

INFORME FINAL

“Eficacia y Seguridad del Tratamiento Biológico en Artritis Reumatoídea Juvenil”

**Investigador: Jorge Gordillo.
Coordinadora: Gabriela Moreno.
Directora: Vivienne Bachelet.**

Santiago, 13 de junio de 2008.

Tabla de Contenido

1	INTRODUCCIÓN	4
2	DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR	4
3	OBJETIVO GENERAL.....	4
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
5	MÉTODOS.....	5
5.1	Búsqueda Bibliográfica.....	5
5.1.1	Fuentes:	5
5.1.2	Palabras clave:	5
5.1.3	Cobertura temporal de la búsqueda:	5
5.1.4	Idiomas:	5
5.2	Criterios de Inclusión.....	6
5.3	Criterios de Exclusión	6
6	CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO	6
7	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	7
7.1	Revisiones Sistemáticas.....	7
7.2	Estudios Primarios.....	7
8	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	8
8.1	Revisiones Sistemáticas.....	8
8.2	Estudios Primarios.....	10

9	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	12
9.1	Revisiones Sistemáticas.....	12
9.2	Estudios Primarios.....	14
10	SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	17
11	CONCLUSIONES	18
12	ANEXOS	19
12.1	Revisiones Sistemáticas Seleccionadas.....	19
12.2	Revisiones Excluidas	19
12.3	Estudios Primarios Seleccionados.....	20
12.4	Estudios Primarios Excluidos	20
13	ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS	22

1 INTRODUCCIÓN

Este informe ha sido elaborado dentro del marco de la adquisición número 757-905-LE07 llamada "Revisión de Literatura Científica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica", solicitada por la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud de Chile, y adjudicado a Medwave Estudios Ltda. mediante Resolución Número 834, con fecha 19 de diciembre de 2007 y firmada por la subsecretaria de salud pública, Doña Lidia Amarales Osorio, y correspondiente a convenio aprobado mediante Resolución Número 889. Las bases del presente estudio corresponden a los términos fijados en la Resolución No. 754 y el convenio corresponde a la resolución No. 889.

2 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR

La artritis reumatoídea juvenil (ARJ) está compuesta por un grupo de enfermedades heterogéneas autoinmunes que requieren terapia diversa y compleja, con la finalidad de prevenir daños irreversibles en los pacientes que la padecen. En Chile se estima que representa al 1,4 % de las afecciones pediátricas. Uno de cada 16.000 niños sufre esta enfermedad.

Los diferentes esquemas terapéuticos dejan un vacío en el éxito terapéutico, vacío que la terapia biológica busca llenar.

La terapia biológica incluye drogas que bloquean selectivamente las citocinas proinflamatorias; compuestos que se obtienen mediante técnicas genéticas recombinantes. Se encuentran disponibles en el mercado las antiTNF, que incluyen infliximab (IFX), adalimumab (ADM) y etanercept (ETN) así como depletores de células B, como el rituximab (RXM) y un modulador de la coestimulación de la activación de células T como abatacept (ABT). También se incluye anakinra que es un antagonista de interleukinas y funciona bloqueando la acción de esta proteína, disminuyendo la inflamación de las articulaciones.

El tratamiento biológico constituye un avance para lograr la remisión de la enfermedad y es la apuesta actualizada para evitar las complicaciones. A la fecha, la FDA sólo ha aprobado como terapia para la artritis reumatoídea juvenil el ETN, IFX, ADM y, a inicios de este mes, el ABT.

3 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento biológico en pacientes con artritis reumatoídea juvenil.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y sintetizar la mejor evidencia disponible en la literatura nacional e internacional sobre la efectividad comparada de los fármacos biológicos

utilizados para el tratamiento de pacientes de 0 a 16 años con artritis reumatoídea juvenil, respecto de placebo, de otros tratamientos disponibles y entre sí.

- Determinar la seguridad del uso de fármacos biológicos en pacientes de hasta 16 años con diagnóstico de artritis reumatoídea juvenil, en relación a la aparición de efectos adversos serios, malignidad e infecciones.

5 MÉTODOS

La revisión sistemática de la literatura se desarrollará en las siguientes etapas:

5.1 Búsqueda Bibliográfica

5.1.1 Fuentes:

- Bases de datos electrónicas (Medline, Lilacs, EMBASE), otras bases de datos y otras fuentes de recopilación de revisiones sistemáticas (DARE, Cochrane Databases, HTA Database, sitios de CATs -critically appraised topics- y otros, accesibles a través de Tripdatabase), bases de datos de guías de práctica clínica (National Guidelines Clearinghouse), listas de referencias de los artículos seleccionados.
- Plan Piloto para el Tratamiento con Agentes Biológicos de los Pacientes con Artritis Reumatoídea Refractaria a Tratamiento Convencional propuesto por la Sociedad Chilena de Reumatología al Ministerio de Salud.
- Se invitó a representantes de la industria farmacéutica para que aportaran con *dossiers* que incluían referencias bibliográficas.
- Se visitó la página web de la Sociedad Chilena de Reumatología el día 20 de abril de 2008 en www.sochire.cl y el Boletín del PANLAR en www.boletinpanlaronline.cl el día 27 de abril de 2008.

5.1.2 Palabras clave:

Términos MeSH: *adalimumab*[Substance Name] , *juvenile rheumatoid arthritis* [drug therapy], *infliximab* [Substance Name], *ETN*[Substance Name], *rituximab* [Substance Name], *abatacept* [Substance Name], *anakinra* [Substance Name].

Filtros utilizados: Limits: only items like, Humans, Systematic Reviews, Clinical Trials, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Controlled Trials, Clinical Trials Phase II y Clinical Trials Phase III, English, Spanish, All Children: 0-18 years.

5.1.3 Cobertura temporal de la búsqueda:

Hasta marzo de 2008.

5.1.4 Idiomas:

Estudios en inglés o español.

5.2 Criterios de Inclusión

Estudios en seres humanos a escala individual, grupal o poblacional, referidos a tratamiento o intervenciones. Se incluirán revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), EC no aleatorizados (ECNA), guías de práctica clínica con evidencia, informes de evaluación de tecnologías en salud, en estudios primarios ECA y ECNA individuales, estudios de cohorte y estudios de casos y controles si no se dispone de estudios ECA o ECNA.

5.3 Criterios de Exclusión

No hay criterios de exclusión ya que se derivan de la no conformidad de los criterios de inclusión.

6 CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO

Cada estudio será analizado individualmente en términos de su validez interna y de acuerdo al diseño, considerando:

Revisiones sistemáticas:

- Calidad del proceso de búsqueda bibliográfica.
- Calidad de los criterios de selección de los estudios (pertinencia del tipo de diseño).
- Calidad del análisis crítico realizado sobre los estudios.

Ensayos clínicos:

- Diseño.
- Método de asignación.
- Encubrimiento de la asignación.
- Pérdidas de seguimiento.
- Ciego.

Estudios de cohorte:

- Prospectiva/retrospectiva.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Pérdidas de seguimiento.

Estudios de casos y controles:

- Método de selección de los controles.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Principales potenciales de sesgo: sesgo de recuerdo, otros.

7 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

7.1 Revisiones Sistemáticas

La búsqueda bibliográfica permitió identificar 3 revisiones sistemáticas que cumplieron con los criterios de inclusión (véase número 12.1 de Anexos). Las revisiones que se excluyeron se detallan en el numeral 12.2 de Anexos. Los estudios seleccionados fueron obtenidos de las siguientes fuentes:

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	3
EMBASE	0
DARE / HTA Database	0
Lilacs	0
Otras	0
TOTAL	3
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	3

7.2 Estudios Primarios

La búsqueda bibliográfica permitió identificar un total de 5 estudios primarios que cumplieron los criterios de inclusión y que no estaban incluidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas (véase numeral 12.3). Los estudios primarios excluidos por razones temáticas o metodológicas se encuentran detallados en el numeral de anexos 12.4. Los estudios que se incluyeron fueron obtenidos de las siguientes fuentes:

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	2
EMBASE	0
DARE / HTA Database	2
Lilacs	0
Medscape	1
TOTAL	5

8 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

8.1 Revisiones Sistemáticas

#	Estudio	Tipo de Paciente	Tipo de intervención	Contexto de estudios	Desenlaces evaluados	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados
2	Gartlehner, 2008	Población con ARJ, sin límite de edad.	Tratamiento con agentes biológicos para el tratamiento de artritis reumatoídea juvenil.	Los criterios de inclusión limitaron sólo a estudios prospectivos para evaluar eficacia, pero se aceptaron estudios retrospectivos en la evaluación de la seguridad.	Eficacia con mediciones de ACR-Ped30, ACR Ped50. Calidad de vida, capacidad funcional, remisión y desenlaces radiológicos. Seguridad con la aparición de efectos adversos y la interrupción a causa de ellos.	Un Ensayo Controlado Aleatorizado (Lovell, n=51). 11 estudios prospectivos para eficacia (Henrickson, n=8; Horneff, n=322; Kietz, n=10; Kietz, n=22; Lahdenne, n=24; Lovell, n=69; Lovell, n=43; Lovell, n=34; Quarter, n=61; Russo, n=15; Gerloni, n=24 y 3 estudios observacionales para seguridad (Katsicas, n=6; Yokota, n=11 y Woo, n=18).	Amplitud de la búsqueda: La búsqueda se realizó en Medline, EMBASE, The Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts de 1990 a agosto de 2006. Se revisaron las listas de referencias de las revisiones, se invitó a la industria farmacéutica a suministrar <i>dossiers</i> de sus productos, registros del FDA y contacto con autores. Calidad del análisis crítico: Para la evaluación de la calidad se utilizaron los criterios de la US Preventive Service Task Force & The National Health Service Centre for Review and Dissemination. Para estudios observacionales con criterios predefinidos por Deek et al. la evaluación la realizaron dos revisores independientes.

1	Cummins, 2002	Población menor de 18 años.	Tratamiento de pacientes con artritis reumatoídea juvenil utilizando ETN y DMARDS.	Se incluyeron ECA comparando ETN con cualquier otro agente en el tratamiento de la ARJ y otras enfermedades reumáticas de la infancia.	Impresión del médico, evaluación del padre o del paciente, número de articulaciones dolorosas o hinchadas, capacidad funcional y VHS.	Un ECA con 69 sujetos con ARJ con resistencia a metotrexato, comparado con placebo.	Amplitud de la búsqueda: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, Science Citation Index de 1966 a fines de 2000. No hubo restricciones de idioma. Calidad del análisis crítico: utilizaron los criterios de la US Preventive Service Task Force & The National Health Service Centre for Review and Dissemination. Datos extraídos por dos revisores independientes.
3	Kallioli, 2008	Pacientes con enfermedad reumática (AR, Still del adulto y ARJ sistémica).	Tratamiento con anakinra en enfermedades reumáticas.	Estudios que evalúan el tratamiento con anakinra en pacientes de cualquier edad.	Eficacia con ACR 20, respuesta parcial, significativa, sin respuesta o respuesta completa.	5 ECA con un total de 3350 pacientes comparando con placebo, metotrexato, DMARDS y etanercept. 13 estudios pequeños con un total de 135 pacientes con ARJ sistémica y 48 pacientes con Still del adulto.	Amplitud de la búsqueda: ensayos en inglés en Medline y abstracts de <i>meetings</i> de reumatología. Calidad del análisis crítico: no se describen los criterios de evaluación ni la metodología.

8.2 Estudios Primarios

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variabes de resultado	Calidad Metodológica	Observaciones
5	Smith, 2003	En una primera fase se hizo una aleatorización 2:1 de ETN o placebo y en una segunda fase se dio a todos tratamiento con etanercept. Los pacientes continuaron recibiendo su tratamiento antiinflamatorio.	12 pacientes entre 6 y 15 años con ARJ con uveítis activa.	ECA doble ciego controlado, en la primera fase, y en la segunda, un estudio de cohortes.	Éxitos o fracasos durante 1 año de seguimiento.	No se describe el método de aleatorización ni asignación de los pacientes a los grupos. El tamaño de la muestra es pequeño.	Las variables de resultados son muy generalizadas.
4	Ruperto, 2007	Infliximab + metotrexato, contra placebo	122 pacientes con ARJ de evolución poliarticular, de 4 a 18 años.	ECA multicéntrico, fase III controlado.	ACR Pedi30 ACR Pedi50 ACR Pedi70. Reacciones adversas, reacciones infusionales, anticuerpos anti-infliximab ANA AntiDNA.	Se describe ciego y aleatorización. No describe análisis por intención de tratar.	Hubiera sido interesante un grupo con metotrexato solo, (<i>gold standard</i>).
2	Horneff, 2004	Tratamiento con ETN 0,4 mg/kg dos veces a la semana en pacientes en quienes había fallado el tratamiento con metotrexato.	Pacientes con ARJ, no se describe la edad, n=322 de 36 centros pediátricos de Alemania y Austria.	Cohorte	Duración de rigidez matinal, número de articulaciones dolorosas, hinchadas y limitadas, efectos adversos y razones de interrupción.	Tamaño de muestra adecuado, no describe detalles metodológicos del diseño del estudio. Índices de eficacia evaluados con el test de Wilcoxon. Análisis de subgrupos: ARJ poliarticular y ARJ sistémica.	
1	Descalzo, 2007	Tratamiento con agentes biológicos para pacientes	6969 pacientes con enfermedades	Artículo de revisión.	Supervivencias del fármaco, cambios	Se obtiene un registro nacional de efectos	Registro retrospectivo de

		con enfermedades reumáticas.	reumáticas		entre agentes, TBC, eventos adversos, infecciones, ICC, reacciones infusionales, neoplasias, enf. desmielinizante, transaminasas altas.	adversos a los medicamentos.	eventos adversos.
3	Robinson, 2003	Tratamiento con ETN durante un periodo mínimo de 14 meses.	21 pacientes con ARJ atendidos en el servicio de reumatología de un hospital pediátrico en Ohio, Estados Unidos.	Cohorte retrospectiva.	<p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cuestionario CHAQ -dolor -movilidad <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hb -leucocitos -plaquetas -VHS -eosinófilos -transaminasas -creatininemia 	<p>Evaluaron a todos los pacientes que habían recibido el tratamiento. Fueron agrupados de acuerdo a su enfermedad de base (poliarticular o sistémica) y cada uno sirvió como su propio control realizándose mediciones de las variables en dos intervalos de tiempo diferentes.</p>	Posibilidad de sesgo de recuerdo.

9 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

9.1 Revisiones Sistemáticas

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
2	Gartlehner, 2008	Estudios en pacientes con ARJ que evaluarán la efectividad y seguridad del tratamiento con agentes biológicos: etanercept, infliximab, rituximab, tocilizumab.	1 ECA (Lovell, n=51) 11 estudios prospectivos para eficacia (Henrickson, n=8) (Horneff, n=322) (Kietz, n=10) (Lahdenne, n=24) (Lovell, n=51) (Lovell, n=43) (Lovell, n=34) (Quarter, n=61) (Russo, n=15) (Gerloni, n=24) 3 estudios observacionales para seguridad (Katsicas, n=6) (Yokoto, n=11) (Woo, n=18).	<p>Respuesta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -nº articulaciones con enfermedad activa -nº articulaciones dolorosas -hinchazón -rigidez matinal <p>Progresión radiográfica</p> <p>Calidad de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACR Pediatric 30 DOI - ACR Pediatric 50 DOI <p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dolor sitio infusión - neuritis óptica - infección respiratoria alta - infecciones graves 	<p>Etanercept: los estudios tienen sesgo de selección, los grupos no eran homogéneos y la mayoría eran estudios no controlados, lo que puede sobrestimar el efecto del ETN. Pero a pesar de las debilidades, todos son consistentes en la mejor respuesta de ETN comparado con placebo.</p> <p>Infliximab: problemas de diseño de los estudios y respuestas heterogéneas. Alta tasa de eventos adversos que significó el retiro de pacientes del estudio.</p> <p>Rituximab: sin estudios.</p> <p>Tocilizumab: no aprobado. 2 estudios no controlados y 1 ECA con muestra pequeña; pareciera mostrar eficacia en ARJ sistémica, pero no se puede inferir.</p>
1	Cummins, 2002	ETN en pacientes con ARJ refractarios a metotrexato.	1 ECA (Lovell, n=69) de alta calidad que evaluó ETN versus placebo.	<p>Impresión global del médico; impresión global paciente/padres;</p> <p>nº de articulaciones con artritis activa,</p> <p>nº de articulaciones limitadas.</p> <p>Capacidad funcional (CHAQ) VHS QALYs.</p> <p>Costo por QALYs Costo droga y monitoreo;</p>	<p>A los 20 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ACR Ped30 fue 83%, -ACR Ped50 fue 78% -ACRPed70 fue 63%. $p < 0,003$ ETN versus placebo. <p>El costo de ETN fue £8996 al año y no se conocen los gastos adicionales.</p> <p>Concluyen que se necesitan más estudios a largo plazo.</p>

				costo compensación.	
3	Kallioliás, 2008	Anakinra en pacientes con AR, enfermedad Still del adulto y ARJ inicio sistémico.	<p>En AR: 6 ECA (Bresnihan, n=472) (Cohen, n=419) (Amgen, n=317) (Cohen, n= 501) (Fleischman, n= 1399) (Schiff, n= 242).</p> <p>En ARJ sistémica: (Reiff, n=15) (Irigoyen, n=14) (Verbsky, n= 2) (Hendrickson, n=4) (Pascual, n=13) (Weiss, n=9) (Lurati, n=1) (Zeft, n=10) (Mirkinson, n=1) (Gattorino, n= 20) (Pereda, n=1) (Lequerrè, n=23) (Quartier, n=12).</p> <p>En Still del adulto: (Rudinskaya, n=1) (Aelion, n=3) (Haraoui, n=2) (Vasques, n=1) (Fitzgerald, n=4) (Aartntzen, n=1) (Kallioliás, n=4) (Pereda, n=1) (Nordstrom, n=3) (Naumann, n=7) (Quartuccio, n=1) (Ruiz, n=1) (Kotter, n=4) (Lequerrè, n=15).</p>	<p>ACR20 ACRPed30 Seguridad Respuesta completa Sin respuesta Respuesta parcial Respuesta significativa.</p>	Anakinra demostró eficacia en pacientes con ARJ según estudios controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas, pero menor que con bloqueadores TNF. En estudios no controlados y reportes de casos comunican eficacia en Still del adulto y en ARJ sistémica. No se describen los criterios de selección, de exclusión ni las pérdidas de seguimiento.

9.2 Estudios Primarios

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
5	Smith, 2005	ECA, doble ciego, del uso de ETN como tratamiento de la uveítis asociada a ARJ. ETN 0,4 mg/kg subc. por 6 meses: n=7 pacientes. Placebo n=5 pacientes. Todos recibieron ETN por 6 meses posteriores.	Éxitos, fracasos; resultados oftálmicos secundarios; resultados seguridad primaria.	Éxitos: 3 de 7 pacientes con ETN; 2 de 5 con placebo (IC 95% 0,05 -0,85) p=1,0. Fracasos: 1 paciente ETN y 1 paciente placebo. Resultados indeterminados: 3 de 7 ETN y 2 de 5 con placebo. Fase ciega: Infecciones menores: 71% ETN y 60% placebo p>0,5. Nº de infecciones/paciente: 1,29 ETN, 0,60 placebo p=0,24.
4	Ruperto, 2007	ECA doble ciego, fase III multicéntrico, controlado, placebo y <i>cross over</i> en ARJ poliarticular. - IFX 3 mg/kg + metotrexato por 44 semanas. - Placebo + metotrexato por 14 sem seguidos de metotrexato + IFX 6 mg/kg hasta la semana 44. n=22.	Eficacia: - ACRPedi30 - ACRPedi50 - ACRPedi70 Seguridad: - Reacciones por infusión - Anticuerpos anti-IFX - Anticuerpos antinucleares antiDNA	Sem 14: ACR Pedi30: IFX 63,8% mejoría versus placebo 49,2% con p=0,12 (ns) Sem 16 post <i>cross over</i> : ACR Pedi30: 73,2% en todos los pacientes Sem 52: ACR Pedi50: 69,6% ACR Pedi70: 59,8% A los 3 meses sin diferencias entre IFX y placebo. Dosis de 6 mg/kg IFX darían un mayor riesgo/beneficio.
2	Horneff, 2004	Cohorte prospectiva de 322 pacientes con ARJ de 36 centros pediátricos reumatológicos en Alemania y Austria. 66 casos (21%) con AR sistémica, 156 AR poliarticulares y 12 casos no ARJ. Criterio de inclusión: falla de respuesta terapéutica al metotrexato. ETN 0,4 mg/kg dos veces por semana entre 1 y 48 meses.	Eficacia: - nº de articulaciones dolorosas - nº de articulaciones hinchadas - nº de articulaciones con artritis activa - minutos de rigidez matinal - grado de discapacidad funcional CHAQ	Nº de articulaciones dolorosas e hinchadas: Pretratamiento, había en promedio 9 articulaciones, disminuyó a 3 articulaciones al mes y a 2,2 a los 3 meses. Minutos de rigidez matinal: Pretratamiento, 45 min que bajó a 12 min al mes y a 7 min a los 3 meses. Respuesta terapéutica según criterios de Giannini: Aumentó desde 30% basal a 50% al mes y 70% a los 3 meses. La respuesta terapéutica fue menor en el grupo con ARJ sistémica. Seguridad: 69 eventos adversos en 56 pacientes o 592 pacientes-año de tratamiento. 1 infección respiratoria que requirió ventilación

			<p>- evaluación global del paciente - evaluación global del médico</p> <p>Seguridad: - VHS - razones de interrupción del tratamiento.</p>	<p>mecánica; 1 carcinoma de tiroides, 1 reacción tóxica epidérmica en paciente con anticonceptivos orales, un paciente con desmielinización del SNC. Infecciones menores y eventos no infecciosos como somnolencia, caída de cabello, prurito, elevación de enzimas hepáticas y otras. Se sugiere que en casos especiales se haga una exploración neurológica con RNM.</p> <p>Se concluye que la respuesta a ETN es buena y tiene un perfil de seguridad adecuado y es una alternativa de tratamiento para ARJ refractarias a tratamiento.</p>
1	Descalzo, 2007	<p>Registro español de cohorte para monitorizar supervivencia y seguridad del tratamiento con agentes biológicos en pacientes reumatológicos.</p> <p>6969 pacientes de 10 centros que aportan 8321 tratamientos con terapias biológicas ingresados al registro BIOBADASER.</p>	<p>Interrupciones de tratamiento (supervivencia del fármaco). Infecciones - tuberculosis - <i>Herpes zoster</i> Insuficiencia cardíaca Reacciones infusionales Neoplasias Elevación de transaminasas.</p>	<p>Supervivencia del fármaco: ETN mejor que IFX Anakinra tiene la menor supervivencia $p < 0,001$</p> <p>28% de tratamientos suspendidos por: - Ineficacia 40% - Reacciones adversas 41%, tales como infección (36%), reacción infusional (20%), trastornos cutáneos (10%), problemas cardiovasculares (7%).</p> <p>Neoplasias: tasa de incidencia 0,43 (IC 95%, 0,08 a 3,8)</p> <p>Enfermedad desmielinizante: 5 casos con IFX con tasa de incidencia 46 por 100 mil personas-año (IC 95%, 19 a 109); 1 caso con ETN tasa 21 (IC 95% 3 a 149).</p> <p>Elevación de transaminasas en 0,7% de los pacientes.</p> <p>Concluyen que las terapias biológicas aumentan el riesgo de infección, pero no aumentarían la tasa de neoplasias ni de insuficiencia cardíaca.</p>
3	Robinson, 2003	<p>Estudio sobre calidad de vida en pacientes con ARJ poliarticular y sistémica tratados con etanercept.</p>	<p>Cuestionario CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire Cuestionario JAFAR: Juvenile Arthritis Function Assessment Report)</p>	<p>Existe un efecto positivo potente de la terapia con ETN en pacientes con ARJ, de valor estadístico significativo y que fue recibido adecuadamente por los padres y pacientes.</p> <p>Se concluye que ETN mejora el estatus funcional, el bienestar emocional, la calidad de vida y el nivel de actividad, con mínimo nivel de toxicidad en ARJ poliarticular y sistémica.</p>



			PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory Generic Scale Version 4.	
--	--	--	---	--

10 SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Con respecto a la eficacia del tratamiento biológico en artritis reumatoídea juvenil se encontraron dos RS que se refieren a etanercept, primer anti TNF aprobado para su uso en ARJ. Se encontró una RS relacionada con anakinra, fármaco que no se encuentra aún disponible en el mercado de nuestro país. No se encontró ninguna RS evaluando rituximab, adalimumab, abatacept ni infliximab.

De los cinco estudios primarios seleccionados, dos fueron ensayos clínicos aleatorizados, un artículo de revisión describiendo registros de datos y dos estudios de cohorte.

Los resultados favorables se obtuvieron con ETN comparado con placebo según ACRPedi30 (83%), ACRPedi50 (78%) y ACRPedi70 (63%) a los 20 meses, con un valor de $p < 0,003$. No se comprobó fehacientemente la utilidad de ETN en el tratamiento de la uveítis en uno de los ECA (Smith, 2005).

Se debe considerar que la mayoría de los estudios se realizan en pacientes refractarios a terapia convencional, que por tanto son más graves que otros, lo que puede conducir a sesgo. Fue difícil homogenizar poblaciones pues las edades son diversas y hay algunos autores que sólo se basaron en el diagnóstico y no en la edad. Otra característica es que las diferentes variables de resultado se basaron en criterios de AR del adulto.

La cantidad de estudios encontrados es escasa, probablemente por ser una terapia innovadora, además los estudios aún no muestran resultados contundentes.

La aprobación reciente de varios fármacos aporta poco tiempo para la realización de las investigaciones.

Nivel de evidencia grado 1.

Se hace evidente la necesidad de un número creciente de ensayos clínicos para determinar la eficacia de otros agentes biológicos que lentamente están apareciendo en el mercado.

Con respecto a la seguridad, según los estudios revisados, la infección constituye la principal reacción adversa, tanto en estudios sobre ARJ como en la AR del adulto, seguido de la neoplasia y reacción infusional.

Nivel de evidencia grado 2.

Hay escasez de trabajos sobre seguridad de los fármacos aludidos, los datos encontrados son de registro principalmente.

11 CONCLUSIONES

La mejor evidencia es con etanercept, probablemente por ser el primer medicamento aprobado; el tiempo de uso juega a su favor.

Se comprobó eficacia con el ETN, pero respecto a otros agentes biológicos no hay evidencia consistente que los respalde. Seguramente con el transcurso del tiempo se podrá disponer de mayor evidencia científica.

La seguridad de los fármacos evaluados se demostró a través de la aparición de efectos adversos que no fueron mayores que utilizando placebo.

12 ANEXOS

12.1 Revisiones Sistemáticas Seleccionadas

#	Referencia
1	C Cummins, M Connock, A Fry-Smith, A. Burls. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatment for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. Health Technology Assessment 2002, Vol 6: No 17.
2	Gerald Gartlehner, Richard A. Hansen, Beth L. Jonas, Patricia Thieda and Kathleen N Lohor. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. Clin Rheumatol (2008) 27:67-76.
3	George D Kalliolias & Stamatis-Nick C Liossis MD. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Summary Expert Opinion on Investigational Drugs: March 2008, Vol. 17, No. 3, pages 349-359.

12.2 Revisiones Excluidas

1	Kathleen A. Haines. Juvenile Idiopathic Arthritis. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2007;65(3):205-11.	Revisión no sistemática, tipo narrativa de opinión.
2	N Wilkinson, G Jackson, J Gardner-Medwin. Biologic therapies for juvenile arthritis. Arch Dis Child 2003; 88: 186-191.	Revisión no sistemática, de opinión.
3	CJ Johnson, KM Reilly, and KM Murray. The Annals of Pharmacotherapy: Vol 35, No. 4, pp 464-471.	Revisión no sistemática, narrativa.
4	Giorgia Martini & Francesco Zulian. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment options. Expert Opinion on Pharmacotherapy: March 2006, Vol. 7, No. 4, pp 387-399.	Revisión no sistemática, de opinión.

12.3 Estudios Primarios Seleccionados

#	Referencia
1	Miguel Ángel Descalzo, Comité Científico de BIOBADASER y Grupo de Estudio BIOBADASER. Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación, 26 de enero de 2006. Reumatol Clin. 2007;3(1):4-20.
2	Horneff G et al. The German ETNregistry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2004 Dec; 63(12):1638-44. Epub 2004 Apr 28.
3	Renee F. Robinson. et al. Quality-of-Life Measurements in Juvenile Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Etanercept. Clin Drug Invest 23(8):511-518, 2003.
4	Ruperto N et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007 Sep, 56(9):3096-106.
5	Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of ETN for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005 Feb. 15; 53(1):18-23.

12.4 Estudios Primarios Excluidos

1	Reiff A. The use of anakinra in juvenile arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2005 Dec; 7(6):434-40.	Estudio de opinión, sin resultados.
2	Adams A, Lehman TJ. Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005 Sep;17(5):612-6.	Opinión del autor.
3	Quarta L, Corrado A, Melillo N, Cantatore FP. Juvenile idiopathic arthritis: an update on clinical and therapeutic approaches. Ann Ital Med Int. 2005 Oct-Dec;20(4):211-7.	Estudio de revisión.
4	Eberhard BA, Ilowite NT. Response of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis to etanercept: is the glass half full or half empty? J Rheumatol. 2005 May;32(5): 763-5. Review.	Opinión de experto.

6	Murray KJ, Lovell DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002 Jul;16(3): 361-78. Review.	Estudio de revisión.
9	Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. Drugs. 2002;62(17)2493-537. Review.	Estudio de revisión.
11	Daniel J. Lovell et al. Long-Term Efficacy and Safety of ETNin Children UIT Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism Vol. 48, No. 1, January 2003, pp 218-226.	Estudio considerado en RS.
13	Daniel J. Lovell et al. Long-Term Safety and Efficacy of ETNin Children With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism Vol. 54 No. 6 June 2006, pp 1987-1994.	Estudio considerado en RS.

13 ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS

Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of ETN for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb. 15; 53(1):18-23.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	No	
	Otro que haya mencionado el autor		

Ruperto N et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep, 56(9):3096-106.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	No	
	Otro que haya mencionado el autor		

Horneff G et al. The German ETNregistry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004 Dec; 63(12):1638-44. Epub 2004 Apr28.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Estudio de cohorte.	Aleatorización	No	Estudio retrospectivo importante por la cantidad de pacientes incluidos.
	Ciego	No	
	Análisis por intención de tratar	No	
	Otro que haya mencionado el autor		

Miguel Ángel Descalzo, Comité Científico de BIOBADASER y Grupo de Estudio BIOBADASER. Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación, 26 de enero de 2006. Reumatol Clín. 2007; 3(1):4-20.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Estudio de revisión. (Registro de datos).	Aleatorización	No	Estudio con gran cantidad de pacientes enrolados.
	Ciego	No	
	Análisis por intención de tratar	No	
	Otro que haya mencionado el autor		

Renee F. Robinson. et al. Quality-of-Life Measurements in Juvenile Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Etanercept. Clin Drug Invest 23(8):511-518, 2003.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Estudio de cohorte.	Aleatorización	No	Estudio retrospectivo con gran cantidad de pacientes enrolados.
	Ciego	No se menciona	
	Análisis por intención de tratar	No	
	Otro que haya mencionado el autor		