	8 ensayos aleatorizados [12-19], 3 estudios de otro diseño [20-22]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose sólo 9 revisiones sistemáticas que incluyeron 3 ensayos relevantes para la estimación del efecto, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel. El resto de los ensayos fueron excluidos ya que incluían dar fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o metotrexato como co-intervención [14,16,17,18] o no incluían a pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides [13,15].

Estimador del efecto

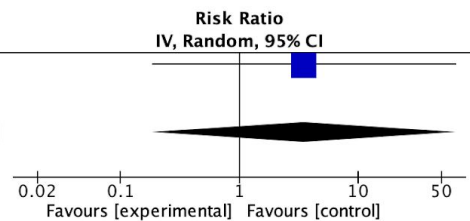
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que ninguna revisión sistemática cumple con todos los requisitos metodológicos establecidos para el presente informe, es decir, incluir los estudios primarios relevantes y entregar un estimador agregado del efecto para los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió rehacer el metanálisis directamente a partir de los estudios primarios considerados relevantes [12,19] para construir la tabla de resumen de resultados.

¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

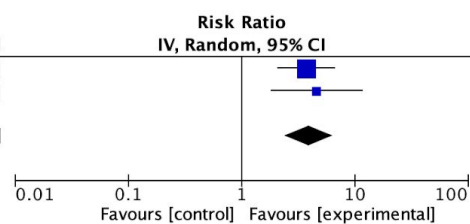
Mortalidad

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
TENDER 2008	3	75	0	37	100.0%	3.50 [0.19, 66.04]
Yokota 2008	0	20	0	23		Not estimable
Total (95% CI)		95		60	100.0%	3.50 [0.19, 66.04]
Total events	3		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)						



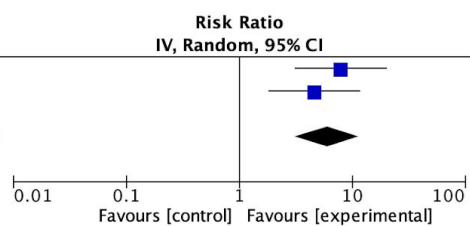
Actividad de la enfermedad: ACR 30

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
TENDER 2008	68	75	9	37	71.9%	3.73 [2.10, 6.61]
Yokota 2008	16	20	4	23	28.1%	4.60 [1.84, 11.51]
Total (95% CI)		95		60	100.0%	3.95 [2.43, 6.43]
Total events	84		13			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.15, df = 1 (P = 0.70); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 5.54 (P < 0.00001)						



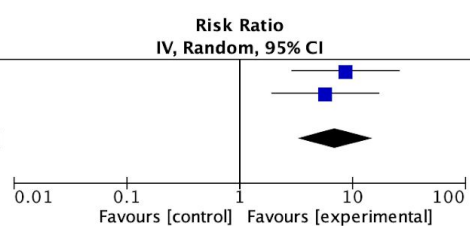
Actividad de la enfermedad: ACR 50

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
TENDER 2008	64	75	4	37	49.3%	7.89 [3.11, 20.01]
Yokota 2008	16	20	4	23	50.7%	4.60 [1.84, 11.51]
Total (95% CI)		95		60	100.0%	6.00 [3.12, 11.53]
Total events	80		8			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.66, df = 1 (P = 0.42); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 5.38 (P < 0.00001)						



Actividad de la enfermedad: ACR 70

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
TENDER 2008	53	75	3	37	49.6%	8.72 [2.92, 26.04]
Yokota 2008	15	20	3	23	50.4%	5.75 [1.94, 17.02]
Total (95% CI)		95		60	100.0%	7.07 [3.27, 15.27]
Total events	68		6			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.28, df = 1 (P = 0.60); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.97 (P < 0.00001)						



Eventos adversos (infecciones)

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
TENDER 2008	60	75	15	37	100.0%	1.97 [1.31, 2.96]
Total (95% CI)		75		37	100.0%	1.97 [1.31, 2.96]
Total events	60		15			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.28 (P = 0.001)						

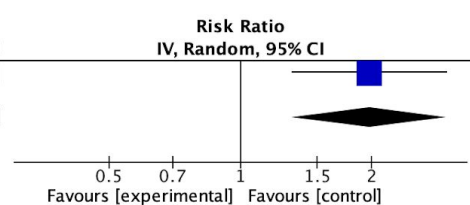


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ADICIONAR TOCILIZUMAB PRECOZMENTE EN PERSONAS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA						
Pacientes	Personas con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides					
Intervención	Adicionar tocilizumab precozmente					
Comparación	No adicionar					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN tocilizumab	CON tocilizumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 3,50 (0,19 a 66,04) -- 155 pacientes/ 2 ensayos [12,19]	0 por 1000	1 por 1000	Diferencia: 1 más (0 a 11 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Usar tocilizumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides podría tener poco impacto en la mortalidad pero la certeza de la evidencia es baja.
Actividad de la enfermedad (ACR 30)***	RR 3,95 (1,31 a 2,96) -- 155 pacientes/ 2 ensayos [12,19]	217 por 1000	856 por 1000	Diferencia: 639 más (310 a 1746 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Usar tocilizumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides probablemente disminuye la actividad de la enfermedad (ACR 30)
Actividad de la enfermedad (ACR 50)***	RR 6,00 (3,12 a 11,53) -- 155 pacientes/ 2 ensayos [12,19]	133 por 1000	800 por 1000	Diferencia: 667 más (283 a 1404 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Usar tocilizumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides probablemente disminuye la actividad de la enfermedad (ACR 50)
Actividad de la enfermedad (ACR 70)***	RR 7,07 (3,27 a 15,27) -- 155 pacientes/ 2 ensayos [12,19]	100 por 1000	707 por 1000	Diferencia: 607 más (227 a 1427 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Usar tocilizumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides probablemente disminuye la actividad de la enfermedad (ACR 70)
Calidad de vida	Este desenlace no fue reportado en la evidencia analizada.					
Eventos adversos: Síndrome de activación macrofágica	Ninguno de los dos ensayos [12,19] (155 pacientes) reportó eventos de activación macrofágica.				⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Usar tocilizumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides probablemente tiene poco impacto en el riesgo de síndrome de activación macrofágico.
Eventos adversos: infecciones	RR 1,97 (1,31 a 2,96) -- 112 pacientes/ 1 ensayo [12]	405 por 1000	799 por 1000	Diferencia: 394 más (126 a 795 más)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada	Usar tocilizumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica en tratamiento con corticoides aumenta el riesgo de infecciones.
Remisión	Este desenlace no fue reportado en la evidencia analizada.				--	--

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.// RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*Los riesgos **SIN tocilizumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON tocilizumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

**Seguimiento entre 6 a 12 semanas.

***Actividad de la enfermedad, evaluado a través de los pacientes que presentaron respuesta JIA ACR 30, JIA ACR 50, JIA ACR 70, definida como ausencia de fiebre y mejora mayor o igual al 30%, 50% y 70%, respectivamente, en 3 o más de las 6 variables evaluadas en JIA core set [23] y enfermedad inactiva (que considera síntomas de artritis idiopática juvenil sistémica), con la posibilidad de que no más de 1 variable haya empeorado por sobre un 30%.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que no está clara la generación de secuencia aleatoria ni el ocultamiento de esta. En el desenlace infecciones se decidió no disminuir ya que en ausencia de sesgo se reforzaría la conclusión de mayor riesgo con la intervención.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que la muestra es pequeña.

REFERENCIAS

1. Amarilyo, Gil, Tarp, Simon, Foeldvari, Ivan, Cohen, Neta, Pope, Tracy D., Woo, Jennifer M.P., Christensen, Robin, Furst, Daniel E.. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 2016;46(3):312-318.
2. Decelle K, Horton ER. Tocilizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(6):822-9.
3. Diener C, Horneff G. Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert opinion on drug safety*. 2019;18(8):719-732.
4. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clinical rheumatology*. 2008;27(1):67-76.
5. Herlin T. Tocilizumab: The evidence for its place in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Core evidence*. 2010;4:181-9.
6. Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, Irvine RJ, Kendrick A. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2011;
7. oeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(10):1839-1849.
8. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1806-12.
9. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murikama MM, Nishimoto N, Smolen JS. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(4):583-9.
10. 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.
11. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, Pope TD, Furst DE. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(4):669-79.
12. TENDER. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A, PRINTO, PRCSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(25):2385-95.
13. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, Cheung N, Williams B, Hazleman B, Price R, Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto T, Panayi GS. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in

- rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(12):3143-50.
14. TOWARD. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(10):2968-80.
 15. CHERISH. 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, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). 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.
 16. OPTION. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987-97.
 17. RADIATE. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(11):1516-23.
 18. CHARISMA. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(9):2817-29.
 19. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998-1006.
 20. Yasuoka R, Iwata N, Abe N, Kohagura T, Nakaseko H, Shimizu M, Kawabe S. Risk factors for hypersensitivity reactions to tocilizumab introduction in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Modern rheumatology*. 2019;29(2):324-327.
 21. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, Tanaka K, Minota S. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(9):1654-60.
 22. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(3):818-25.

23. Ruperto N, Martini A. Networking in pediatrics: the example of the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Arch Dis Child 2011;96: 596-601.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 ((juvenile* AND arthr*) OR jia OR jra OR jiau OR sjia OR sojia)
- #2 (tocilizumab* OR atlizumab* OR tcz* OR Actemra OR RoActemra)
- #3 #1 AND #2