INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-303/V1/19082024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en artritis idiopática juvenil

Fecha de publicación: 19 de agosto de 2024

Índice

Introducción 1
Secukinumab (Cosentyx®) 3
Farmacología 3
Eficacia 3
Resultados 5
Limitaciones, validez y utilidad práctica 8
Seguridad 9
Valoración del beneficio clínico 11
Discusión 11
Conclusión 18
Grupo de expertos 20
Anexo 21
Referencias 24

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de artritis crónicas de causa desconocida que aparecen antes de los 16 años y que persisten durante más de 6 semanas, una vez excluidas otras causas conocidas de artritis, como las infecciones, traumatismos, neoplasias u otras enfermedades inflamatorias. Actualmente, según la Clasificación de la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (*International League of Associations for Rheumatology*, ILAR), la AIJ se divide en las siguientes formas clínicas en función del número de articulaciones afectadas y la presencia de manifestaciones extraarticulares o biomarcadores: artritis sistémica (AIJs), oligoarticular (≤4 articulaciones afectadas, dividida en persistente o extendida), poliarticular (≥5 articulaciones afectadas) con factor reumatoide negativo, poliarticular factor reumatoide positivo , artritis psoriásica (APsJ), artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis indiferenciada[1,2].

La etiología de la enfermedad y la patogénesis de la AIJ no se conocen completamente. No obstante, se sabe que la AIJ comparte muchas alteraciones patológicas que han sido identificadas en la artritis reumatoide. El aumento en la producción de citoquinas en distintas formas de AIJ (por ejemplo, interleucina-1ß e interleucina-6 en AIJs, Factor de Necrosis Tumoral (TNF-α) en AIJ poliarticular) junto con la activación de las células osteoclásticas conllevan el deterioro del cartílago adyacente y el hueso. Un aumento del conocimiento de estos factores, incluyendo la implicación genética, ayudaría a redefinir la clasificación de la AIJ en términos de etiología, respuesta al tratamiento, riesgo de recaída o pronóstico[3]. La inflamación de las articulaciones y el dolor pueden limitar el movimiento en un

inicio y el daño articular progresivo puede causar deformidades e incapacidad permanente[2,3]. Los pacientes pueden llegar a necesitar recambios articulares[2]. La AIJ puede causar trastornos o retrasos del crecimiento en un 10-20% de los pacientes, además de reducir la masa ósea e incrementar el riesgo de osteoporosis. Por otro lado, se asocia a manifestaciones extraarticulares importantes como uveítis que si no se trata puede llegar a ser grave y causar disminución importante de la visión en forma de cataratas, glaucoma o edema macular en hasta un 50-70% de los casos graves[2]. El diagnóstico y tratamiento tempranos son determinantes en el pronóstico de la uveítis que, en general, depende de la categoría clínica de la AIJ, su gravedad, así como el momento y adecuación del tratamiento. Todas las presentaciones de AIJ se asocian con una disminución en la calidad de vida relacionada con la salud, asimismo la enfermedad puede persistir en la edad adulta, causando una morbilidad significativa de forma continua y una calidad de vida deteriorada[4].

Con una incidencia y una prevalencia anuales aproximadas de 10 y 100/100.000 niños, la AIJ es la enfermedad reumática más frecuente en pediatría y una causa importante de discapacidad en niños[3,5,6]. Se estima que la APsJ supone aproximadamente entre un 2% y un 11% de los casos de AIJ y la ARE entre un 3% y un 11%[18].

El objetivo del tratamiento de la AIJ es alcanzar la remisión clínica de la enfermedad o un estado de mínima actividad para prevenir el daño articular, maximizar el funcionamiento físico y promover un desarrollo y crecimiento normal[3,7,8]. La actividad de la enfermedad se evalúa mediante escalas multidimensionales (actividad articular, analítica, limitación funcional, impacto sobre la calidad de vida, etc.) como el índice PedACR (American College of Rheumatology pediatric Index) en ensayos clínicos y las escalas JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score: JADAS10, JADAS27 y JADAS71) y cJADAS (simplificada, que no incluye reactantes de fase aguda) en la práctica clínica[9]. En algunos subtipos de la enfermedad, existen objetivos adicionales como el control de los síntomas sistémicos, la uveítis o el ahorro de corticoides [3].

De acuerdo con los criterios ILAR, los pacientes con APsJ, deben presentar artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes signos clínicos: dactilitis, piqueteado ungueal u onicolisis, antecedentes de psoriasis en un familiar de primer grado. La artritis relacionada con entesitis se define como artritis y entesitis, o artritis o entesitis y con al menos dos de los siguientes criterios: dolor sacroilíaco y/o dolor inflamatorio lumbosacro, presencia de antígeno HLA-B27, inicio de los síntomas en varón a partir de los 6 años, uveítis anterior aguda y antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroleitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado[1].

Actualmente, el abordaje terapéutico para la AIJ incluye los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los glucocorticoides, los fármacos modificadores de enfermedad (FAME). De forma general, los AINE se han empleado al inicio de la patología, pero como tratamiento sintomático ya que por sí solos no alteran la progresión de la enfermedad. Los glucocorticoides se emplean para proporcionar un alivio rápido de los síntomas inflamatorios y para conseguir una mejora funcional, sin embargo los glucocorticoides no deberían ser administrados a largo plazo. Respecto a los FAME sintéticos, el metotrexato es un fármaco muy utilizado, que ha demostrado eficacia en varios ensayos clínicos[10,11,12]. Además, se han autorizado FAME biológicos para el tratamiento específico de la APsJ y la ARE: etanercept (anti-factor de necrosis tumoral o anti-TNF-α) indicado para el tratamiento de APsJ y ARE[13], adalimumab[14] (anti-TNF-α) autorizado para el tratamiento de ARE, y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd), como tofacitinib[15] (inhibidor JAK) indicado en el tratamiento de APsJ y baricitinib[16] (inhibidor JAK) indicado en ARE y APsJ, en la tabla 1 se encuentran descritos.

Secukinumab (Cosentyx®)[17,18]

Secukinumab ha sido autorizado para el tratamiento de la AIJ:

- Artritis relacionada con entesitis (ARE): secukinumab solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la ARE activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no pueden tolerar el tratamiento convencional.
- Artritis psoriásica juvenil (APsJ): secukinumab solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la APsJ activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no toleran el tratamiento convencional.

La dosis recomendada está basada en el peso corporal, peso de <50 kg en el momento de la dosis ésta será de 75 mg, peso corporal≥ 50 kg de peso en el momento de la dosis, ésta será de 150 mg, y se administra por inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3, y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 75 mg se administra en una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra en una inyección subcutánea de 150 mg.

Según la ficha técnica, y para todas las indicaciones que lista, los datos disponibles sugieren que se alcanza respuesta clínica normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Secukinumab también está autorizado en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad candidatos a tratamientos sistémicos. Asimismo, está indicado para el tratamiento de población adulta de psoriasis en placas, artritis psoriásica, y espondiloartritis axial[19].

Farmacología

Secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1/κ monoclonal, que se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleucina 17A (IL-17A). Secukinumab inhibe su interacción con el receptor de IL-17. El bloqueo selectivo de esta citoquina inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, de quimioquinas y de mediadores del daño tisular, y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que participan en la enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria.

IL-17A es una citoquina natural que participa en reacciones inmunitarias e inflamatorias normales. IL-17A desempeña una función clave en la patogenia de la psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica). La frecuencia de células productoras de IL-17, también fue significativamente superior en la médula ósea subcondral de las articulaciones facetarias de pacientes con espondilitis anquilosante. También se ha encontrado un mayor número de linfocitos productores de IL-17A en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica. Se observó que la inhibición de IL-17A es eficaz en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, estableciendo así el papel clave de esta citocina en la espondiloartritis axial.

Eficacia

Se realizó el estudio F2304, que fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para investigar la eficacia y seguridad de secukinumab en el tratamiento de los subtipos de la AIJ, artritis psoriásica y la artritis relacionada con entesitis. Se trata de un estudio de retirada aleatorizado dirigido a eventos, fue un tipo de estudio en el que en la primera fase se administró el fármaco en todos los pacientes de forma abierta y en una segunda fase, doble ciego, se evaluó la retirada para lo cual los pacientes recibieron placebo vs secukinumab. Consistió en un periodo de

reclutamiento de hasta 8 semanas, con tres periodos de tratamiento y un periodo de seguimiento después del tratamiento.

No se desarrollaron estudios dosis respuesta separados en pacientes con AIJ. Basándose en el supuesto de que los pacientes pediátricos con AIJ (ARE y APsJ), responderían de forma similar a los adultos con condiciones similares (espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y artritis psoriásica) y que la exposición a secukinumab sería similar, la selección de la dosis para el primer estudio se basó en un modelo farmacocinético de población que utilizó un ensayo con datos de las indicaciones en adultos para predecir la exposición con secukinumab de acuerdo con el peso corporal de los niños.

En el periodo de tratamiento 1 *(Treatment period* –TP1*),* todos los sujetos recibieron de forma abierta secukinumab en la situación basal (75 mg o 150 mg según su peso < 50 kg o ≥ 50 kg) y cada semana durante las 4 primeras semanas (periodo de dosis de carga) y a la semana 8. La visita del final del periodo 1 fue en la semana 12 y se determinó los sujetos que fueron respondedores (respuesta mínima de 30 puntos en el índice del *American College of Rheumathology, JIA ACR*), que recibieron una dosis de secukinumab y avanzaron al periodo 2. A los sujetos no respondedores no se les administró una dosis de secukinumab y entraron en el periodo de seguimiento después del tratamiento. La dosis del medicamento se administró de forma subcutánea.

El periodo 2 tuvo un diseño aleatorizado, doble ciego y de retirada. Los sujetos que respondieron al tratamiento fueron aleatorizados 1:1 a continuar el tratamiento con secukinumab o cambiar a placebo con cegamiento. Se realizó una aleatorización estratificada por categoría de AIJ (ARE y APsJ). Los sujetos recibieron secukinumab o placebo cada 4 semanas. Los sujetos que experimentaron brotes de la enfermedad entraron en el periodo 3 para recibir secukinumab de forma abierta hasta el final del estudio (última dosis a la semana 100). Los sujetos que no tuvieron ningún brote pudieron continuar en el periodo 2 hasta el final del estudio, sin entrar en el periodo 3.

El periodo 2 fue un periodo dirigido a eventos. Según el protocolo, debía terminar cuando 33 sujetos hubieran experimentado un brote, o cuando todos los sujetos hubieran alcanzado el final del estudio (semana 104), lo que ocurriera antes. El estudio terminó después de que todos los sujetos llegaran a la semana 104, con un total de 31 brotes observados.

Los sujetos debían cumplir entre otros, los siguientes criterios de inclusión: tener entre 2 y <18 años, un diagnóstico confirmado de ARE y APsJ según los criterios de clasificación ILAR. Debían presentar enfermedad activa definida como 3 o más articulaciones inflamadas o si no inflamadas debían estar rígidas y con un rango de movilidad limitado y 1 o más lugares de entesitis activa en la situación basal o documentado en la historia del paciente.

Además, los pacientes debían haber mostrado una respuesta inadecuada (≥ 1 mes) o intolerancia a ≥ 1 AINES; una respuesta inadecuada (≥ 2 meses) o intolerancia a ≥ 1 FAME.

No se permitía el uso concomitante de agentes de segunda línea tales como fármacos modificadores de la enfermedad y/o inmunosupresores, con la excepción de dosis estables de metotrexato, suplementación con ácido fólico, sulfasalazina (en pacientes con ARE), corticosteroides orales y no más de un AINE.

Entre otros criterios para la exclusión de pacientes se mencionó aquellos pacientes que habían recibido medicamentos en investigación en las 4 semanas anteriores, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal no controlada o uveítis activa. Asimismo, se excluyó a aquellos pacientes que habían recibido agentes inmunomoduladores biológicos (entre ellos inhibidores TNFα, coestimuladores células T, anti-IL6, anti-IL1, anti-CD20, secukinumab u otros fármacos biológicos dirigidos a IL-17 o receptor de IL-17, o cualquier medicamento inmunomodulador en investigación). También se excluyó a aquellos sujetos que estaban en tratamiento con opioides de elevada potencia. Asimismo, fueron excluidos los pacientes que habían estado en tratamiento con corticoides intramusculares/intravenosos/intraarticulares las 4 semanas antes de la situación basal. No fueron incluidos aquellos sujetos con historia clínicamente significativa de enfermedad o daño hepáticos.

El medicamento en investigación consistió en una jeringa precargada, disponible como 150 mg en 1,0 mL y 75 mg en 0,5 mL.

La variable principal del estudio fue demostrar que el tiempo hasta el brote en el periodo 2, era superior con secukinumab para los grupos combinados de ARE y APsJ que con placebo. El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento superior o igual al 30% en al menos tres de los seis criterios de respuestas ACR de AIJ y una mejora superior o igual al 30% en no más de uno de los seis criterios de respuesta ACR de AIJ y un mínimo de dos articulaciones activas.

Las variables secundarias incluyeron la evaluación del efecto del tratamiento con secukinumab en todos los sujetos y en cada categoría de AIJ en el periodo 1 hasta la semana 12 con respecto a:

- Criterios pediátricos standard ACR de AIJ (Criterios ACR de AIJ) 30/50/70/90/100 y el estado de enfermedad inactiva.
- Cada componente central de ACR pediátrico de AIJ.
- Cambio desde la situación basal en la puntuación JADAS *(Juvenile Arthritis Disease Activity Score)*.
- Recuento total de entesitis.
- Recuento total de dactilitis.

Se evaluó el efecto de la retirada del tratamiento con secukinumab al final del periodo 2, con respecto a la ACR pediátrico 30/50/70/90/100 de AIJ y el estado de enfermedad inactiva. Asimismo, también se evaluó la farmacocinética, la seguridad e inmunogenicidad de secukinumab y se confirmó la dosis prevista en el periodo 1.

Resultados

Un total de 97 sujetos fueron considerados, de los que 86 se incluyeron en el periodo 1 (ver figura 1 del anexo). De estos 86 sujetos, 83 completaron el periodo 1 y 75 fueron considerados respondedores elegibles para la aleatorización en el periodo 2. Un total de 67 sujetos completaron el periodo 2 y 61 sujetos completaron el estudio entero. La edad media de los sujetos incluidos en el estudio fue de 13,1 años (rango de 2 a 17 años). Solo hubo 3 sujetos situados entre los 2 y <6 años, 22 sujetos 6 -<12 años y 61 sujetos entre 12-<18 años. La mayoría de los sujetos eran hombres (66,3%) y de raza blanca (95,3%). Entre los sujetos incluidos, 52 sujetos (60,5%) tenían ARE y 34 sujetos (39,5%) APsJ. Excepto las diferencias en la distribución de género entre los sujetos con ARE y APsJ (ARE: hombres 78,8%; APsJ: hombres 47,1%), las características demográficas y basales de los sujetos eran en general comparables entre los grupos de tratamiento y categoría de AIJ.

En la situación basal, la puntuación media de JADAS-27 fue 15,072 (DE 7,129; rango 3,3 – 35,3), el recuento medio total de entesitis fue 2,6 (DE 2,51; rango 0 - 13) y el recuento medio total de dactilitis fue 1,0 (DE 2,15; rango 0 - 11). Las características basales de la enfermedad fueron comparables en general, tanto entre los grupos de tratamiento en el periodo 2 como entre los subtipos AIJ. La media total de recuento de entesitis fue ligeramente superior en los sujetos con ERA que en aquellos con APsJ (2,7 vs 2,3). Mientras que la media del recuento total con dactilitis fue superior en sujetos con APsJ que en sujetos con ARE (1,8 vs. 0,4).

Alrededor del 65% de los sujetos con alguno de los dos subtipos recibía metotrexato en la situación basal, el 63% (33/52) de los sujetos con ARE recibieron metotrexato, el 68% (15/22) de los que estaban en tratamiento con secukinumab en el periodo 2 y el 64% (14/22) de los sujetos con placebo en el periodo 2. En el caso de los sujetos con APsJ, el 68% (23/34) estaban en tratamiento con metotrexato, el 73% (11/15) de aquellos en tratamiento con secukinumab en el periodo 2 y el 69% (11/16) en el grupo placebo en el periodo 2. Entre los sujetos con ARE, el uso concomitante de sulfasalazina se reportó en un 23% de los sujetos incluidos en el periodo 1 y en el 18% de los sujetos aleatorizados en el periodo 2.

El análisis completo (*Full analysis set*- FAS: todos los sujetos que recibieron al menos una dosis) y el total del grupo de seguridad fueron idénticos, comprendieron todos los 86 sujetos incluidos en el estudio.

En el periodo 2, los sujetos fueron aleatorizados de forma estratificada 1:1 para recibir tratamiento con secukinumab o placebo. Durante el periodo 2, 22 sujetos con ARE recibieron secukinumab y 22 sujetos con ARE placebo, asimismo 15 sujetos con APsJ recibieron tratamiento con secukinumab y 16 sujetos con APsJ recibieron placebo.

El estudio F2304 alcanzó su variable principal en las categorías combinadas de ARE y APsJ, el tiempo hasta el brote en el periodo 2 fue estadísticamente superior en el grupo tratado con secukinumab comparado con el grupo placebo (Hazard ratio del evento del brote, HR=0,28, IC 95%: 0,13; 0,63, p<0,001). El riesgo de brotes se redujo en un 72% en aquellos sujetos tratados con secukinumab en comparación con sujetos tratados con placebo en el periodo 2.

En el periodo 2, se produjeron un total de 21 brotes en el grupo tratado con placebo comparado con 10 brotes en el grupo tratado con secukinumab. En un año, la tasa libre de brotes fue del 76,7% (IC 95%: 58,7; 87,6) en el grupo tratado con secukinumab y 54,3% (IC 95%: 37,1; 68,7) en el grupo placebo. Al final del periodo 2, la mediana de tiempo hasta el brote de enfermedad no se alcanzó en el grupo tratado con secukinumab y fue 453 días en el grupo placebo.

Figura 1. Estimación de Kaplan-Meier del tiempo hasta el brote de la enfermedad – periodo de tratamiento 2 (FAS2).

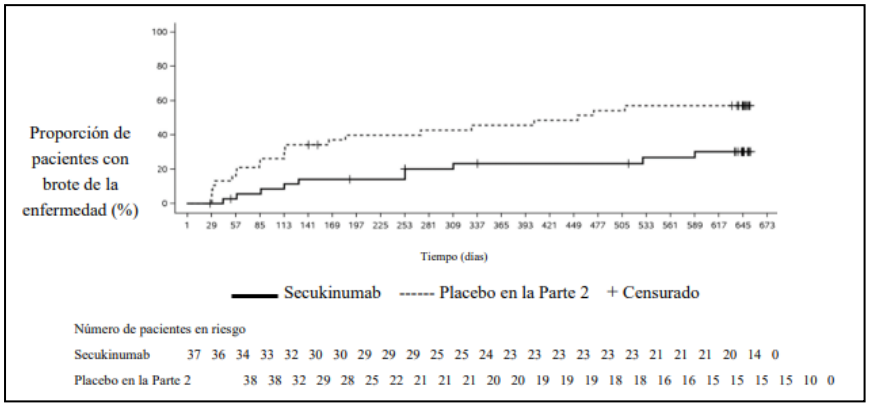


Tabla 1. Análisis de supervivencia del tiempo hasta el brote de la enfermedad- periodo de tratamiento 2.

	Secukinumab (N=37)	**Placebo en la Parte 2** (N=38)
Número de efectos de brote al final de la Parte 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Estimaciones de Kaplan-Meier:		
Mediana, en días (95% IC)	NC (NC, NC)	453,0 (114,0, NC)
Tasa libre de brote a los 6 meses (95% IC)	85,8 (69,2, 93,8)	60,1 (42,7, 73,7)
Tasa libre de brote a los 12 meses (95% IC)	76,7 (58,7, 87,6)	54,3 (37,1, 68,7)
Tasa libre de brote a los 18 meses (95% IC)	73,2 (54,6, 85,1)	42,9 (26,7, 58,1)
Tasa de riesgo para placebo: Estimación (95% IC)	0,28 (0,13, 0,63)	
Valor-p de la prueba de rango logarítmico estratificado	<0,001**	
El análisis se realizó sobre todos los pacientes aleatorizados que recibieron como mínimo una dosis del medicamento en estudio en la Parte 2. Secukinumab: todos los pacientes que no tomaron ningún placebo. Placebo en la Parte 2: todos los pacientes que tomaron placebo en la Parte 2 y secukinumab en otro/s periodo/s. NC = No calculable. ** = Estadísticamente significativo en el nivel de significancia unilateral 0,025.		

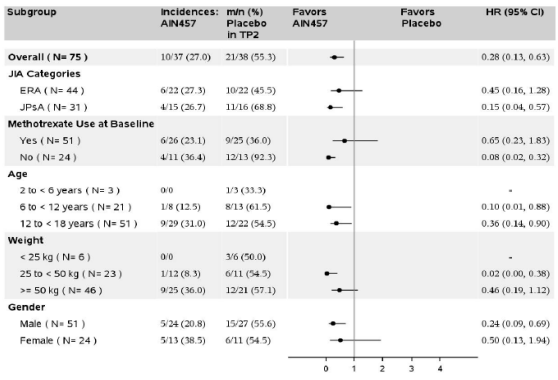
Se realizó un análisis del peor escenario para evaluar los potenciales efectos de los datos que faltaban en los resultados del punto final principal. En el escenario del peor caso, los sujetos en el grupo de secukinumab que interrumpieron prematuramente el tratamiento durante el periodo 2 por cualquier razón se consideró que tuvieron un brote en la fecha de discontinuación del tratamiento. Mientras que los sujetos en el grupo placebo en el periodo 2 se consideraron como censurados a los 645 días. Los resultados de los análisis de sensibilidad, estimaron una

reducción relativa del 51% en el riesgo de presentar brotes de la enfermedad en aquellos sujetos tratados con secukinumab en comparación con el placebo en el periodo 2 (HR=0,49, IC 95%: 0,25; 0,97, p=0,021).

Se observó un aumento en el tiempo hasta el brote en el periodo 2 en ambas categorías de AIJ, en los sujetos tratados con secukinumab respecto al placebo. En el subgrupo de pacientes con ARE, se estimó una reducción relativa del 55% en el riesgo de brote de la enfermedad en aquellos pacientes tratados con secukinumab respecto a los tratados con placebo en el periodo 2 (HR=0,45, IC 95%; 0,16: 1,28). La estimación de la tasa libre de brotes en un año después de la aleatorización fue 75,6% (IC 95%: 50,9; 89,1) en el grupo tratado con secukinumab vs. 63,0% (IC 95%: 39,4; 79,5) en el grupo placebo. En el subgrupo con APsJ, se realizó una estimación del 85% de reducción relativa en el riesgo de brotes de la enfermedad en sujetos tratados con secukinumab comparados con placebo en el periodo 2 (HR=0,15, IC 95%: 0,04; 0,57), y la estimación de la tasa libre de brotes en un año después de la aleatorización fue 77,5% (IC 95%: 44,8; 92,3) en el grupo tratado con secukinumab vs. 42,2% (IC 95%: 18,1; 64,6) en el grupo placebo.

En los análisis de subgrupos descriptivos basados en la edad, peso, sexo y uso de metotrexato en la situación basal, las estimaciones de los Hazard ratios fueron favorables para secukinumab en todos los subgrupos (ver figura 2).

Figura 2. Hazard ratio del tiempo hasta el brote de la enfermedad por subgrupo – periodo 2 (FAS2).

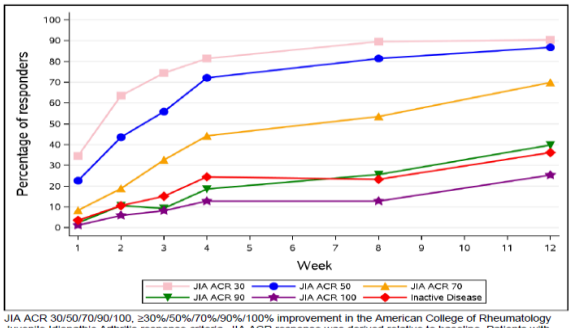


n : Number of patients in FAS2
m : Number of events at the end of TP2
m/n : Proportion of patients with disease flare in TP2

Respecto a las variables secundarias, durante la fase abierta de tratamiento con secukinumab en el periodo 1 las mejoras en la actividad de la enfermedad se observaron ya durante las primeras semanas. En la semana 12, se logró una respuesta ACR 30 de AIJ en el 90,4% (IC95%: 81,4; 95,4) de los sujetos que completaron el periodo 1, que fueron elegibles para ser aleatorizados al periodo 2. Una respuesta ACR 70 de AIJ se alcanzó en el 69,9% (IC95% 58,7; 79,2) de los sujetos, y el estado de enfermedad inactiva se obtuvo en el 36,1% (IC95% 26,1; 47,5) de los sujetos (ver figura 3).

Las mejoras se observaron en todos los componentes centrales de ACR de AIJ, con las mejoras más relevantes en el recuento de articulaciones activas (79,3%) y en la mejora de la evaluación global del médico (77,4%) y la menor mejora (13,6%) en la mediana de CRP (Proteína C-reactiva).

Figura 3. Respuesta ACR 30/50/70/90/100 de AIJ y enfermedad inactiva para todos los sujetos por visita – periodo 1 (FAS1).

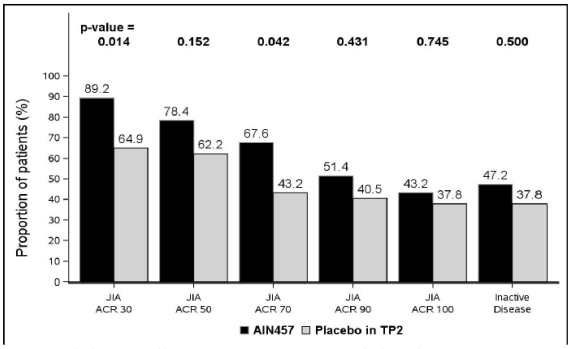


JIA ACR 30/50/70/90/100, ≥30%/50%/70%/90%/100% improvement in the American College of Rheumatology Juvenile Idiopathic Arthritis response criteria. JIA ACR response was derived relative to baseline. Patients with non-missing values were included in the analysis.

Desde el comienzo del tratamiento se observaron en el periodo 1 reducciones en la puntuación JADAS, que indican una disminución de la actividad de la enfermedad, con un efecto bien establecido a partir de la semana 4. Para todos los sujetos en periodo 1, la media de puntuación JADAS-27 disminuyó desde una puntuación basal de 15,07 (DE 7,13) a 4,64 (DE 4,72) en la semana 12, la media de disminución de la situación basal a la semana 12 fue-10,49 (DS 7,23). El cambio medio en el recuento total de entesitis respecto a la situación basal fue -1,8 (DE 2,31) y en el recuento total de dactilitis -0,8 (DE 1,83).

La proporción de sujetos que al final del periodo 2 tuvieron una respuesta ACR de AIJ o cumplieron los criterios de enfermedad inactiva, fue superior entre aquellos sujetos aleatorizados a continuar secukinumab comparados con aquellos a los que se les asignó placebo (ver figura 4). Debido a que se trató de un diseño dirigido a eventos, el final de periodo 2 se basó en la última vistita del periodo 2 de cada individuo.

Figura 4. Respuesta ACR 30/50/70/90/100 de AIJ y enfermedad inactiva al final periodo de tratamiento 2 (FAS2).



AIN457: all patients who did not take any placebo. Placebo in TP2: all patients who took placebo in TP2 and AIN457 in other period/s.
Due to the event driven design of the study, the end of TP2 is based on individual patient's last visit at TP2.
JIA ACR 30/50/70/90/100, ≥30%/50%/70%/90%/100% improvement in the ACR JIA response criteria. JIA ACR response was derived relative to baseline.
P-values are from the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, adjusted for analysis factors JIA category (ERA or JPsA) and methotrexate use at baseline without adjustment for multiplicity of testing.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El diseño del estudio fue doble ciego, controlado con placebo, dirigido a eventos y con una retirada aleatorizada. Según la directriz del CHMP sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2)[3]¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., un diseño de retirada aleatorizado controlado con placebo puede ser considerado aceptable para aquellos productos que tienen una eficacia y seguridad bien establecida en adultos. El empleo de placebo como grupo de comparación se considera aceptable, aunque hubiera sido de interés contar con un brazo comparativo que incluyera un FAMEb.

En principio los criterios de elegibilidad establecidos fueron consistentes con la indicación propuesta. Sin embargo, los criterios de inclusión requerían una respuesta inadecuada (≥ 1 mes) o intolerancia a ≥ 1 AINES, así como una respuesta inadecuada (≥ 2 meses) o intolerancia a ≥ 1 FAME, mientras que la indicación solicitada solo establecía que secukinumab estaba indicado en ARE o APsJ en pacientes que habían respondido de forma inadecuada, o que no toleraban, el tratamiento convencional (lo que podía ser entendido como que solo implicaba a los AINES). Se menciona en la ficha técnica que se consulte el apartado 5.1 donde se describe la población incluida en el estudio.

Una desviación del protocolo implicó el uso inapropiado de medicación prohibida o que no fue aceptable en una elevada proporción de sujetos. Se proporcionaron datos por parte del titular de la autorización de comercialización para aclarar que la mayoría de esas desviaciones del protocolo estuvieron relacionadas con la dosis de corticoesteroides, FAME orales o AINES, que no se mantuvieron desde la situación basal, la mayoría de las desviaciones fueron discontinuaciones o reducciones de dosis. Las desviaciones estuvieron balanceadas entre ambos

grupos de tratamiento del periodo 2, el titular de la autorización de comercialización (TAC) no consideró que tuvieran un impacto en los análisis de eficacia. Esta aclaración se consideró aceptable por el CHMP.

Proporcionar un único Hazard ratio como medida del efecto del tratamiento puede criticarse por su sesgo de selección inherente (el riesgo inmediato de brotes se compara entre los grupos que se ven afectados por una selección, es decir, aquellos que no habían tenido un brote) lo que puede conducir a que la relación de riesgo no sea constante. Las proporciones estimadas de sujetos que experimentan brotes en puntos de tiempo seleccionados se pueden comprender mejor y se pueden obtener de los análisis realizados por el titular de la autorización de comercialización.

En ausencia de un comparador con cegamiento no es posible evaluar hasta qué punto las respuestas y las mejoras en la actividad de la enfermedad pueden reflejar un efecto del tratamiento en el periodo 1.

El resumen de la respuesta de la AIJ en el momento en el que se observó el brote de la enfermedad y en las evaluaciones posteriores, ayudan a comprender el estado de la enfermedad en relación con la situación basal y si la actividad de la enfermedad mejora después del re-tratamiento (en los sujetos que recibieron placebo en el periodo 2), si bien es cierto que estos datos son abiertos y carecen de un brazo de control. Los resúmenes también proporcionan información sobre la solidez de la definición de brote como punto final y como criterio que guía las decisiones de tratamiento.

En general, los análisis de datos proporcionados son adecuados para cumplir el objetivo principal. Si bien entre los objetivos establecidos en el estudio no se incluyó una comparación de los beneficios y los riesgos de las posibles alternativas de tratamiento más allá del criterio de valoración principal, el diseño del estudio en sí mismo no parece impedir también tales comparaciones.

Considerando la duración del estudio, el abandono durante el mismo fue moderado, con más del 70 % de los sujetos completando los 2 años planificados de tratamiento.

Al final del periodo 2, solo el 55 % de los sujetos que se asignaron a placebo habían experimentado un brote. Por lo tanto, una proporción sustancial de pacientes con una respuesta temprana a secukinumab podrían obtener un beneficio del tratamiento a largo plazo, incluso con un ciclo de tratamiento corto. Aunque los resultados disponibles no se consideran suficientemente sólidos para establecer recomendaciones de tratamiento a largo plazo en la ficha técnica, estos aspectos se consideran de relevancia clínica potencialmente sustancial. Por ello se recomendó al TAC que estudiase la efectividad y la utilidad de diferentes estrategias de tratamiento a largo plazo en pacientes con AIJ.

La experiencia clínica disponible en los pacientes más jóvenes, que se proponían inicialmente para su inclusión en la indicación (es decir, pacientes de 2 a <6 años de edad), se limitó a 3 sujetos. Además, todos estos sujetos fueron aleatorizados para recibir placebo en el periodo 2, lo que limita aún más la posibilidad de sacar conclusiones sobre los efectos a largo plazo. Todos estos sujetos desarrollaron al menos una respuesta ACR 70 de AIJ al final del periodo 1, pero la experiencia en estos niños más pequeños se consideró muy limitada. Por lo que el TAC decidió excluir este grupo de edad de la indicación durante el procedimiento.

Seguridad

La seguridad se basó también en el estudio de fase 3 F2304. La población de seguridad incluyó a todos los pacientes que estuvieron expuestos al medicamento en estudio (N=86). Además, se realizó un estudio comparativo tabulado con los resultados de seguridad del estudio F2304 en la indicación actual y los datos agrupados de los dos estudios previos, realizados en pacientes con psoriasis pediátrica.

Se evaluó la seguridad en la población general a lo largo de todo el periodo de estudio (TP1+TP2+TP3). El diseño del estudio de retirada aleatorizada limita la comparación de la seguridad entre los grupos de tratamiento aleatorizados

(secukinumab vs. placebo en el periodo 2). Puesto que todos los pacientes recibieron secukinumab en el periodo 1, no se puede excluir un efecto remanente de secukinumab en los pacientes que fueron aleatorizados a placebo en el periodo 2.

Todos los pacientes recibieron secukinumab en el periodo 1 y 3, y placebo o secukinumab en el periodo 2. De forma global, la media de duración de la exposición al medicamento en estudio (secukinumab o placebo) durante el periodo de estudio (TP1+TP2+TP3) fue 601 días. La duración media de la exposición durante el periodo 2 fue superior en el grupo de secukinumab (456 días) comparado con el grupo placebo (358 días), lo que refleja que una elevada proporción de pacientes aleatorizados con placebo dejaron el periodo 2 debido a los brotes. En el periodo 1 el 96,5% de los pacientes completaron el tratamiento, en el periodo 2 el 89,3% y en el periodo 3 un 81,3%.

El diseño del estudio permitió el uso continuado y estable de dosis de AINES, metotrexato, sulfasalazina (solo en pacientes con ARE), y/o corticosteroides durante el periodo 1 y 2. La administración de medicamentos concomitantes se realizó en más del 98% de los pacientes y estuvo relativamente bien equilibrada entre ambos grupos de tratamiento. En general, los 5 medicamentos más utilizados fueron el ácido fólico, metotrexato, paracetamol, ibuprofeno y naproxeno.

Los eventos adversos emergentes con el tratamiento (en adelante EA) se notificaron en el 91,9% de los pacientes en todo el periodo de tratamiento. En general, los EA que se produjeron con mayor frecuencia, categorizados según la Clasificación por órganos y sistemas *(SOC - System Organ Class),* fueron la infecciones e infestaciones (79,2% grupo tratado con secukinumab vs 78,9% placebo en el periodo 2), los trastornos gastrointestinales (50% grupo secukinumab vs 55,3% placebo en el periodo 2) y las alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo (35,4% grupo secukinumab vs 39,5% placebo en el periodo 2). Asimismo, la frecuencia de EA en la categoría de alteraciones respiratoria, torácica y mediastinales fueron superiores en el brazo de tratamiento con secukinumab que en el grupo placebo en el periodo 2 (33,3% vs 23,7%). Asimismo, se produjeron EA en la categoría de neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (quistes y pólipos) en un 10,4% de los pacientes tratados con el medicamento en investigación vs ninguna en el grupo placebo.

Los EA notificados de forma más frecuente por término preferido (≥15% de los sujetos) fueron nasofaringitis (31,4%), diarrea (19,8%), náuseas (22,1%), infecciones del tracto respiratorio superior (22,1%), y tos (15,1%).

Considerando términos preferidos, las frecuencias de EA fueron más numerosas en el grupo tratado con el medicamento en investigación respecto al grupo tratado con placebo en el caso de diarrea (22,9% vs 15,8%), artralgia (16,7% vs 10,5%), faringitis (12,5% vs 7,9%) y gripe (10,4% vs 0%). Las frecuencias fueron bastante similares entre ambos grupos de tratamiento en el caso de nasofaringitis (33,3% vs 28,9%), náuseas (22,9% vs 15,8%) e infecciones del tracto respiratorio superior (20,8% vs 23,7%), en el grupo tratado con el medicamento en investigación y el grupo placebo, respectivamente.

Los EA que posiblemente estuvieron relacionados con el medicamento en estudio según el investigador se reportaron en el 37,2% de los pacientes en todo el periodo de tratamiento. Estos EA fueron notificados con mayor frecuencia en la SOC de infecciones e infestaciones (12,8%), alteraciones gastrointestinales (8,1%) y a alteraciones generales y en el lugar de administración (8,1%). No se notificaron casos de eventos cardiovasculares mayores, infecciones micobaterianas, reactivación por hepatitis B o malignidades.

La mayoría de los EA en el periodo de tratamiento completo fueron leves o moderados: 46,5% fueron notificadas como EA leves mientras que un 43% fueron reportados como moderados. No se produjeron muertes durante el estudio. Se produjeron EA graves en un 12,8% de los pacientes. Los EA serios que notificaron de forma más frecuente fueron las infecciones e infestaciones (8,1%). En general, pocos pacientes requirieron interrupción en la dosis o discontinuación del fármaco en estudio debido a EA. Los EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento se notificaron en un 9,3% y a la interrupción en un 8,1% de los pacientes. Los EA que produjeron la discontinuación e interrupción del

tratamiento se produjeron en ambas categorías de AIJ, en 3 pacientes con ERA en ambos casos, y en APsJ en 5 y 4 pacientes respectivamente

Para evaluar la consistencia de la seguridad en pacientes con diferentes características basales, se realizaron análisis de subgrupos siguiendo factores intrínsecos como la edad, el sexo y el peso, pero también factores extrínsecos como el uso de metotrexato. Los resultados de estos análisis fueron consistentes con aquellos obtenidos en la población general y no revelaron ninguna preocupación específica de seguridad en ninguno de los subgrupos.

La incidencia de alteraciones hepáticas fue baja y no hubo pacientes que cumplieran los criterios de laboratorio de la ley de Hy.

El estudio F2304 es un estudio de 2 años con un estudio adicional de extensión para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo en las categorías de AIJ de ARE y APsJ. Los datos del estudio de extensión (F2304E1), no se incluyeron en la solicitud pero el TAC se ha comprometido a facilitarlos.

Valoración del beneficio clínico

Secukinumab demostró un efecto estadísticamente significativo y un aumento del tiempo hasta los brotes clínicamente relevante[18]. Asimismo, durante el periodo 1 las mejoras en la actividad de la enfermedad fueron rápidas, en la semana 12 casi el 70% de los sujetos había alcanzado la respuesta ACR 70 de AIJ y el 36% se encontraban en estado de enfermedad inactiva. Si bien es cierto que esto se produjo en un periodo no controlado y abierto, se puede considerar que apoya la citada relevancia clínica del tratamiento.

Respecto a la seguridad, reconociendo las limitaciones derivadas de un estudio cruzado, el perfil de seguridad observado en el estudio F2304 parece ser, hasta el, momento similar a los datos reportados previamente con secukinumab.

Discusión

El abordaje terapéutico de la AIJ se centra en múltiples aspectos cruciales para mejorar la calidad de vida de los niños y adolescentes afectados. Los objetivos específicos comprenden el control efectivo de la inflamación, la mitigación del dolor, la prevención del daño articular, la promoción del crecimiento y desarrollo normales, así como la minimización de eventos adversos asociados al tratamiento. Un punto clave en el manejo de la AIJ es la preservación de la función articular, para lo cual se identifica una "ventana de oportunidad". Esta ventana sugiere que iniciar un tratamiento intensivo al comienzo de la enfermedad puede lograr una inducción precoz y mejorar significativamente el curso de la enfermedad [8,20].

En este contexto, los FAME desempeñan un papel esencial. El tratamiento temprano con FAME contribuyen a la preservación de la función articular y al control efectivo de la inflamación, elementos cruciales para el manejo integral de la AIJ. Adicionalmente, se emplean los AINE como parte del primer escalón terapéutico, especialmente durante el proceso de estudio y diagnóstico. Los AINE también pueden utilizarse como tratamiento puente, para control fundamentalmente sintomático, así como los corticoides, mientras los FAME alcanzan su pleno efecto terapéutico[8].

Entre los FAME sintéticos, el MTX es el más comúnmente prescrito. Los efectos adversos gastrointestinales y riesgos de toxicidad hepática se encuentran entre sus posibles efectos adversos más frecuentes. Los FAMEb representan una estrategia avanzada en el tratamiento de la AIJ, al dirigirse selectivamente contra moléculas clave implicadas en la inflamación sinovial o modular la respuesta de los linfocitos T [21]. En España, los FAMEb disponibles para el tratamiento de la AIJ, concretamente ARE y APsJ incluyen etanercept, adalimumab, secukinumab y los FAMEsd incluyen a tofacitinib, baricitinib. Todos estos se indican a partir de los 2 años, excepto secukinumab que está indicado a partir de los 6 años.

Se ha obtenido evidencia de la eficacia de secukinumab en el estudio F2304 realizado en pacientes pediátricos que tenían de 2 a <18 años, con subtipos de AIJ de ARE o APsJ, y ha mostrado un perfil de seguridad aceptable. El diseño del estudio fue doble ciego, controlado con placebo, dirigido a eventos y con una retirada aleatorizada. Según la directriz del CHMP sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la AIJ (EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2)[3], un diseño de retirada aleatorizado controlado con placebo puede ser considerado aceptable para aquellos productos que tienen una eficacia y seguridad bien establecida en adultos. Además, el enfoque dirigido a los eventos se recomienda que sea considerado para evitar el riesgo de que la fase de retirada sea demasiado corta para mostrar una diferencia en la tasa de brotes entre el grupo tratado con el nuevo medicamento y placebo. Teniendo en cuenta la amplia experiencia clínica de la que dispone secukinumab, el diseño general del estudio es consistente con la guía. El tamaño de la muestra dirigido al evento, se considera adecuado para detectar los efectos clínicamente relevantes y estadísticamente significativos. Asimismo, la aleatorización y el cegamiento se consideran apropiados.

Los métodos de evaluación incluidos en los estudios estuvieron de acuerdo con la guía y los puntos finales seleccionados permiten una caracterización de la eficacia completa. De acuerdo con la guía del CHMP, debido al sesgo que existe hacia los respondedores en los estudios de retirada, se debería intentar obtener un resultado significativo a lo largo del tiempo como es ACR Pediátrico 70, 90, o niveles de actividad de la enfermedad mínimos o de remisión o enfermedad inactiva al año o los 2 años. Estos resultados fueron incluidos en las variables secundarias del estudio.

La reducción de la dosis, la interrupción y la vuelta al tratamiento debería ser evaluada en el desarrollo clínico debido a las características de fluctuación de la AIJ. Aunque no se consideró este aspecto directamente, el estudio F2304 permite analizar la necesidad de continuar el tratamiento en un paciente que esté respondiendo bien. Aproximadamente el 70% de los sujetos completaron los dos años de tratamiento planificados. Asimismo, las características demográficas y basales fueron generalmente comparables entre los grupos de tratamiento.

El estudio F2304 demostró una prolongación estadísticamente significativa en el punto final primario, en el tiempo hasta el brote con secukinumab comparado con el placebo en el periodo 2 (HR de exacerbaciones = 0,28, IC 95%: 0,13; 0,63, p<0,001). El análisis primario fue apoyado por el análisis del peor escenario, confirmando la robustez de los resultados con respecto a los datos censurados durante las 92 semanas de seguimiento. Una prolongación del tiempo hasta el brote se observó en el grupo tratado con secukinumab en comparación con el placebo en sujetos tanto con ARE como con APs. En pacientes con ARE el riesgo de brote con placebo fue más bajo que en los sujetos con APsJ. Otros análisis de subgrupos descriptivos (basados en la edad, peso, sexo, y uso de metotrexato basal) proporcionaron HR <1 para todos los subgrupos. Cabe destacar que el efecto del tratamiento con secukinumab fue más pronunciado en los pacientes que no estaban usando metotrexato, lo que podría atribuirse al menor tamaño de efecto derivado de la eficacia del antagonista del folato, pero la eficacia incremental se observó en ambos subgrupos tratados o no con metotrexato. También habría que mencionar que todos los sujetos que se encontraron entre los 2 y 6 años de edad fueron aleatorizados a placebo en el periodo 2, por lo que no fue posible evaluar la eficacia para el punto final primario en este grupo de edad.

Durante el periodo 1, las mejoras en la actividad de la enfermedad fueron rápidas y alrededor del 90% de los sujetos completaron el periodo 1 alcanzando una respuesta ACR 30 de AIJ. Casi un 70% de los sujetos alcanzaron una respuesta ACR 70 de AIJ y un 36% tuvieron un estado de enfermedad inactivo, aunque esto se produjo en el contexto de un periodo abierto y no controlado, se puede considerar que sugiere un efecto clínicamente relevante del tratamiento.

La separación de las curvas de Kaplan Meier se produjo mayoritariamente durante los primeros 4-5 meses después de la aleatorización al periodo 2, sugiriendo que el riesgo de brotes varía entre los pacientes, y que aquellos que tienen una mayor necesidad de seguir con el tratamiento tienen brotes durante los primeros meses tras la discontinuación

con secukinumab. Asimismo, solo el 55% de los sujetos asignados a placebo experimentaron un evento al final del periodo 2. Por lo que una proporción considerable de pacientes que tuvieron una respuesta temprana con secukinumab podría obtener un beneficio a largo plazo del tratamiento incluso si el curso del tratamiento fue corto. Además, en el momento en el que se produjeron los brotes, los niveles de actividad de la enfermedad de los sujetos fue a menudo mejor que en la situación basal, con un tercio de los sujetos cumpliendo el criterio ACR 50 de AIJ en el grupo placebo. Sin embargo, entre los sujetos que cumplieron con los criterios de los brotes y continuaron con secukinumab, los perfiles de respuesta de ACR de AIJ parece que no fueron diferentes a los de aquellos sujetos que no tuvieron brotes, con tasas de respuesta ACR 50 de AIJ que se sitúan alrededor del 80% en los sujetos que tuvieron brotes vs. 90% en los sujetos que no tuvieron brotes. Lo que sugiere que la definición de brote puede no haber sido un indicador específico de pérdida de respuesta permanente. Debido a que se volvió a tratar a los pacientes con secukinumab de forma abierta, no se pudo realizar una comparación de los resultados entre las poblaciones que continuaron o cesaron secukinumab en la semana 12. Para haber podido evaluar mejor el beneficio a largo plazo, habría sido necesario disponer de un control con placebo durante un periodo superior.

En el estudio F2304 la mayoría de los sujetos experimentaron EA (91,9%). El estudio tuvo una duración media de exposición al tratamiento (secukinumab o placebo) de 601 días (TP1+TP2+TP3), el tiempo de exposición se consideró adecuado. En general, los EA reportados con mayor frecuencia fueron clasificados según SOC como infecciones e infestaciones (79,1%), trastornos gastrointestinales (52,3%) y alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo (37,2%). Los EA que se notificaron con mayor frecuencia por término preferido (≥15%) fueron nasofaringitis (31,4%), diarrea (19,8%), náuseas (22,1%), infecciones del tracto respiratorio superior (22,1%) y tos (15,1%). No se produjeron muertes en el estudio. Los EA graves reportados fueron en el 12,8% de los pacientes y todos se notificaron en pacientes que recibieron secukinumab. Los datos de seguridad fueron consistentes de forma global con el perfil de seguridad de secukinumab basándose en los amplios datos existentes en adultos en diferentes indicaciones, incluyendo psoriasis, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y en pacientes con psoriasis pediátrica.

Etanercept está autorizado en el tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato. También está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato; y en el tratamiento de la ARE en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Los datos que dieron lugar a la autorización provienen del estudio 3338, fase 3b, con un brazo de tratamiento, abierto, multicéntrico que incluyó a pacientes con artritis idiopática juvenil oligoarticular extendida a partir de dos años, y con ARE y APsJ en pacientes partir de 12 años. La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzaban ACR30 pedi a las 12 semanas. En este estudio de un solo grupo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE), 38 pacientes con ARE (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con APsJ (12 a 17 años) fueron tratados con etanercept a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. Un total de 109 sujetos (88,6%, IC 95%: 81,6%, 93,6%) alcanzaron una respuesta ACR30 Ped. Los porcentajes para los pacientes con AIJ oligoarticular, ERA, APsJ que alcanzaron respuesta para ACR 30 Ped a las 12 semanas fueron similares (89,7%, 83,3%, 93,1% respectivamente) En cada uno de los subtipos de AIJ, demostraron una mejoraría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico.

En el estudio 3338, 45 sujetos (35,4%) informaron sobre al menos 1 TEAE (*Treatment-Emergent-Adverse Event),* excluyendo infecciones y las reacciones en el lugar de la inyección, a lo largo de las 12 semanas. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza (5,5%), seguidos de fatiga, fiebre, dolor abdominal y diarrea (4 sujetos respectivamente, 3,1%). 58 sujetos (45,7% reportaron infecciones emergentes con el tratamiento. Las más frecuentes en las vías respiratorias superiores (14,2%), seguidas de faringitis, rinitis, gastroenteritis y bronquitis. No se observaron

diferencias relevantes entre los subtipos de AIJ. 10 sujetos (7,9%) notificó al menos una reacción en el lugar de la inyección . El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

Un total de 109 sujetos participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años adicionales durante un total de 10 años. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo etanercept; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con etanercept después de una retirada anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían parado la administración de etanercept (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba etanercept podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como ≥ 30% de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con ≥ 30% de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de etanercept fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución[13,22].

Adalimumab está autorizado en combinación con metotrexato en el tratamiento de la AIJ poliarticular activa en pacientes a partir de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. Además, adalimumab está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis (ARE) activa en pacientes a partir de 6 años que han presentado una respuesta insuficiente, o son intolerantes, al tratamiento convencional.

Los datos que dieron lugar a la extensión de indicación en ARE provienen de un estudio M-11328. Se evaluó la seguridad y eficacia de adalimumab en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego en 46 pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con artritis asociada a entesitis moderada, con al menos 3 articulaciones activas, y con una respuesta inadecuada a AINES y metotrexato/sulfasalazina. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 24 mg/m^2 de área de superficie corporal (ASC) de adalimumab hasta un máximo de 40 mg o placebo en semanas alternas durante 12 semanas. Tras el periodo doble ciego se continuó con un periodo abierto (PA) durante el que los pacientes recibieron 24 mg/m^2 de ASC de adalimumab hasta un máximo de 40 mg en semanas alternas por vía subcutánea durante 192 semanas adicionales. La variable principal del ensayo fue el porcentaje de cambio respecto al inicial de la Semana 12 en el número de articulaciones activas con artritis (inflamación no atribuida a la deformación o articulaciones con pérdida de movilidad más dolor y/o sensibilidad), que se alcanzó con una media de -62,6% en pacientes en el grupo de adalimumab comparado con el - 11,6% en pacientes en el grupo placebo. Durante el PA se mantuvo la mejora en el número de articulaciones activas con artritis hasta la Semana 156 para los 26 de 31 pacientes (84%) del grupo de adalimumab que permanecieron en el estudio. A pesar de que no sea estadísticamente significativo, la mayoría de los pacientes mostraron mejoras clínicas en variables secundarias como el número de zonas de entesitis, el recuento de articulaciones dolorosas (RAD), el recuento de articulaciones inflamadas (RAI), la repuesta ACR 50 pediátrica y la respuesta ACR 70 pediátrica.

Todos los sujetos recibieron al menos 143 días de tratamiento con adalimumab, con un máximo de exposición de 385 días. Los Eventos Adversos (EA) más comunes fueron aquellos generalmente observados en el tratamiento con adalimumab, la mayoría (86,9%) de los EA reportados fueron de carácter leve a moderado y solo un minoría fueron graves (6,5%). Los EA más comúnmente reportados de acuerdo con el nivel de gravedad y el interés clínico fueron: alteraciones gastrointestinales (leves 28,3%, moderadas 2,2%), alteraciones generales y en el lugar de la administración (leve 28,3%, moderada 4,3%), infecciones e infestaciones (leves 13% y grave 3,3%). En concreto las infecciones e

infestaciones se reportaron en un 80,4% de los pacientes siendo las más comunes gastroenteritis, nasofaringitis, faringitis, e infecciones de las vías respiratorias altas.

Un total de 42.630 pacientes fueron tratados con adalimumab en ensayos clínicos realizados por el titular de la autorización de comercialización, en el momento de la autorización de esta indicación. En general adalimumab se toleró bien en el estudio M11-328. Los EA comunes más reportados fueron infección en las vías respiratorias altas, dolor de cabeza, nasofaringitis, gastroenteritis y faringitis. El perfil de seguridad que se observó fue consistente con los ensayos clínicos previos realizados con adalimumab[14,23].

A pesar de los notables avances que representan los FAMEb en el tratamiento de la AIJ, suelen presentar desafíos que requieren atención. Una desventaja significativa es la necesidad de administración parenteral, lo cual puede afectar la adherencia al tratamiento y la comodidad del paciente, especialmente en población pediátrica. Además, el potencial desarrollo de anticuerpos anti-fármaco es una preocupación relevante, ya que puede dar lugar a la pérdida de eficacia con el tiempo[21].

En un avance para el tratamiento de la AIJ, se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico los inhibidores de la Janus quinasa (JAK), siendo tofacitinib el primer miembro de esta clase autorizado para abordar la AIJ. Tofacitinib, administrado a una dosis de 5 mg dos veces al día, ha demostrado una eficacia sustancial en comparación con el placebo en la reducción de brotes de enfermedad en la AIJ de curso poliarticular después de 26 semanas de tratamiento. La evidencia respalda esta eficacia, destacando mayores tasas de respuesta según los criterios PedACR 30/50/70 y mejoras en el índice de discapacidad CHAQ en comparación con el placebo. Es especialmente notable que los beneficios observados con tofacitinib se mantienen consistentes en diferentes subtipos de AIJ y en grupos de pacientes, ya sean naïve o pretratados con agentes biológicos. Este hito terapéutico refuerza la importancia de la continua exploración de nuevas opciones para abordar la AIJ, proporcionando alternativas valiosas para aquellos pacientes que pueden no responder completamente a las terapias convencionales o a los tratamientos biológicos existentes[21].

Tofactinib está autorizado en el tratamiento de la AIJ de curso poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoide positivo [FR+], poliartritis con factor reumatoide negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la APs en pacientes de 2 años de edad o mayores, que no han respondido de forma adecuada a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Tofacitinib puede administrarse en combinación con metotrexato (MTX) o como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea adecuado.

Los datos de eficacia de tofacitinib procedieron del estudio JIA-I, fase 3, multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se trató de un ensayo clínico de 2 fases: La fase 1 del estudio fue abierta y todos los pacientes recibieron tofacitinib durante 18 semanas hasta el brote de AIJ (si tuvo lugar). La fase 2 del estudio fue doble ciego y sólo los pacientes respondedores (que lograron al menos una respuesta ACRped30 en AIJ) al final de la fase abierta fueron aleatorizados (1:1) para recibir bien tofacitinib (5 mg en comprimidos o en solución oral) o placebo durante otras 26 semanas de duración.

El estudio incluyó pacientes de 2 - <18 años de edad con dos poblaciones distintas: una con AIJp (poliarticular) (poliartritis FR+, poliartritis FR-, oligoartritis extendida o AIJ sistémica con artritis activa y sin síntomas sistémicos actuales) y otra con APs juvenil y ARE, que habían tenido respuesta inadecuada o intolerancia a, al menos, 1 FAME (ya fuera MTX o biológicos) y tenían actividad en un mínimo de 5 articulaciones (3 en caso de APs o ARE). Se permitió el tratamiento con dosis estables de AINEs, glucocorticoides orales (a dosis máxima equivalente a 0,2 mg/kg de prednisona o 10mg día por ≥2 semanas previas) o MTX (a dosis máxima de 25mg/semana o 20mg/m2/sem por ≥3 meses previos). En caso de psoriasis, también se permitieron, tratamientos tópicos con corticoides y ácido salicílico únicamente en cara y zonas acras y en el cuero cabelludo. Fueron excluidos los pacientes con uveítis en los últimos meses, y con fracaso tras 3 biológicos previos.

Se incluyeron un total de 225 pacientes en la fase inicial abierta, de los que 173 (76,9%) fueron elegibles para ser aleatorizados en la parte 2 o fase doble ciego para recibir dos veces al día 5 mg de tofacitinib (n=88) o placebo (n=85). La duración media de la enfermedad fue de 2,5 años, un 98% (221) presentó alta actividad de enfermedad según la escala JADAS. El 68,6% de la población recibió concomitantemente MTX y el 33,3% corticoides orales. Al 92% se les había administrado FAME convencionales y al 38% FAME biológicos.

En la población con AIJ con curso poliarticular (n=142), tofacitinib 5 mg 2 veces al día demostró eficacia frente a placebo en la variable primaria, disminución del porcentaje de brotes de enfermedad tras 26 semanas de tratamiento en la AIJ de curso poliarticular (29% vs 53%). El tiempo hasta brote también fue significativamente menor con placebo (mediana de 155 días) que con tofacitinib (mediana no alcanzada, 71% sin brotes a las 44 semanas, HR 0,46, IC 95% 0,27-0,79; log-rank p=0,0037). Estos resultados fueron respaldados por la consecución de mayores porcentajes de respuesta ACRped30/50/70 respecto a placebo. Sin embargo, no se demostró eficacia ni en la remisión de la actividad, nivel de mínima actividad de la enfermedad, ni se evaluó el efecto sobre la prevención de daño estructural.

Respecto a la APsJ no están disponibles resultados publicados separadamente en esta indicación. Sólo se incluyeron 15 pacientes, 7 tratados con tofacitinib y 8 con placebo. No obstante, el CHMP, en base a una generalización de los datos de eficacia de tofacitinib en AIJcp y APs en adultos, concluyó que los resultados sugieren que tofacitinib es clínicamente efectivo en comparación con placebo, pero que la información disponible es muy limitada.

Los eventos adversos más frecuentes en el estudio JIA-I, fueron las infecciones, notificadas en el 48% de los 225 pacientes incluidos en el período total de exposición, de las cuales la mayoría (72%) fueron leves y sólo el 2% fueron graves (26). Otros eventos frecuentes fueron la cefalea (12,4%) y los vómitos (10%). Las reacciones adversas en los pacientes con AIJ fueron consistentes en tipo y frecuencia con las observadas en pacientes adultos con AR, a excepción de algunas infecciones y trastornos gastrointestinales o generales que fueron más frecuentes en la población pediátrica. El perfil de seguridad a largo plazo no está establecido, frente a la larga experiencia de uso de los anti-TNF, siendo esto especialmente relevante en la población pediátrica[15,24].

Los resultados finales del estudio *ORAL Surveillance* indican que los pacientes tratados con tofacitinib para la artritis reumatoide y que presentaban determinados factores de riesgo, mostraban un aumento de riesgo de neoplasias malignas, eventos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad, en comparación con los que recibieron inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. Estos riesgos se consideran efectos de clase para todos los inhibidores de JAK en enfermedades inflamatorias. Por ende, las recomendaciones más recientes sugieren evitar el tratamiento en personas mayores de 65 años, fumadores o exfumadores con historial prolongado de tabaquismo, y en aquellos con factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, siempre que existan alternativas terapéuticas adecuadas. En caso de no haber alternativas, se sugiere reducir la dosis y se recomienda realizar un examen dermatológico periódico a todos los pacientes[25].

Recientemente se ha autorizado baricitinib en la indicación para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil activa en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs sintéticos convencionales o biológicos previos. En concreto está autorizado en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (poliarticular con factor reumatoide positivo [FR+] o negativo [FR-], oligoarticular extendida), artritis relacionada con entesitis, y APsJ. Baricitinib se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato. Este medicamento es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2. En modelos de actividad enzimática aislada, baricitinib inhibió la actividad de JAK1, JAK2, Tirosina Quinasa 2 y JAK3.

El diseño del estudio, la variable principal, y secundarias, incluyendo proporción de pacientes con brote, respuestas PedACR, JADAS, dolor, conceptos de remisión/baja actividad de la enfermedad, PASI, entesitis, están en consonancia con la guía sobre la investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de la EMA (EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2[3]. El uso de resultados que evalúen la capacidad funcional y la calidad de vida se recomienda. Estos ámbitos están cubiertos por el CHQ-PF50, una herramienta de medición estandarizada reconocida

internacionalmente, que se considera razonablemente válida para su uso en pacientes con AIJ [26,27]. La población, en términos generales, fue representativa de la población diana, aunque la mayoría de la población del estudio (65%) padecía el tipo AIJp y la menor de 9 años solo representaba al 20%. No obstante, la propia guía de la EMA contempla la extrapolación de los datos de eficacia.

La variable principal del estudio pivotal JAHV (JUVE-BASIS) se cumplió: los pacientes que recibieron baricitinib tuvieron menos probabilidades de sufrir un brote de la enfermedad que los pacientes tratados con placebo. Al final del periodo de doble ciego con retirada aleatoria (DBW, por sus siglas en inglés) del estudio, el 17% (14/81) de los pacientes que recibieron baricitinib experimentaron un brote, en contraste con el 51% (41/82) de los pacientes que recibieron placebo. Este hallazgo se tradujo en un HR de 0,24 (p<0,001), lo que destaca una reducción significativa del riesgo de brote en el grupo tratado con baricitinib.

En el subgrupo de pacientes con ARE, la incidencia de brotes también mostró una tendencia a ser menor en el grupo baricitinib (20% *vs*. 50%, p=0,24), indicando una posible eficacia en este subtipo.

Es importante destacar que, en el subgrupo de APs juvenil, ningún paciente tuvo un brote. Sin embargo, hay que interpretar estos resultados con precaución debido al número bajo de participantes en este subgrupo (n=3 placebo y n=4 baricitinib).

En el estudio de seguimiento a largo plazo JAHX (estudio de extensión JUVE-X), se incorporaron 199 pacientes de los 219 participantes originales del estudio JAHV, y se llevó a cabo un seguimiento de 126 pacientes durante un periodo de 1 año. La información disponible acerca de la eficacia a largo plazo sugiere que, hasta aproximadamente el primer año, los efectos de baricitinib en la actividad de la enfermedad se mantienen en líneas generales, y solo un pequeño número de pacientes experimentaron una reagudización. Sin embargo, es importante destacar que el seguimiento aún es limitado, y se requiere la obtención de datos a más largo plazo para corroborar la sostenibilidad de la eficacia. Esto adquiere mayor relevancia, especialmente al considerar la naturaleza crónica de esta enfermedad, dado que los datos recopilados hasta el primer año representan una limitación significativa.

Los datos de seguridad en AIJ se derivan de los estudios JAHV y JAHX. Un total de 220 pacientes con AIJ fueron expuestos en los estudios. En el periodo abierto, el 57% de los pacientes presentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés), de los cuales en 4 casos (1,8%) se trató de un evento adverso no grave (EA), y en 6 casos (2,7%) fue un evento adverso grave (SAE, por sus siglas en inglés). Durante el período controlado con placebo, el 47% (38/81) de los pacientes del grupo placebo presentaron al menos un TEAE, mientras que en el grupo de baricitinib, este porcentaje fue del 66% (54/82). Durante el periodo abierto, los TEAE que se observaron con una mayor frecuencia fueron: nasofaringitis 8,6%, cefalea 6,4%, artralgia 5,5%, náuseas 5%, infección del tracto respiratorio superior 5%, dolor abdominal (superior) 5%, vómitos 4,5%. Durante el periodo controlado con placebo, la tasa de TEAE en los grupos placebo *vs*. baricitinib agrupados por SOC, fueron: infecciones e infestaciones (19% *vs*. 38%), exploraciones complementarias (2,5% *vs*. 17%), trastornos respiratorios (14% *vs*. 17%), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (9,9% *vs*. 16%), gastrointestinales (6,2% *vs*. 15%), del sistema nervioso (4,9% *vs*. 12%), cutáneos y subcutáneos (3,7% *vs*. 8,5%), trastornos sanguíneos y linfáticos (3,7% *vs*. 4,9%).

El perfil de seguridad de baricitinib para la población pediátrica con AIJ se considera aceptable. Sin embargo, es importante señalar que los datos en pacientes menores de 9 años y con un peso corporal inferior a 30 kg son limitados. Se reconoce que las infecciones constituyen un evento adverso conocido de baricitinib, pero hasta el momento, parecen ser manejables en la población pediátrica. Los eventos adversos más frecuentes observados incluyen infección del tracto respiratorio, dolor orofaríngeo, cefalea, dolor abdominal y erupción cutánea. En relación con la seguridad de baricitinib en combinación con otros FAME, solo se dispone de datos en combinación con MTX, por lo que aún se desconoce cuál es el perfil de seguridad con el uso concomitante de otros FAME[16,28].

La falta de estudios comparativos directos de secukinumab respecto a otros FAMEb y FAMEsd dificulta la determinación de la eficacia y seguridad relativa de secukinumab respecto a otras opciones de tratamiento en la AIJ, concretamente en la ARE y APsJ. Asimismo, no se han encontrado comparaciones indirectas. Por lo tanto, la ausencia de datos comparativos directos o indirectos limita la capacidad para establecer su eficacia relativa en la actualidad. La realización de estudios específicos y la evaluación de la evidencia acumulada a través de revisiones sistemáticas podrían contribuir a abordar esta cuestión en el futuro.

Finalmente, es importante considerar que la presencia de manifestaciones extraarticulares (como psoriasis, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal) puede influir en las decisiones terapéuticas. Esto puede llevar a la preferencia por medicamentos que han demostrado ser efectivos en el tratamiento de esas complicaciones, como el caso de adalimumab en uveítis[20].

Conclusión

Secukinumab ha sido autorizado en el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ):

- Artritis relacionada con entesitis (ARE): secukinumab solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la ARE activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no pueden tolerar el tratamiento convencional.
- Artritis psoriásica juvenil (APsJ): secukinumab solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la APsJ activa en pacientes a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no toleran el tratamiento convencional.

Los datos obtenidos en el estudio F2304 han mostrado que el tiempo hasta que se produce el brote en los pacientes tratados con secukinumab fue superior respecto a los incluidos en el grupo placebo (HR de exacerbaciones = 0,28, IC 95%: 0,13; 0,63, p<0,001). El riesgo de brote se redujo un 72% en los sujetos tratados con secukinumab respecto a los del grupo placebo en el periodo 2. El aumento en el tiempo hasta el brote en el periodo 2 se observó para ambas categorías de AIJ. En el subgrupo de pacientes con ARE, se estimó una reducción relativa del 55% en el riesgo de brote de la enfermedad en aquellos pacientes tratados con secukinumab respecto a los incluidos en el grupo placebo en el periodo 2 (HR=0,45, IC 95%; 0,16: 1,28). En el subgrupo con APsJ, se realizó una estimación del 85% de reducción relativa en el riesgo de brotes de la enfermedad en sujetos tratados con secukinumab comparado con placebo en el periodo 2 (HR=0,15, IC 95%: 0,04; 0,57).

Estos datos se ven apoyados por la respuesta que se alcanzó a las 12 semanas para ACR 30 de AIJ en el 90,4% (IC95%: 81,4; 95,4) de los sujetos. El 69,9% (IC95% 58,7; 79,2) de los sujetos alcanzó una respuesta ACR 70 de AIJ y el 36,1% (IC95% 26,1; 47,5) de los sujetos el estado de enfermedad inactiva. No se dispone de datos de eficacia y seguridad en pacientes con uveítis.

Respecto a la seguridad, secukinumab mostró un perfil consistente con los datos de seguridad disponibles en adultos en distintas indicaciones, como son la psoriasis, la espondiloartritis axial, y la psoriasis pediátrica. El perfil de seguridad a largo plazo no está establecido, frente a la amplia experiencia de uso de los anti-TNFα, siendo esto especialmente relevante en la población pediátrica.

No se cuenta con comparaciones directas o indirectas de secukinumab respecto a otros fármacos aprobados. Por lo tanto, no resulta posible establecer en base a los datos disponibles la superioridad de uno sobre otro.

La decisión de tratamiento para cada paciente ha de individualizarse, si bien secukinumab ha demostrado ser una opción de tratamiento solo o en combinación con metotrexato en pacientes con ARE activa, así como en pacientes con APsJ, a partir de 6 años de edad cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente, o no pueden tolerar el

tratamiento convencional. Se debería considerar que entre los FAME biológicos, los anti-TNF α cuentan con un mayor nivel de evidencia y una experiencia de uso más amplia.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés. La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Liga Reumatológica Española (LIRE) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

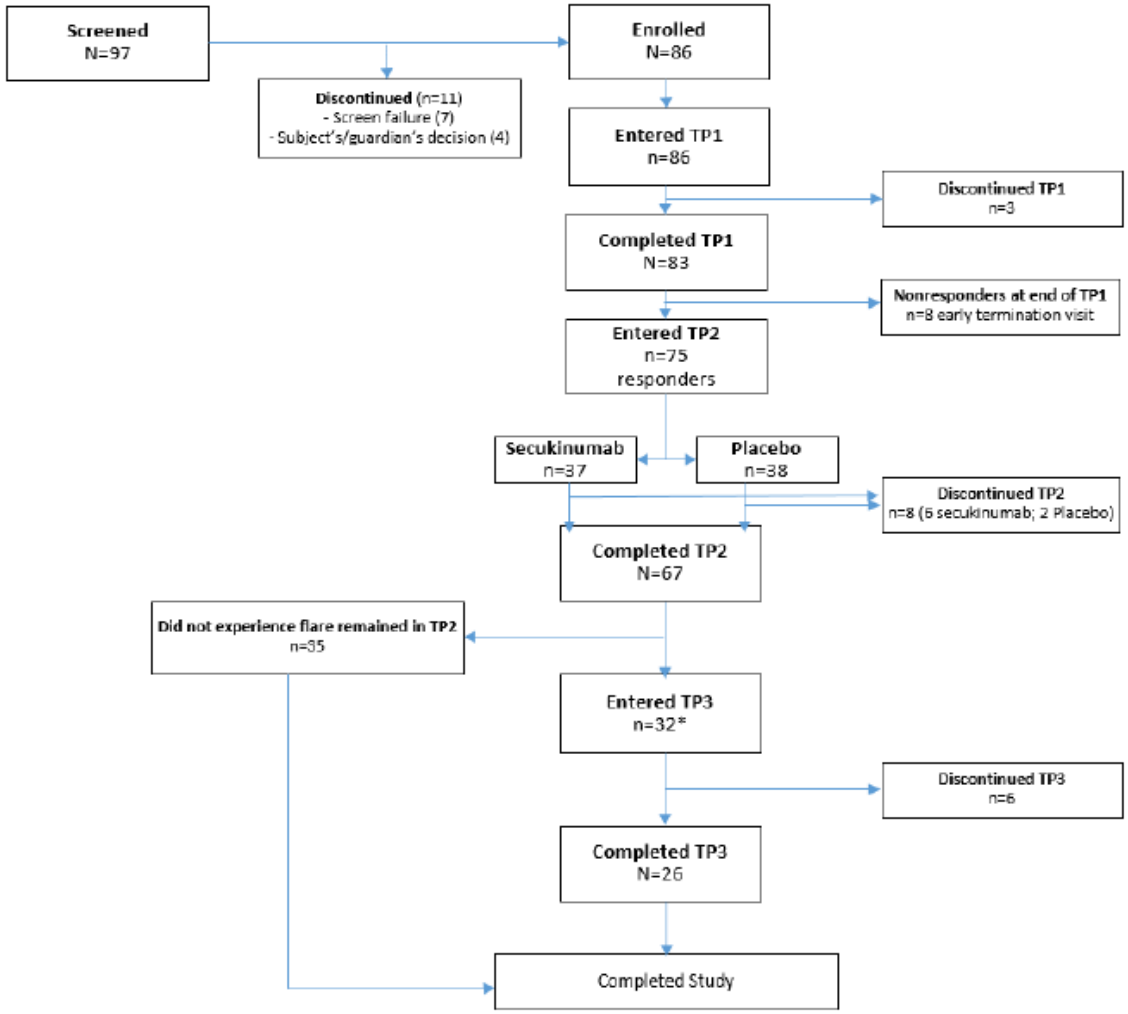
Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Secukinumab (Cosentyx)	Etanercept	Adalimumab	Baricitinib (Olumiant)	Tofacitinib (Xeljanz)
Presentación	75 mg y 150mg Jeringa o pluma precargada	10 o 25 mg polvo y disolvente para solución inyectable	20 y 40 mg solución inyectable en jeringa precargada	Comprimidos de 2 y 4 mg	Comprimidos 5 mg Solución oral 1 mg/ml
Posología	La dosis recomendada es 75 para niños <50kg o 150mg para niños ≥50kg y se administra por inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3, y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento.	0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) administrados 2 veces a la semana (inyección subcutánea), con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrados u vez a la semana.	20 o 40mg según peso en inyección subcutánea en cada 2 semanas	4 mg una vez al día para pacientes que pesen 30 kg o más. Para pacientes que pesen entre 10 kg y menos de 30 kg, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.	Vía oral: 3,2, 4 o 5mg 2 veces al día, según peso
Indicación aprobada en FT o no	-Artritis psoriásica juvenil (APsJ), en monoterapia o en combinación con MTX, a partir de 6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional -Artritis relacionada con entesitis (ARE), en monoterapia o en combinación con MTX, a partir de 6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional -Psoriasis en placas en niños y adolescentes a partir de 6 años candidatos a tratamientos sistémicos. En adultos: -Psoriasis en placas -Artritis psoriásica -Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica) -Hidradenitis supurativa	- poliartritis (con FR +/-) y oligoartritis extendida en ≥2 años con intolerancia o respuesta inadecuada al MTX. - artritis psoriásica en ≥12 años con intolerancia o respuesta inadecuada al MTX. Otras de interés en niños: - artritis relacionada con entesitis en ≥12 a con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional. - psoriasis pediátrica en placas Otras de interés en adultos: - artritis reumatoide - artritis psoriásica - espondilitis axial - psoriasis en placas	-poliartritis, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta insuficiente a uno o más FAMEs. Otras de interés en niños: -Artritis asociada a entesitis en ≥6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional. - Uveítis anterior crónica en ≥2 años con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional. En adultos: - artritis reumatoide - artritis psoriásica	- Artritis idiopática juvenil activa en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs sintéticos convencionales o biológicos previos: - Artritis idiopática juvenil poliarticular (poliarticular con factor reumatoide positivo [FR+] o negativo [FR-], oligoarticular extendida) - Artritis relacionada con entesitis, y - Artritis psoriásica juvenil. En monoterapia o en combinación con metotrexato. Otras indicaciones: artritis reumatoide, dermatitis atópica, alopecia areata	- poliartritis, oligoartritis extendida y artritis psoriásica juvenil, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta inadecuada a FAME. Otras de interés en adultos: - artritis reumatoide - artritis psoriásica - espondilitis anquilosante - colitis ulcerosa

Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Infecciones de las vías respiratorias altas **Frecuentes:** Herpes oral, cefalea, rinorea, diarrea, náuseas, fatiga	**Muy frecuentes:** Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea), cefalea, reacciones en la zona de inyección **Frecuentes:** Reacciones alérgicas, formación de autoanticuerpos, prurito, erupción, pirexia	**Muy frecuentes:** Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus), Cefalea, incremento de lípidos, **Frecuentes:** Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster),infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones Cáncer de piel excluido el melanoma, Leucocitosis, trombocitopenia, hipersensibilidad, hipopotasemia, parestesias, vértigo, taquicardia	**Muy frecuentes:** Infecciones del tracto respiratorio superior, Hipercolesterolemia **Frecuentes:** Herpes zóster, Herpes simple, gastroenteritis, Infecciones del tracto urinario, neumonía, foliculitis, cefalea, náuseas, dolor abdominal, aumento ALT, erupción, acné, Aumento CPK	**Frecuentes:** Neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis, linfopenia, anemia, cefalea, hipertensión, tos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia, erupción, acné, artralgia, edema periférico, aumento CPK
Utilización de recursos	Debe instruirse la administración	Debe instruirse la administración	Debe instruirse la administración	NA	Monitorización estrecha clínica y analítica
Conveniencia	Iny sc	Iny sc	Iny sc	Vía oral	Vía oral (comprimido y solución oral)

Figura 1. Distribución de los pacientes en los periodos 1, 2 y 3.



*The 32 patients who entered into TP3 included 2 patients (Patient F2304-4253001 and Patient F2304-4403002) who were erroneously switched into TP3 but had not experienced any flare at TP2. These 2 patients were considered as not having flared for efficacy analysis.
One other patient (Patient F2304-5104001) experienced a flare at the discontinuation visit in TP2. The patient was discontinued due to SAE and did not enter TP3. For correct reporting, this patient was considered as having flared for efficacy analysis for time to flare.
As a result, 31 flare events are included in the efficacy analysis for time to flare.

Referencias

1 Petty R, Southwood T, Manners P, Baum J, Glass D, Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. The Journal of Rheumatology Feb 2004, 31 (2) 390-392.

2 National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. 2015. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta373/resources/abatacept-adalimumab-etanercept-and-tocilizumab-for-treating-juvenile-idiopathic-arthritis-pdf-82602787560901

3 European Medicines Agency. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis_en.pdf

4 Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Jun;71(6):717-734.

5 Camba AR, Loza SM, Gascón CU. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica. Artritis idiopática juvenil oligoarticular. Soc Española Reumatol Pediátrica. 2020 [citado 12 de enero de 2022]; Disponible en:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_aij_oligoarticular.pdf

6 Orphanet. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=Orphanet:%20Search%20a%20disease%20https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11711

7 Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, Ruperto N. Juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2022 Jan 27;8(1):5.

8 Hinze, C., Gohar, F. & Foell, D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. Nat Rev Rheumatol 11, 290–300 (2015).

9 De J, Arocena I, Gascón CU. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica. Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad. Soc Española Reumatol Pediátrica. 2020; Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03_aij.pdf

10 Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I,et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med. 1992 Apr 16;326(16):1043-9.

11 Woo P, Southwood TR, Prieur A-M, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43(8):1849-57.

12 Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum. 2004 Jul;50(7):2191-201.

13 Ficha Técnica de etanercept (Enbrel). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf

14 Ficha Técnica de adalimumab (Humira). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html

15 Ficha Técnica de tofacitinib (Xeljanz). Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178007/FT_1171178007.html#4-datos-cl-nicos

16 Ficha Técnica de baricitinib (Olumiant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf

17 Ficha Técnica de secukinumab (Cosentyx) 75 mg. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_es.pdf

18 CHMP. Cosentyx (secukinumab). European Public Assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-003729-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf

19 Ficha Técnica de secukinumab (Cosentyx) 300 mg. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980010/FT_114980010.html

20 Sevilla Pérez B, Pérez S, Artritis B. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica. Artritis idiopática juvenil poliarticular. Soc Española Reumatol Pediátrica. 2020 ; Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/05_aij_poliarticular.pdf

21 Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis idiopática juvenil. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-121-2023-Xeljanz-tofacitinib-fase-juvenil.pdf

22 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Etanercept (Enbrel). European Public Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enbrel-h-c-262-ii-145-epar-assessment-report-variation_en.pdf

23 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Adalimumab (Humira). European Public Assessment report https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-00127-epar-assessment-report-variation_en.pdf

24 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA).European Public Assessment Report. Tofacitinib (Xeljanz). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0024-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

25 Notas de Seguridad: Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/#

26 Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. Clin Exp Rheumatol. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S1-9

27 Hullmann SE, Ryan JL, Ramsey RR, Chaney JM, Mullins LL. Measures of general pediatric quality of life: Child Health Questionnaire (CHQ), DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM), KINDL-R, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales, and Quality of My Life Questionnaire (QoML). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Nov;63 Suppl 11:S420-30.

28 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. Baricitinib (Olumiant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-x-0035-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf