

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-394/V1/10102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sarilumab (Kevzara®) en artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; poliartritis con factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes a partir de 2 años de edad, que no han respondido adecuadamente a un tratamiento previo con FAMEs sintéticos convencionales (FAMEsc)

Fecha de publicación: 10 de octubre de 2025

Índice

Introducción	1
Sarilumab (Kevzara®)	2
Farmacología	3
Eficacia (3,22)	3
Estudio DRI13925	3
Seguridad (3,22)	6
Discusión	7
Conclusión	12
Grupo de expertos	13
Anexo	14
Referencias	16

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 (1). Según la Clasificación de la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR, *International League of Associations for Rheumatology*), la AIJ se divide en las siguientes categorías clínicas en función del número de articulaciones afectadas y la presencia de manifestaciones extraarticulares o biomarcadores: artritis sistémica (AIJs), artritis oligoarticular (AIJo), que a su vez se divide en persistente (≤ 4 articulaciones afectadas) y extendida (> 4 articulaciones afectadas después de los primeros 6 meses), poliarticular (AIJp), ≥ 5 articulaciones afectadas, con factor reumatoide negativo (FR-) o factor reumatoide positivo (FR+), artritis psoriásica (APsJ), artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis indiferenciada (2).

La AIJ es la enfermedad reumática más común de la infancia con una prevalencia global estimada de 3,8 a 400 casos por 100.000 habitantes y con una incidencia de 1,6 a 23 casos por cada 100.000 personas/año. La forma clínica más

común es la oligoartritis, con una incidencia y prevalencia anual estimadas combinadas de 3,7 y 17 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente (3,4). La AIJp (FR+) solo se diagnostica en el 3 a 5 % de los casos de AIJ, con una edad media de debut de 12 a 14 años y una predominancia marcada en mujeres (13:1). La AIJp (FR-) representa el 11 % a 28 % de los casos de AIJ y se presenta a una edad más temprana de entre 6 y 12 años (3).

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 categorías de AIJ (por ejemplo, interleucina-1 β 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 (1,5). 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 (1,6). Los pacientes pueden llegar a necesitar recambios articulares. 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. 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 categorías 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 (7).

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 (1,8,9). 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 (7). En algunos subtipos de la enfermedad, existen objetivos adicionales como el control de los síntomas sistémicos, la uveítis o el ahorro de corticoides (1).

Actualmente, el abordaje terapéutico para la AIJp incluye antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides y 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). Además, se han autorizado FAME biológicos y sintéticos dirigidos como: etanercept (anti-factor de necrosis tumoral o anti-TNF- α) (12,13), adalimumab (anti-TNF- α) (14,15), tofacitinib (inhibidor JAK) (16,17), baricitinib (inhibidor JAK) (18,19), tocilizumab (anti IL-6) (20,21) y abatacept (modular linfocitos T) (24,25), descritos en la tabla 1.

Sarilumab (Kevzara®)

Sarilumab (Kevzara®) ha recibido una nueva autorización para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; poliartitis con factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes a partir de 2 años de edad, que no han respondido adecuadamente a un tratamiento previo con FAMEs sintéticos convencionales (FAMEsc). Se puede utilizar Kevzara como monoterapia o en combinación con MTX.

Sarilumab se comercializa en forma de solución inyectable 175 mg/ml. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la condición para la que está destinado el medicamento. Los pacientes deben recibir la tarjeta de información para el paciente.

La dosis recomendada en pacientes a partir de 2 años de edad es de 4 mg/kg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas en pacientes con un peso de 10 a menos de 30 kg, o de 3 mg/kg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas en pacientes con un peso superior o igual a 30 kg. Sarilumab se debe administrar mediante una inyección subcutánea y la dosis se debe calcular en función del peso corporal (kg) del paciente en cada administración. Un cambio en la dosis solo se debe basar en un cambio constante en el peso corporal del paciente a lo largo del tiempo. Los pacientes deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciban sarilumab. Para los pacientes que inicialmente reciban la dosis de 4 mg/kg y pesen entre 27,5 y < 39,5 kg, se debe mantener el volumen de inyección de 0,65 ml hasta que el paciente alcance los 39,5 kg. Con 39,5 kg, el paciente debe pasar a la dosis de 3 mg/kg. La dosis se limita a 200 mg administrados una vez cada 2 semanas para los pacientes que pesen 63 kg o más (22).

Farmacología

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se une específicamente a los receptores IL-6 (IL-6Ra) tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la transmisión de señales mediadas por IL-6, lo que implica a la glicoproteína 130 transductora de señales (gp130), de distribución ubicua y al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3). Sarilumab en ensayos funcionales en células humanas, pudo bloquear la vía de señalización de IL-6, medida como inhibición de STAT-3, solo en presencia de IL-6. IL-6 es una citocina pleotrópica que estimula diversas respuestas celulares como la proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis y que puede activar los hepatocitos para liberar proteínas de fase aguda, incluidas la proteína C-reactiva (PCR) y el amiloide A sérico. Se observan niveles elevados de IL6 en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide (AR) y artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) y desempeñan un papel importante tanto en la inflamación patológica como en la destrucción articular, ambas manifestaciones características de la AR y de la AIJp. IL-6 forma parte de diversos procesos fisiológicos tales como la migración y activación de linfocitos T, linfocitos B, monocitos y osteoclastos, lo que lleva a una inflamación sistémica, inflamación sinovial y erosión del hueso en pacientes con AR y AIJp (22).

Eficacia (3,22)

La eficacia de sarilumab se evaluó en el estudio DRI13925 (NTC02776735; EudraCT: 2015-003999-79) (3,23).

Estudio DRI13925

El estudio DRI13925 (3), es un ensayo clínico (EC) de fase II, multinacional, multicéntrico, abierto y en dos fases. El estudio se dividió en 3 periodos, el periodo 1 para la búsqueda de dosis, donde se probaron 3 dosis distintas en dos grupos distintos de peso, grupo A (≥ 30 kg a ≤ 60 kg) y grupo B (≥ 10 Kg a < 30 kg), y los periodos 2 y 3, donde todos los pacientes recibieron la dosis 2, es decir, 4 mg/kg en los pacientes de ≥ 10 Kg a < 30 kg, y de 3 mg/kg en los pacientes de ≥ 30 kg a ≤ 60 kg.

Cada periodo tenía una fase principal de 12 semanas y una fase de extensión. La fase de extensión fue de hasta 144 semanas para los participantes inscritos en el periodo 1 y 2, y de hasta 84 semanas para los pacientes del periodo 3, por tanto, el periodo total de tratamiento para los pacientes que participaron en el periodo 1 y 2 fue de 3 años, y de 2 años para aquellos que participaron en el periodo 3. Solo los pacientes del periodo 1 y 2 que respondieron al tratamiento, es decir, aquellos que alcanzaron una respuesta PedACR30 en la semana 12 pudieron continuar en la fase de extensión, mientras que todos los pacientes del periodo 3 pudieron continuar en la fase de extensión independientemente de su nivel de respuesta PedACR. Se trató un total de 101 pacientes con la dosis elegida, incluidos 73 pacientes que recibieron

la pauta posológica recomendada desde el inicio y 28 pacientes a los que se les cambió la dosis a la dosis recomendada durante el estudio.

El objetivo principal del estudio fue describir el perfil farmacocinético de sarilumab en pacientes de 2 a 17 años con AIJp para identificar la dosis y la pauta terapéutica adecuadas para esta población. El objetivo secundario fue describir la eficacia y la seguridad a largo plazo de sarilumab en participantes con AIJp.

Los pacientes incluidos fueron: pacientes entre 2 y 17 años; diagnosticados de AIJp FR- o FR+ o AIJo extendida según los Criterios de Clasificación ILAR 2001, con al menos 5 articulaciones activas según criterios PedACR en el momento de la selección y con respuesta inadecuada al tratamiento en curso que además fueran considerados candidatos adecuados a recibir FAMEb.

Los pacientes excluidos fueron: pacientes diagnosticados de AIJ, excepto de los subtipos anteriormente nombrados; pacientes con un peso < 10 kg y > 60 kg; pacientes con infecciones graves previas (TB o infecciones oportunistas invasivas) o test positivo en VIH o Hepatitis B (HBs-Ag or HBc-Ab) o C; pacientes con alteraciones hematológicas y hepáticas; pacientes con tratamientos previos de anti-IL-6 o IL-6; pacientes tratados con cualquier tratamiento biológico para la AIJp dentro de las 5 vidas medias previas a la primera dosis de sarilumab; y pacientes tratados con iJAK u hormona del crecimiento en las 4 semanas previas a la primera dosis con sarilumab.

La variable principal fue la exposición farmacocinética de sarilumab para determinar la dosis recomendada. Las variables secundarias para determinar la eficacia fueron:

- Ratio de respuesta a PedACR 30/50/70/90/100, definido como la mejora en un paciente de 3 de las 6 variables (actividad global de la enfermedad; evaluación bienestar general del paciente; habilidad funcional determinada por *Childhood Health Assessment Questionnaire*; número de articulaciones activas; número de articulaciones con movilidad limitada; y respuesta PCR de alta sensibilidad) medidas por esta escala en al menos un 30%/50%/70%/90%/100% desde el inicio, con no más de 1 de las variables restantes empeorada en más del 30 %.
- Cambio desde el valor inicial en la puntuación JADAS-27 (Puntuación de la actividad de la Artritis Juvenil), calculada como el sumatorio de puntuaciones de sus 4 variables (evaluación de la actividad global de la enfermedad; evaluación bienestar general del paciente; recuento de articulaciones activas; y ratio de sedimentación de eritrocitos).

En cuanto al método estadístico, todos los análisis de eficacia fueron descriptivos. La respuesta a PedACR30 se analizó según el número de pacientes respondieron al tratamiento y, se dividió por cada dosis, grupo de peso y punto temporal del estudio. Se analizó mediante el conteo de pacientes y porcentaje, con un Intervalo de Confianza del 95 %. Solo se analizaron los datos de aquellos pacientes que seguían en tratamiento. Se realizaron análisis adicionales para ver cómo cambiarían los resultados si se trataban distintos datos faltantes (análisis de sensibilidad), como por ejemplo considerando a los pacientes que abandonaron como no respondedores. El análisis de eficacia incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de sarilumab.

Resultados del estudio principal (Estudio DRI13925)

Un total de 101 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de sarilumab, 73 que recibieron la pauta recomendada desde el principio, y 28 que se les cambió a la dosis recomendada.

Con respecto a las características demográficas de población que recibió la dosis recomendada (dosis 2), la mayoría fueron mujeres 58 (79,5 %) y de raza blanca 67 (91,8 %). La media de peso y edad fue de 46,7 kg y 12,6 (6 a 17) años en el Grupo A (≥ 30 kg) y de 20,1 kg y 5,4 (2 a 14) años en el Grupo B (< 30 kg).

En cuanto a las características basales de la enfermedad, la distribución de participantes por subtipos de enfermedad fue de 66,3 % (AIJp (FR-)), 18,8 % (AIJ (FR+)) y 14,9 % (AIJo extendida). La proporción de pacientes con AIJ (FR-) fue ligeramente menor en el Grupo A (58,2 %) que en el grupo B (76,1 %), mientras que hubo aproximadamente el doble de

participantes en el Grupo A que en B con AIJp (FR+) o AIJo extendida, lo que refleja la distribución de la enfermedad por edad. La mediana general de puntuación en JADAS-10 y JADAS-27 al inicio fue de 20,5 y 21,9, respectivamente, lo que refleja una población de pacientes con alta actividad de la enfermedad. En cuanto a las demás características de la enfermedad, no se observaron diferencias notables entre las dosis. Casi un tercio de los participantes había recibido tratamiento con FAMEb antes del inicio y, al inicio, aproximadamente tres cuartas partes y un tercio de los participantes recibían un FAMEsc y un glucocorticoide sistémico, respectivamente.

Resultados de eficacia del periodo 1 (semana 12) con la dosis recomendada:

- Ratio de respuesta PedACR: el porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta para la dosis 2 (dosis recomendada) fue para JIA-ACR30 de 100 % (13/13), para JIA-ACR50 de 92,3 % (12/13), para JIA-ACR70 de 61,5 % (8/13), JIA-ACR90 de 30,8 % (4/13) y para JIA-ACR100 de 15,4 % (2/13).

El cambio medio en la puntuación JADAS-27 fue de -14,7.

Resultados periodos 1, 2 y 3 con la dosis recomendada según peso de los pacientes en semana 12:

- Ratio respuesta PedACR para pacientes con peso ≥ 30 kg (n = 42): 39 de 39 (100 %) (IC 95 %: 91,0 % a 100,0 %) alcanzaron PedACR30, 37 de 39 (94,9 %) (IC 95 %: 82,7 % a 99,4 %) alcanzaron PedACR50, 29 de 39 (74,4 %) (IC 95 %: 57,9 % a 87,0 %) alcanzaron PedACR70, 17 de 39 (43,6 %) (IC 95 %: 27,8 % a 60,4 %) alcanzaron PedACR90, 5 de 39 (12,8 %) (IC 95 %: 4,3 % a 27,4 %) alcanzaron PedACR100.

La media de mejora en JADAS-27 PCR fue de -18,23 (Desviación estándar: 1,256) (IC 95%: -20,77 a -15,68).

- Pacientes con peso < 30 kg (n = 31): 29 de 29 (100 %) (IC 95 %: 88,1% a 100,0%) alcanzaron PedACR30, 28 de 29 (96,9 %) (IC 95 %: 82,2 % a 99,9 %) alcanzaron PedACR50, 26 de 29 (89,7 %) (IC 95 %: 72,6 % a 97,8 %) alcanzaron PedACR70, 14 de 29 (48,3 %) (IC 95 %: 29,4 % a 67,5 %) alcanzaron PedACR90 y 7 de 29 (24,1 %) (IC 95 %: 10,3 % a 43,5 %) alcanzaron PedACR100.

La media de mejora en JADAS-27 PCR fue de -16,31 (IC 95%: -19,24 a -13,38).

- Pacientes totales (n = 73): 68 de 68 (100 %) (IC 95 %: 94,7 % a 100,0 %) alcanzaron PedACR30, 65 de 68 (95,6 %) (IC 95 %: 87,6 % a 99,1 %) alcanzaron PedACR50, 55 de 68 (80,9 %) (IC 95 %: 69,5 % a 89,4 %) alcanzaron PedACR70, 31 de 68 (45,6 %) (IC 95 %: 33,5 % a 58,1 %) alcanzaron PedACR90 y 12 de 68 (17,6 %) (IC 95 %: 9,5 % a 28,8 %) alcanzaron PedACR100.

La media de mejora en JADAS-27 PCR fue de -17,46 (IC 95%: -19,35, -15,57).

Resultados periodos 1, 2 y 3 semana 48:

- Ratio respuesta PedACR para pacientes con peso ≥ 30 kg (n = 42): 38 de 38 (100%) (IC 95 %: 90,7% a 100,0 %) alcanzaron ACR30, 38 de 38 (100 %) (IC 95%: 90,7 % a 100,0 %) alcanzaron PedACR50, 34 de 38 (89,5 %) (IC 95 %: 75,2% a 97,1%) alcanzaron PedACR70, 26 de 38 (68,4 %) (IC 95%: 51,3% a 82,5 %) alcanzaron PedACR90, 16 de 38 (42,1 %) (IC 95 %: 26,3 % a 59,2 %) alcanzaron PedACR100.

La media de mejora en JADAS-27 PCR fue de -21,65 $\pm$ 1,231 (IC 95 %: -24,14 a -19,15).

- Pacientes con peso < 30 kg (n = 31): 26 de 26 (100%) (IC 95 %: 86,8 % a 100,0 %) alcanzaron PedACR30, 26 de 26 (100%) (IC 95 %: 86,8% a 100,0 %) alcanzaron PedACR50, 26 de 26 (100%) (IC 95 %: 86,8 % a 100,0 %) alcanzaron PedACR70, 23 de 26 (88,5 %) (IC 95 %: 69,8 % a 97,6 %) alcanzaron PedACR90 y 14 de 26 (53,8%) (IC 95 %: 33,4% a 73,4 %) alcanzaron PedACR100.

La media de mejora en JADAS-27 PCR fue de -19,44 $\pm$ 1,577 (IC 95 %: -22,69 a -16,19).

- Pacientes totales (n = 73): 64 de 64 (100 %) (IC 95 %: 94,0 % a 100,0 %) alcanzaron PedACR30, 64 de 64 (100%) (IC 95 %: 94,4 % a 100,0 %) PedACR50, 60 de 64 (93,8 %) (IC 95 %: 84,8 % a 98,3 %) alcanzaron PedACR70, 49 de 64

(76.6%) (IC 95 %: 63,4 % a 86,2 %) alcanzaron PedACR90 y 30 de 64 (46,9 %) (IC 95 %: 34,0 % a 59,8 %) alcanzaron PedACR100.

La media de mejora en JADAS-27 PCR fue de $-20,75 \pm 0,974$ (IC 95 %: $-22,70$ a $-18,81$).

Seguridad (3,22)

Un total de 101 participantes fueron tratados con sarilumab en el estudio DR113925. Los datos de seguridad se basan en un total de 93 participantes que recibieron al menos una dosis de la dosis 2 seleccionada durante el período de tratamiento. El análisis incluye los datos de 73 pacientes que recibieron la dosis 2 desde el principio y de 20 pacientes cuya pauta posológica se ajustó a la dosis 2.

De entre los 93 pacientes que recibieron al menos una dosis de la dosis 2, 89 (95,7 %) experimentaron al menos 1 evento adverso (EA) y no se apreciaron diferencias con aquellos pacientes que recibieron la dosis 2 desde el inicio.

Los EA notificados con mayor frecuencia ($\geq 5,0$ %) por clase de sistema orgánico fueron: infecciones e infestaciones (80,6 %; n = 75), trastornos de la sangre y del sistema linfático (36,6 %; n = 34), trastornos gastrointestinales (33,3 %; n = 31), alteraciones en pruebas de laboratorio (26,9 %; n = 25), lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (26,9 %; n = 25) y trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (22,6 %; n = 21). Los EA fueron reportados con mayor frecuencia en grupo B (< 30 kg) que en el grupo A (≥ 30 kg): 87,8 % vs. 75,0 % para infecciones e infestaciones; 48,8 % vs. 26,9 % para trastornos de la sangre y del sistema linfático; 43,9 % vs. 25 % para trastornos gastrointestinales; 29,3 % vs. 17,3 % para trastornos generales y afecciones en el lugar de administración.

Los EA adversos más frecuentes reportados fueron: nasofaringitis (36,6 % del total de pacientes; 28,8 % pacientes en grupo A y 46,3 % en grupo B); neutropenia (31,2 %; 21,2 % grupo A y 43,9 % grupo B); infecciones del tracto respiratorio superior (14,0 %; 17, % grupo A y 9,8 % grupo B). Faringitis, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), COVID-19 y eritema en el sitio de inyección se reportaron todos en un 9,7 % (n = 9).

Dentro de los EA relacionados con el tratamiento, neutropenia fue el evento más común relacionado, reacciones en el lugar de inyección ocurrieron en el 14,0 % (n = 13) y 2 casos de elevación de ALT llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento.

El EA de grado ≥ 3 más frecuente fue neutropenia, que afectó a 10 pacientes del grupo A (19,2 %) y a 20 pacientes del grupo B (48,8 %), aunque todos los casos fueron no graves y reversibles, y no se asociaron a infecciones graves.

Se reportaron un total de 7 EA graves en 4 pacientes durante las primeras 52 semanas de tratamiento con la dosis 2. Durante todo el tratamiento (156 semanas), en total 6 pacientes reportaron un total de 9 EA graves, y todos considerados por el investigador como no relacionados con el tratamiento en investigación.

No se produjeron muertes durante el estudio.

Los EA de especial interés reportados fueron infecciones, neutropenia y aumento de ALT. No se produjeron infecciones graves ni infecciones oportunistas durante el período de neutropenia (para todos los grados), y los porcentajes de participantes con al menos una infección fueron similares entre el grupo de participantes con recuento absoluto de neutrófilos (ANC) normal (85,7 %) y el grupo de participantes con al menos un episodio de ANC por debajo del Límite Inferior de la Normalidad (LLN) (Grados 3 y 4) (81,8 %).

Durante todo el período de tratamiento, 8 (8,6 %) pacientes (7 tratados con la dosis 2 desde el inicio, y 1 tratado con la dosis 3 previamente) reportaron EA que los llevaron a la discontinuación del tratamiento. La mayoría de las interrupciones del tratamiento se dieron en las 12 primeras semanas. El EA más común que llevó a la discontinuación del tratamiento fue neutropenia (5,4 %), 1 paciente del grupo A y 4 del grupo B.

Discusión

La 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 (1). 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 (1,8,9). 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. En algunos subtipos de la enfermedad, existen objetivos adicionales como el control de los síntomas sistémicos, la uveítis o el ahorro de corticoides (1,2).

Como tratamiento de primera línea, los pacientes con AIJp que no presentan manifestaciones sistémicas son tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o inyecciones intraarticulares de glucocorticoides (GC). Si éstos no responden al tratamiento de primera línea, se les administran fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc), siendo el fármaco sistémico de elección el MTX. Si persiste actividad moderada o alta de la enfermedad tras 3 meses de tratamiento con MTX, se sugiere añadir FAMEb. La guía ACR de 2019 recomienda cambiar o añadir FAMEb a MTX si no se observa respuesta o esta es mínima a los 6-8 semanas de tratamiento con MTX (7).

Actualmente, los FAMEb aprobados para el tratamiento de la AIJ son los antagonistas TNF- α (etanercept, adalimumab), moduladores linfocitos T (abatacept), inhibidores IL-6 (tocilizumab) e inhibidores JAK (baricitinib, tofacitinib).

La indicación de sarilumab para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; poliartitis con factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes a partir de 2 años de edad, que no han respondido adecuadamente a un tratamiento previo con FAMEs sintéticos convencionales (FAMEsc) se ha obtenido en base al EC DR113925, de fase II, multinacional, multicéntrico, abierto y en dos fases. El estudio se dividió en 3 periodos, el periodo 1 para la búsqueda de dosis, donde se probaron 3 dosis distintas en dos grupos distintos de peso, grupo A (≥ 30 kg a ≤ 60 kg) y grupo B (≥ 10 Kg a < 30 kg), y los periodos 2 y 3, donde todos los pacientes recibieron la dosis 2, es decir, 4 mg/kg en los pacientes de ≥ 10 Kg a < 30 kg, y de 3 mg/kg en los pacientes de ≥ 30 kg a ≤ 60 kg.

El estudio fue inicialmente diseñado para determinar la dosis apropiada, y se modificó en base a las recomendaciones de las autoridades regulatorias para minimizar el número de pacientes pediátricos y evitar el brazo placebo y, por tanto, el diseño y la ejecución del estudio solo permiten un análisis exploratorio de la eficacia en la población diana, esto es comprensible, dada la población pediátrica y el alcance original del ensayo, pero resulta problemática desde la perspectiva de la evaluación de la eficacia. La elección de la dosis se basó en los resultados farmacocinéticos de eficacia y seguridad y en la similitud con pacientes adultos con artritis reumatoide. La población del estudio es aceptable.

El estudio DR113925 demostró una eficacia notable de sarilumab. Tras la selección de la dosis recomendada en la primera fase (4 mg/kg para pacientes de ≥ 10 kg a < 30 kg y 3 mg/kg para ≥ 30 kg a ≤ 60 kg), se observó una respuesta clínica favorable, sostenida y progresiva en los distintos grupos de peso a lo largo del tiempo.

En la semana 12, los resultados mostraron una respuesta inicial muy favorable, con un 100 % de los pacientes alcanzando el criterio PedACR30, y respuestas en PedACR50 (95,6 %), PedACR70 (80,9 %), PedACR90 (45,6 %) y PedACR100 (17,6 %) en la población global tratada con la dosis recomendada. La mejoría en la actividad de la enfermedad también fue evidente mediante una reducción significativa de la puntuación JADAS-27 (media: -17,46), reflejando una clara disminución de la inflamación y mejora clínica global. Los resultados fueron consistentes en ambos grupos de peso, aunque los pacientes con peso < 30 kg tendieron a mostrar porcentajes ligeramente superiores en respuestas PedACR altas (PedACR70-100) en comparación con los pacientes de mayor peso.

En la semana 48, los beneficios terapéuticos no solo se mantuvieron, sino que aumentaron, consiguiéndose en el análisis global de todos los pacientes que un 100 % alcanzaran una respuesta PedACR30 y PedACR50, un 93,8 % logró una respuesta PedACR70, un 76,6 % PedACR90 y un 46,9 % PedACR100. Además, se evidenció una mejora progresiva en la actividad de la enfermedad, con una reducción media en la puntuación JADAS-27 de -20,75, lo que indica un control sostenido y clínicamente relevante de la actividad de la enfermedad.

En conjunto, sarilumab demuestra que es eficaz en esta población, con una rápida aparición de respuesta, una mejoría sostenida a largo plazo y un perfil de eficacia robusto tanto en pacientes con peso < 30 kg o ≥ 30 kg. La elevada proporción de pacientes que alcanzaron respuestas PedACR70 y superiores, así como la significativa mejora en las puntuaciones JADAS-27, apoyan el uso de sarilumab como una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de la AIJp con respuesta inadecuada a terapias previas.

En cuanto a la seguridad en el estudio DRI13925, los datos se centraron en los 93 pacientes que recibieron al menos una dosis de la dosis 2. De estos, 95,7 % experimentaron al menos un evento adverso (EA). Los EAs más frecuentes (≥5 %) incluyeron infecciones e infestaciones (80,6 %), trastornos hematológicos (36,6 %), gastrointestinales (33,3 %), anomalías en pruebas de laboratorio (26,9 %), y reacciones locales (22,6 %). Con respecto a los dos grupos de peso, se observaron diferencias, el grupo B (< 30 kg) presentó mayor frecuencia de EAs que el grupo A (≥ 30 kg), especialmente en infecciones, neutropenia y trastornos gastrointestinales.

Los EAs más comunes fueron nasofaringitis (36,6 %), neutropenia (31,2 %), infecciones respiratorias superiores (14 %), aumento de ALT, faringitis y eritema en sitio de inyección (todos 9,7 %). Neutropenia fue el EA relacionado con el tratamiento más frecuente y también la principal causa de discontinuación (5,4 %). Sin embargo, todos los casos fueron no graves, reversibles y no se asociaron a infecciones graves. El aumento de enzimas hepáticas (ALT) llevó a la interrupción del tratamiento en algunos casos, lo que sugiere la necesidad de un seguimiento hepático estrecho. Se reportaron 9 EAs graves en total, en 6 pacientes, sin relación con el tratamiento según los investigadores. No se produjeron muertes. La mayor frecuencia de EAs en el grupo de menor peso podría reflejar una mayor sensibilidad farmacodinámica o diferencias en la farmacocinética de la dosis administrada por peso.

Sarilumab muestra un perfil de seguridad aceptable. Aunque, los eventos adversos fueron comunes, la mayoría fueron leves o moderados, sin infecciones graves ni muertes. La neutropenia, aunque frecuente, fue reversible y no se asoció con complicaciones infecciosas severas. La vigilancia continua de parámetros hematológicos y hepáticos es recomendable, especialmente en pacientes de menor peso, quienes presentaron una mayor tasa de eventos adversos. En general, sarilumab puede considerarse seguro y tolerable cuando se maneja adecuadamente en el entorno clínico. No se observaron diferencias notables entre aquellos pacientes que recibieron la dosis 2 desde el principio (n = 73) de aquellos a los que se les cambió a la dosis 2 (n = 20). Los datos de seguridad obtenidos son escasos, debido a la poca población del estudio, pero son consistentes con el perfil de seguridad ya conocido de sarilumab.

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2, indicado para el tratamiento de la AIJ activa (AIJp con FR+ o FR-; AIJoe; ARE; AIJps) 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 (18,19). La indicación fue autorizada en base a el estudio pivotal de fase III JUVE-BASIS (I4V-MC-JAHV) completado y un estudio de extensión de seguridad abierto a largo plazo (JUVE-X).

JUVE-BASIS fue un estudio doble ciego con retirada aleatoria (DBV, por sus siglas en inglés), controlado con placebo de hasta 44 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de baricitinib en pacientes de 2 a 18 años de edad con artritis idiopática juvenil (AIJp con FR + o -; AIJoe; ARE; AIJps) que habían tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con al menos 1 FAME sintético convencional o biológico. En total, 163 pacientes fueron aleatorizados en el período DBW a baricitinib (n = 82) o placebo (n = 81). La edad media fue de 13 años (desviación estándar 3,0) y el 69,1 % eran mujeres. El número de pacientes por grupo de edad fue el siguiente: 2 a < 6 años de edad: n=6; 6 a < 9 años: n=9; 9 a < 12 años: n=30; y 12 a < 18 años: n=118. Los pacientes de 2 a menos de 9 años de edad recibieron 2 mg diarios y los

pacientes de 9 a menos de 18 años recibieron 4 mg diarios, para alcanzar una exposición equivalente a una dosis de 4 mg en adultos. En la semana 12, se revisó la respuesta al tratamiento (basada en los criterios PedACR30) para cada paciente. Los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta PedACR30 fueron aleatorizados (proporción 1:1) para recibir placebo o para permanecer con la misma dosis de baricitinib en la fase doble ciego controlada con placebo de 32 semanas. A los pacientes que no alcanzaron PedACR30 se les dio la opción de participar en JUVE-X.

En cuanto a la eficacia, el grupo de pacientes tratados con baricitinib tuvo un tiempo significativamente mayor hasta la aparición del brote de la enfermedad en comparación con los que recibieron placebo. Además, más pacientes tratados con baricitinib alcanzaron un valor PedACR de 30/50/70/90/100 durante todo el período DBW, en comparación con placebo. El tiempo hasta la aparición del brote de la enfermedad y los resultados de la puntuación PedACR fueron consistentes en general entre los subtipos de artritis idiopática juvenil y las características basales (incluyendo edad, geografía, peso, uso previo de biológicos, uso concomitante de MTX o corticosteroides), y fueron consistentes con los de la población general del estudio. En cuanto a la seguridad, los pacientes tratados con baricitinib (n = 82) en el período DBV, los EA más importantes fueron cefalea (11 %), neutropenia (2,4 %) y la embolia pulmonar (1,2 %).

Tofacitinib, es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK, indicado para el tratamiento de la AIJp activa con FR + o FR- y oligoartritis extendida, y de la artritis psoriásica juvenil (APs) en pacientes de ≥ 2 años que no han respondido de forma adecuada a la terapia previa con FAME. 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 (16,17). La indicación se basó en el estudio de fase 3 JIA-I (A3921104) y un ensayo de extensión a largo plazo (LTE, por sus siglas en inglés) en curso (A3921145). El estudio JIA-I es un ensayo clínico de 2 fases, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La fase 1 del estudio fue abierta y todos los pacientes recibieron tofacitinib durante 18 semanas o hasta brote de AIJ (si se produjo). La fase 2 del estudio fue doble ciego y sólo los pacientes respondedores (que lograron al menos una respuesta PedACR30 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. Aquellos pacientes que no lograron una respuesta PedACR30 en AIJ al final de la fase inicial abierta o que tuvieron un episodio de brote de la enfermedad en algún momento, fueron retirados del estudio. Un total de 173 pacientes fueron elegidos para ser aleatorizados en la fase doble ciego para recibir bien tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película o tofacitinib solución oral a la dosis equivalente en función del peso dos veces al día (n = 88) o bien placebo (n = 85). Hubo 58 (65,9 %) pacientes en el grupo de tofacitinib y 58 (68,2 %) pacientes en el grupo de placebo que tomaron MTX durante la fase doble ciego.

La tasa de aparición de brotes fue de 28 % para el grupo de tratamiento con tofacitinib con respecto al 53 % del grupo placebo, siendo la diferencia de -24,7 (IC 95 %: -40,8 a -8,5). Un porcentaje significativamente mayor de pacientes con AIJcp tratados con tofacitinib 5 mg comprimidos recubiertos con película o tofacitinib solución oral logró respuestas PedACR30 (72 % vs. 47 %), 50 (67 % vs. 47 %) y 70 (55 % vs. 38 %) en AIJ en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 44. La aparición de brotes y los resultados de PedACR 30/50/70 en AIJ fueron favorables para tofacitinib en comparación con placebo en los subtipos de poliartritis FR+, poliartritis FR-, oligoartritis extendida y AIJ APs juvenil, y fueron consistentes con los del estudio de la población en general. En cuanto a la seguridad, las reacciones fueron consistentes en tipo y en frecuencia con las observadas en pacientes adultos con artritis reumatoide, con la excepción de algunas infecciones (gripe, faringitis, sinusitis, infección viral), que fueron el EA notificado con más frecuencia (44,7 %) y trastornos gastrointestinales o generales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, pirexia, dolor de cabeza, tos), que fueron más frecuentes en la población pediátrica con AIJ.

Etanercept, es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), indicado para el tratamiento de poliartritis (con FR + o FR-) 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 MTX (12,13). Esta indicación ha sido aprobada en base al Estudio 3338 (CLIPPER-2), EC de fase 3b, de un solo tratamiento, abierto, en dos fases y multicéntrico en 69 niños con artritis

idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaban una variedad de formas de inicio de artritis idiopática juvenil (poliartritis, oligoartritis y de aparición sistémica).

En la primera fase del ensayo, 51 de 69 pacientes (74 %) demostraron respuesta clínica y entraron en la segunda fase. En la segunda fase, 6 de 25 pacientes (24 %) de los que continuaron con etanercept experimentaron un brote de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77 %) de los que recibieron placebo ($p = 0,007$). Desde el inicio de la segunda fase, el tiempo medio hasta el brote de la enfermedad fue ≥ 116 días para los pacientes que recibieron etanercept y de 28 días para los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes que demostraron respuesta clínica a los 90 días y entraron en la segunda fase del ensayo algunos de los que continuaron con etanercept siguieron mejorando desde el mes 3 hasta el 7, mientras que los que recibieron placebo no mejoraron. En un estudio de extensión de seguridad abierto, 58 pacientes pediátricos provenientes del estudio anteriormente descrito (de 4 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio) continuaron recibiendo etanercept durante un periodo de hasta 10 años. La tasa de efectos adversos y de infecciones graves no aumentó con la exposición a largo plazo.

En cuanto a la seguridad, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían etanercept durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fueron similares en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. La seguridad a largo plazo del tratamiento con etanercept en monoterapia ($n = 103$), etanercept en combinación con MTX ($n = 294$), o MTX en monoterapia ($n = 197$) fue evaluada durante un periodo de 3 años a partir de un registro de 594 niños con AIJ de edades comprendidas entre 2 y 18 años, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años. En general, se notificaron más frecuentemente infecciones en los pacientes tratados con etanercept en comparación con aquellos que estaban en tratamiento con metotrexato en monoterapia (3,8% frente a un 2%), siendo las infecciones asociadas con el uso de etanercept de naturaleza más grave.

Adalimumab, es un inhibidor de TNF- α , en combinación con MTX o monoterapia, en caso de intolerancia a MTX, para el tratamiento de AIJp activa en pacientes de 2 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) (14,15). La seguridad y eficacia de adalimumab para esta indicación se han evaluado a través de los EC pJIA I y II.

El estudio pJIA I, fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo en 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ poliarticular. En una fase inicial abierta los pacientes fueron estratificados en dos grupos, tratados con metotrexato (MTX) o no tratados con metotrexato (no-MTX). Los pacientes del estrato no-MTX fueron tanto pacientes naïve como pacientes a los que se les había retirado el metotrexato al menos dos semanas antes de la administración del fármaco. Los pacientes permanecieron en dosis estables de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o prednisona ($\leq 0,2$ mg /kg/día o 10 mg/día máximo).

En la fase inicial abierta todos los pacientes recibieron 24 mg/m² hasta un máximo de 40 mg de adalimumab en semanas alternas durante 16 semanas. De los pacientes tratados con MTX, el 94,1 % (80/85) consiguió una respuesta PedACR30, y un 74,4 % (64/86) de los tratados con No-MTX consiguieron una respuesta PedACR30. En la semana 32, el porcentaje de pacientes con recrudescimiento de la enfermedad fue de 36,8 % (14/38) para aquellos tratados con adalimumab/MTX, 64,9 % (24/37) para el grupo placebo/MTX, del 43,3 % (13/30) para los tratados solo con adalimumab, y de un 71,4 % (20/28) para los tratados con placebo. La respuesta global fue generalmente mejor en los pacientes tratados con adalimumab, además menos pacientes desarrollaron anticuerpos cuando fueron tratados con adalimumab y MTX en comparación con adalimumab solo.

El estudio pJIA II, es un EC abierto, multicéntrico en 32 niños (entre 2 y <4 años de edad o de 4 años o más y un peso <15 kg) con AIJ poliarticular activa de moderada a grave. En las Semanas 12 y 24, la respuesta PedACR30 fue del 93,5% y del 90,0%, respectivamente. La proporción de pacientes con PedACR50/70/90 en la Semana 12 y en la Semana 24 fue del 90,3%/61,3%/38,7% y del 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. De aquellos pacientes que respondieron (PedACR30) en la Semana 24 (27 de 30 pacientes), la respuesta PedACR30 se mantuvo hasta 60 semanas en la fase de extensión abierta

en los pacientes que recibieron adalimumab a lo largo de este periodo de tiempo. En total, 20 sujetos fueron tratados durante 60 semanas o más.

Con respecto a la seguridad, la mayoría (86,9 %) de los EA notificados fueron de gravedad leve a moderada y solo una minoría fueron graves (6,5 %). Los EA notificados con mayor frecuencia según el grado de gravedad y el interés clínico fueron trastornos gastrointestinales (leves 28,3 %, moderados 2,2 %); trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (leves 28,3 %, moderados 4,3 %); infecciones e infestaciones (leves 58,7 %, moderadas 21,7 %); trastornos del sistema nervioso (leves 23,9; moderados 4,3 %); investigaciones (leves 13,0, graves 2,2).

Tocilizumab, es un inhibidor de IL-6, que en combinación con MTX o en monoterapia está indicado para el tratamiento de AIJp; (factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX (20,21). La seguridad y eficacia de tocilizumab para esta indicación se basó en el ensayo WA19977. El EC consta de 3 partes, incluyendo una extensión abierta en niños con AIJp activa. La Parte I consistió en un periodo de introducción de tratamiento activo con tocilizumab de 16 semanas de duración (n=188), seguido por la Parte II, un periodo de retirada de 24 semanas de duración, doble ciego y controlado por placebo (n=163) y una Parte III, periodo abierto de 64 semanas. Las respuestas a PedACR 30/50/70/90 de parte I fueron 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % y 26,1 % respectivamente. La tasa de respuesta observada en la semana 40 en comparación de la respuesta basal fue para PedACR 30/50/70 de 74,4%/73,2%/64,4% para aquellos que recibieron tocilizumab y de 54,3%/51,9%/42,0% para placebo. El número de articulaciones activas se redujo significativamente con respecto al valor basal en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con placebo (cambio promedio ajustado de -14,3 vs -11,4, p=0,0435). Los pacientes aleatorizados a tocilizumab presentaron menos brotes PedACR30 y un aumento global de los criterios PedACR que los pacientes que recibieron placebo.

En cuanto a la seguridad de tocilizumab, los EA más frecuentes notificados fueron infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, dolor de cabeza, náuseas, diarrea y disminución del recuento de neutrófilos.

Abatacept, es un inmunosupresor selectivo de linfocitos T, indicado en combinación con MTX o en monoterapia para AIJp activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento con FAMEs (24,25). Esta indicación se basó en el estudio IM101033. Este EC, incluyó una fase abierta de 4 meses (Periodo A, una fase de 6 meses aleatorizada controlada con placebo (periodo B), en la que se evaluó la eficacia clínica de abatacept en aquellos sujetos con una respuesta inicial en la fase de introducción, y una fase de extensión abierta (Periodo C), durante la cual se evaluaron la seguridad, la tolerabilidad y la actividad clínica continuada de abatacept a largo plazo. La proporción de pacientes con respuestas a PedACR 30/50/70/90 al final del periodo A fueron de 65%/50%/28%/13% respectivamente. Para el final del periodo B, los porcentajes de respuesta a PedACR 30/50/70/90 fueron de 85 %/79 %/55 %/31 % para aquello que recibieron abatacept, y de 68 %/ 53 %/31 %/15 % para placebo. Al final del periodo C, los porcentajes de respuesta fueron para el grupo abatacept en el periodo B de 97%/94%/79%/67%/52% y para los del grupo que recibió placebo en el periodo B de 87%/80%/63%/40%.

Con respecto a la seguridad, el 91,5 % de los pacientes notificaron EA y fueron muy similares a los observados en adultos. Los EA más comúnmente notificados fueron nasofaringitis e infección de las vías respiratorias superiores.

El tratamiento de la AIJp ha avanzado significativamente con la introducción de FAMEs biológicos y dirigidos, permitiendo un manejo más eficaz y dirigido. En el caso de MTX sigue siendo el tratamiento estándar inicial por su buena eficacia. En el caso de los FAME como los anti-TNF α (etanercept y adalimumab), que son los FAMEb más frecuentemente utilizados en niños, y los inhibidores de IL-6 (tocilizumab) han demostrado eficacia robusta y sostenida, con perfiles de seguridad aceptables, al igual que abatacept. Los inhibidores de JAK como baricitinib y tofacitinib ofrecen ventajas por su vía oral y una eficacia comparable, aunque deben vigilarse por potenciales EA sistémicos. En cuanto sarilumab, aunque respaldado por estudios exploratorios y siendo esto una limitación, ha demostrado una eficacia notable y rápida, posicionándose como una alternativa válida en casos refractarios, con necesidad de control hematológico y hepático. Por tanto, ante la ausencia de comparaciones directas e indirectas frente a sarilumab, se

deben tener en cuenta otras características diferenciales en la elección del tratamiento, baricitinib y tofacitinib, a diferencia del resto de tratamientos descritos, son de administración oral, lo cual puede resultar ventajoso con respecto a la adherencia del tratamiento, especialmente en población pediátrica y pudiéndose dispersar en agua o existiendo una presentación líquida (tofacitinib), aunque la elección del tratamiento también debe individualizarse considerando distintos factores como la gravedad y refractariedad de la enfermedad, el perfil del paciente con respecto al peso y comorbilidades, y la tolerancia a EA.

Conclusión

Sarilumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; poliartritis con factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes a partir de 2 años de edad, que no han respondido adecuadamente a un tratamiento previo con FAMEs sintéticos convencionales (FAMEsc). Se puede utilizar como monoterapia o en combinación con MTX.

La eficacia y seguridad de sarilumab se evaluó en el estudio DRI13925, es un EC de fase II, multinacional, multicéntrico, abierto y en dos fases, dividido en 3 periodos, el periodo 1 para la búsqueda de dosis, y los periodos 2 y 3 para evaluar la eficacia y seguridad.

Con respecto a la eficacia de sarilumab, se observó una respuesta clínica favorable, sostenida y progresiva en los distintos grupos de peso a lo largo del tiempo. En la semana 12, los resultados mostraron una respuesta inicial muy favorable, con un 100 % de los pacientes alcanzando el criterio PedACR30, y respuestas en PedACR50 (95,6 %), PedACR70 (80,9 %), PedACR90 (45,6 %) y PedACR100 (17,6 %) en la población global tratada con la dosis recomendada. En la semana 48, los beneficios aumentaron, consiguiéndose en el análisis global de todos los pacientes que un 100 % alcanzaran una respuesta PedACR30 y PedACR50, un 93,8 % lograra PedACR70, un 76,6 % PedACR90 y un 46,9 % PedACR100.

Con respecto a la seguridad, sarilumab muestra un perfil de seguridad aceptable. Aunque, los EA fueron comunes, la mayoría fueron leves o moderados, sin infecciones graves ni muertes. Los EA más comunes fueron nasofaringitis (36,6 %), neutropenia (31,2 %), infecciones respiratorias superiores (14 %), aumento de ALT (9,7 %), faringitis (9,7 %) y eritema en sitio de inyección (9,7 %).

Actualmente, el tratamiento de la AIJp tras el tratamiento con antiinflamatorios (AINES y corticoides) y tras los FAMEsc como MTX, consiste en los FAMEb como los antagonistas TNF- α (etanercept, adalimumab), moduladores linfocitos T (abatacept), inhibidores IL-6 (tocilizumab) e inhibidores JAK (baricitinib, tofacitinib). Todos ellos son tratamientos de elección, y a pesar de la evidencia disponible, no se dispone de datos comparativos directos o indirectos que permitan establecer la superioridad o inferioridad de sarilumab frente a estas opciones terapéuticas. Por consiguiente, sarilumab constituye una opción de tratamiento al mismo nivel que los tratamientos descritos, de forma que la elección del tratamiento deberá realizarse teniendo en cuenta la edad, el peso, comorbilidades y las preferencias del paciente y/o sus cuidadores, así como el perfil de seguridad de las terapias disponibles. 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.

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 Titulares de los comparadores, la Asociación Española de Pediatría (AEP), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), 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 A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Sarilumab (3,22)	Baricitinib (18,19)	Tofacitinib (16,17)	Etanercept (12,13)	Adalimumab (14,15)	Tocilizumab (20,21)	Abatacept (24,25)
Presentación	175 mg/ml solución inyectable	Comprimidos de 2 y 4 mg	Comprimidos 5 mg Solución oral 1 mg/ml	10 o 25mg polvo para solución inyectable	20 mg solución inyectable en jeringa precargada	20 mg/ml concentrado para solución para perfusión o 162 mg solución inyectable en jeringa precargada	250 mg polvo para perfusión o solución inyectable en jeringa precargada
Posología	4 mg/kg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas en pacientes con un peso de 10 a menos de 30 kg o 3 mg/kg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas en pacientes con un peso superior o igual a 30 kg	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 mg (3,2 ml solución oral), 4 mg (4 ml solución oral) o 5mg (5 ml solución oral o 5 mg comprimidos recubiertos con película); 2 veces al día, según peso	0,4-0,8mg/kg hasta un máximo de 25-50mg inyección subcutánea cada 3-4d (semanal)	20 o 40mg según peso en inyección subcutánea en cada 2 semanas	8-12mg/kg en infusión intravenosa cada 4 semanas o 162mg por inyección subcutánea cada 1-3 semanas según peso	10mg/kg Infusión intravenosa o inyección subcutánea cada 4 semanas
Indicación aprobada en FT o no	Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; poliartritis con factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes a partir de 2 años de edad, que no han respondido adecuadamente a un tratamiento previo con FAMEsc. Se puede utilizar como monoterapia o en combinación con MTX.	Artritis idiopática juvenil poliarticular (poliarticular con factor reumatoide positivo [FR+] o negativo [FR-], oligoartritis extendida).	Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular activa (poliartritis con factor reumatoide positivo [FR+], poliartritis con factor reumatoide negativo [FR-] y oligoartritis extendida) y de la artritis psoriásica juvenil, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta inadecuada a FAME.	- 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.	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.	Poliartritis y oligoartritis extendida, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta inadecuada al MTX.	Poliartritis moderada-grave, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en ≥6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento previo con FAMES.

Efectos adversos	Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior, nasofaringitis, neutropenia, reacción en el lugar de inyección. Frecuentes: alanina aminotransferasa elevada	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	Muy frecuentes: Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea), cefalea, reacciones en la zona de inyección Frecuentes: Reacciones alérgicas, 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 (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.	Muy frecuentes: Infección de las vías respiratorias superiores, Hipercolesterolemia Frecuentes: Celulitis, neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster, leucopenia, neutropenia, hipofibrinogenemia, cefalea, mareos, conjuntivitis, hipertensión, tos, disnea, dolor abdominal, ulceración oral, gastritis, erupción, Prurito, Urticaria, edema periférico, reacción de hipersensibilidad, elevación transaminasas hepáticas.	Muy frecuentes: Infección de las vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitis, y sinusitis) Frecuentes: Infección de las vías respiratorias inferiores (incluyendo bronquitis), infección de las vías urinarias, infecciones por herpes (incluyendo herpes simple, herpes oral y herpes zoster), neumonía, gripe, hipertensión, aumento de la presión arterial, tos, incluyendo aumento de transaminasas, erupción cutánea
Conveniencia*	Iny sub	Vía oral	Vía oral (comprimido y solución oral)	Iny sc	Iny sc	Iv o iny sc	Iv o iny sc

Referencias

1. Agency EM. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Table of contents. 2016;44(November 2015).
2. Cuello CA, Angeles-han ST. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. 2023;74(4):521–37.
3. EMA. European Public Assessment Report: Kevzara® (sarilumab) [Internet]. Vol. 31. 2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kevzara>
4. Thierry Sigrid, Fautrel Bruno, Lemelle Irene GF. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Jt Bone Spine. 2014;81(2):112–7.
5. Huang HYR, Wireko AA, Miteu GD, Khan A, Roy S, Ferreira T, Garg T, Aji N, Haroon F, Zakariya F, Alshareef Y, Pujari AG, Madani D, Papadakis M. Advancements and progress in juvenile idiopathic arthritis. 2024;13(February).
6. NICE. Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. 2015;
7. Angeles-han ST, Ringold S, Beukelman T, Colbert RA, Feldman BM, Gary N. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. 2020;71(6):703–16.
8. Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. 2018;
9. Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(5):290–300.
10. P Woo, T R Southwood, A M Prieur, C J Doré, J Grainger, J David, C Ryder, N Hasson, A Hall IL. 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.
11. Nicolino Ruperto, Kevin J Murray, Valeria Gerloni, Nico Wulfraat, Sheila Knupp Feitosa de Oliveira, Fernanda Falcini, Pavla Dolezalova, Maria Alessio, Ruben Burgos-Vargas, Fabrizia Corona, Richard Vesely, Helen Foster, Joyce Davidson, Francesco Zulian, L AMPRITO. 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;50(7):2191–201.
12. EMA. European Public Assessment Report: Enbrel® (Etanercept) [Internet]. 2012. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel#assessment-history>
13. EMA. Ficha técnica: Enbrel® (Etanercept) [Internet]. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf
14. EMA. European Public Assessment Report: Humira® (Adalimumab) [Internet]. 2014. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>
15. EMA. Ficha técnica: Humira® (Adalimumab) [Internet]. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf
16. EMA. European Public Assessment Report: Xeljanz® (Tofacitinib) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>
17. EMA. Ficha Técnica: Xeljanz® (tofacitinib) [Internet]. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf
18. EMA. European Public Assessment Report: Olumiant® (baricitinib) [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>
19. EMA. Ficha técnica: Olumiant® (baricitinib) [Internet]. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf
20. EMA. European Public Assessment Report: RoActemra® (tocilizumab) [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>

21. 2025. Ficha técnica: RoActemra® (tocilizumab) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf
22. EMA. Ficha técnica: Kevzara® (sarilumab) [Internet]. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_es.pdf
23. ClinicalTrials. An Open-label, Ascending, Repeated Dose-finding Study of Sarilumab in Children and Adolescents With Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis (pcJIA) (SKYPP) [Internet]. 2025. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02776735>
24. EMA. European Public Assessment Report: Orencia® (abatacept) [Internet]. 2012. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orencia>
25. EMA. Ficha técnica: Orencia® (abatacept) [Internet]. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/orencia-epar-product-information_es.pdf