



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ETANERCEPT PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR CON FALLA TERAPÉUTICA AL TRATAMIENTO CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, GLUCOCORTICOIDES Y METOTREXATO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Abril, 2018



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
6. Manuel Francisco Ugarte Gil – Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El Dr. Manuel Francisco Ugarte ha recibido financiamiento por parte de Pfizer por investigación en el campo de la salud. Los demás miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de Etanercept para el tratamiento de pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides y metotrexato. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 013-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
AIJ	Artritis idiopática juvenil
AINEs	Antiinflamatorios no esteroides
Anti-TNF	Inhibidor del factor de necrosis tumoral
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
EVA	Escala visual analógica
FARMEs	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
FDA	Food and Drug Administration
FR	Factor reumatoide
GPC	Guía de práctica clínica
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCR	Proteína C reactiva
RS	Revisión sistemática
TNF	Factor de necrosis tumoral
VSG	Velocidad de sedimentación globular

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ETANERCEPT.....	12
III. METODOLOGÍA.....	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA.....	15
IV. RESULTADOS.....	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
i. GUÍAS CLÍNICAS.....	18
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	20
iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	23
V. DISCUSIÓN.....	30
VI. CONCLUSIONES.....	35
VII. RECOMENDACIONES.....	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
IX. ANEXOS.....	42

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de etanercept, con respecto a placebo, en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides y metotrexato.
- La evidencia científica disponible a marzo del 2018 incluye dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y el Colegio Americano de Reumatología; dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) del Reino Unido y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina; y un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (Lovell et al., 2000), estudio en el cual se basan todas las recomendaciones del uso de etanercept en nuestra población de interés. Este ensayo fue considerado como evidencia indirecta para fines del presente dictamen ya que incluyó únicamente a pacientes que lograron una respuesta inicial al tratamiento con etanercept en la fase de introducción del estudio, y no a la población general de pacientes con AIJ poliarticular con falla al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato (nuestra población de interés). Además, se incluyó la extensión abierta del estudio hasta los ocho años para evaluar los efectos adversos a largo plazo.
- Con respecto a las GPC, ambas recomiendan el uso de etanercept en nuestra población de interés. Dicha recomendación estuvo basada en el estudio de Lovell et al., el cual fue catalogado como evidencia de baja o moderada calidad por los elaboradores de las guías debido a las limitaciones en el diseño o el riesgo de sesgos.
- De forma similar, NICE recomienda el uso de etanercept como una opción de tratamiento en nuestra población de interés. En su evaluación económica, NICE reportó una razón de costo-efectividad incremental de etanercept versus metotrexato de £32,526 por año de vida ganado ajustado por calidad. Al respecto, NICE consideró que la eficacia en función de los costos de etanercept probablemente era mejor en la práctica clínica en comparación a lo que había sido modelado. Por su parte, el IECS concluye que el tratamiento con etanercept ofrece un beneficio adicional respecto al placebo sobre la tasa de recaídas en pacientes con AIJ, independientemente del subtipo.

- El ensayo de Lovell et al., tuvo una fase de introducción de etiqueta abierta de tres meses, una fase de retirada aleatorizada doble ciego de cuatro meses, y una fase de extensión de etiqueta abierta hasta los ocho años. En la fase inicial de etiqueta abierta, se reportó una tasa de respuesta ACR Pedi 30 en el 74 % de los pacientes tratados con etanercept.
- En la fase doble ciego, en donde se incluyeron solo los pacientes respondedores, se reportó una menor tasa de recaídas con etanercept que con placebo (7 de 25 [28%] versus 21 de 26 [81%], $p=0.003$). Asimismo, se reportó un mayor tiempo hasta la recaída en el grupo de etanercept (>116 días versus 28 días, $p<0.001$). No se reportaron los resultados sobre las tasas de respuesta ACR Pedi 30, 50 y 70 desde la aleatorización. No se evaluaron los efectos de etanercept sobre la remisión de la enfermedad, uso de glucocorticoides y calidad de vida. Con respecto a la seguridad, tanto etanercept como el placebo tuvieron tasas similares de eventos adversos (EA). La tasa de EA serios en la fase de extensión a los ocho años fue de 0.12 por paciente-año y de infecciones clínicamente importantes de 0.03 por paciente-año.
- La principal limitación del estudio de Lovell et al., fue su diseño de retirada, mediante el cual solo los pacientes respondedores en la primera fase del estudio ingresaron a la fase doble ciego. Este tipo de diseño no solo sobreestima el beneficio del tratamiento, sino que, además, no permite generalizar los efectos observados a la población de pacientes seleccionada en la primera fase del estudio, es decir, a nuestra población de interés. De este modo, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco.
- Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la AIJ es una condición progresiva asociada a comorbilidad y complicaciones significativas que afectan la calidad de vida de estos pacientes pediátricos, que existe un vacío terapéutico para el tipo de pacientes en cuestión, que a pesar de las limitaciones de la evidencia, las recomendaciones de uso de etanercept por parte de nuestro experto clínico, las GPC y las ETS internacionales revisadas son favorables, y que, además, etanercept es un medicamento que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para otras enfermedades reumatológicas, y por ende, de amplia experiencia de uso en la institución.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de etanercept en pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato; según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los

reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia activa, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis farmacoeconómico.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de etanercept para el tratamiento de pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINEs), glucocorticoides y metotrexato. Así, la médica reumatóloga Tatiana Miraval Niño de Guzmán del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico etanercept no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Acrónimo	Descripción
P	Niños con artritis idiopática juvenil refractaria a tratamiento con metotrexato y AINEs
I	Etanercept 8mg/kg sc semanal
C	Metotrexato/Placebo
O	<ul style="list-style-type: none">– ACR Pedi 30, 50, 70, 90– DAS 28– Monitoreo de eventos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO consensuada con especialistas.

Acrónimo	Descripción
P	Pacientes de 2 a 16 años con diagnóstico de artritis idiopática juvenil poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs y metotrexato*
I	Etanercept

C	Placebo Otros FARMES sintéticos**
O	<ul style="list-style-type: none"> – Remisión de la enfermedad – ACR Pedi 30, 50, 70, 90 – Eventos adversos – Uso de glucocorticoides – Calidad de vida

*Falla terapéutica: respuesta inadecuada o intolerancia al uso de AINEs y metotrexato. Se consideran a los pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento con glucocorticoides.

** Incluye sulfasalazina y leflunomida; no obstante, ninguno de los dos fármacos tiene aprobación por la FDA o la EMA para el tratamiento de la AIJ, es decir, su prescripción se encontraría fuera de etiqueta (off-label).

B. ASPECTOS GENERALES

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un trastorno inflamatorio idiopático crónico que afecta principalmente a las articulaciones. La AIJ consiste en un grupo heterogéneo de artritis de origen desconocido, que persiste al menos seis semanas y comienza antes de los 16 años de edad (Beukelman et al. 2011). Los siete subtipos principales de AIJ incluyen: oligoarticular, poliarticular con factor reumatoide (FR) negativo, poliarticular con FR positivo, artritis sistémica, artritis relacionada a entesitis, artritis psoriásica y artritis indiferenciada (Petty et al., 2004). Aunque se desconoce la real incidencia de la AIJ, diversos estudios estiman una tasa de 10 a 20 casos por 100,000 niños menores de 16 años por año (Thierry et al., 2014; Peterson et al., 1996; Berntson et al., 2003).

La forma poliarticular de la AIJ se caracteriza por la afectación de cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad. Esta forma es más frecuente en niñas que en niños (Weiss 2018). La presencia del FR IgM durante este periodo en al menos dos determinaciones separadas tres meses entre sí diferencia a la AIJ poliarticular con FR negativo de la AIJ poliarticular con FR positivo. Esta distinción es importante porque permite establecer el pronóstico de los pacientes con AIJ poliarticular dado que las formas seropositivas para el FR suelen tener un curso clínico más desfavorable que las seronegativas.

La AIJ poliarticular con FR negativo es el subtipo más frecuente de AIJ poliarticular, representando el 11 al 28 % de todos los pacientes con AIJ. Esta forma clínica puede manifestarse con al menos tres fenotipos diferentes. El primero como una poliartritis asimétrica en niñas de 2 a 4 años, con anticuerpos antinucleares positivos y riesgo de desarrollar uveítis anterior crónica; el segundo como una poliartritis simétrica de

articulaciones pequeñas y grandes, con inicio más tardío (6 a 12 años) y anticuerpos antinucleares negativos; y el tercero, conocido como “sinovitis seca”, como una poliartritis con una mínima tumefacción asociada a una gran rigidez articular y el desarrollo de contracturas de flexión. Por otro lado, la AIJ poliarticular con FR positivo representa el 2 al 7 % de todos los pacientes con AIJ y constituye el equivalente pediátrico de la artritis reumatoide FR positivo de los adultos. Esta forma comienza habitualmente después de los 10 años de edad y produce una poliartritis simétrica que, al inicio, afecta principalmente las pequeñas articulaciones de manos y pies, y posteriormente se extiende a otras articulaciones (De Inocencio Arocena and Casado Picón 2014a; De Inocencio Arocena and Casado Picón 2014b).

Aunque el objetivo del tratamiento farmacológico de la AIJ poliarticular debe ser la remisión de la enfermedad, en ocasiones esto no es posible, por lo que los intentos deben ir dirigidos a aliviar el dolor y la inflamación, prevenir el daño articular, conservar la funcionalidad y mejorar la calidad de vida. Las opciones de tratamiento convencionales incluyen el uso de agentes AINEs, glucocorticoides sistémicos o intra-articulares y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales como el metotrexato o la leflunomida (si hay contraindicación o intolerancia al metotrexato). Cuando no se consigue un control adecuado de la enfermedad con el tratamiento convencional, el siguiente escalón terapéutico lo constituyen los agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (Beukelman et al. 2011). Por otro lado, es importante mencionar que ciertas características, tales como la actividad de la enfermedad y los factores de pobre pronóstico, como la artritis de cadera, el FR positivo y el daño radiológico, contribuyen a la toma de decisiones sobre el plan de tratamiento de los pacientes (Beukelman et al. 2011).

La eficacia del tratamiento a menudo se evalúa utilizando los criterios de mejoría pediátrica de la AIJ del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés): ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90 y Pedi 100. Los criterios básicos considerados son los siguientes:

- Número de articulaciones con artritis activa.
- Número de articulaciones con limitación de la movilidad.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico. Se utiliza para ello una escala visual analógica (EVA) que consiste en una línea horizontal de 10 cm en cuyos extremos figuran el valor cero (“enfermedad inactiva”) y el valor diez (“actividad máxima”).
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el padre o niño. Se utiliza una EVA de 10 cm con las características descritas en el punto anterior.
- Capacidad funcional valorada mediante un cuestionario. En la actualidad se emplea el cuestionario CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*), que valora la dificultad del niño para realizar diversas actividades cotidianas. Sus resultados se

expresan en una escala que oscila entre 0 (ninguna limitación) y 3 (muy dependiente, precisa ayuda para realizar la mayoría de las actividades diarias).

- Reactante de fase aguda. Velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR).

La definición de mejoría para la ACR Pedi 30 requiere que exista una mejoría igual o superior a 30 % en al menos tres de los seis criterios previamente descritos respecto al estado basal, sin que empeore más de uno de los tres criterios restantes en más de un 30%. Este mismo índice se puede usar con porcentajes de mejoría superior (50, 70 o 90 %) manteniendo el mismo criterio de que ninguno de los criterios restantes empeore más de un 30 %, originando los índices ACR Pedi 50, ACR Ped 70 y ACR Pedi 90, respectivamente.

En la actualidad, EsSalud cuenta con AINEs, glucocorticoides y metotrexato para el tratamiento de la AIJ poliarticular. Sin embargo, existe una fracción de pacientes que fallan al tratamiento con dichos agentes o que presentan eventos adversos como consecuencia de su uso, por lo que es necesario contar con otras alternativas en este escenario (vacío terapéutico). Al respecto los médicos especialistas han sugerido el uso del anti-TNF etanercept, considerando los beneficios que ofrece de acuerdo con su experiencia clínica. Además, si bien los especialistas han propuesto como opciones terapéuticas disponibles en el petitorio farmacológico, los FARMEs sintéticos, sulfasalazina y leflunomida, ninguno de estos medicamentos se encuentra aprobado por la FDA o la EMA para el tratamiento de la AIJ, es decir, su prescripción se encontraría fuera de etiqueta (off-label). Debido a ello, en el presente dictamen, el placebo fue considerado como el mejor comparador de etanercept.

En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de etanercept, con respecto a placebo, en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ETANERCEPT

Etanercept es un medicamento, denominado anti-TNF, el cual se emplea para el tratamiento de varias enfermedades de origen autoinmune. Actúa mediante la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF), el cual es una proteína del grupo de las citocinas liberadas por el sistema inmunitario que estimula la fase aguda de la reacción inflamatoria. La molécula de etanercept está compuesta por dos partes, el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana. Etanercept es una proteína dimérica de 934 aminoácidos producida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (European Medicines Agency 2017).

Etanercept se une específicamente al TNF e inhibe competitivamente la unión del TNF a sus receptores de la superficie celular, impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo. Adicionalmente, etanercept modula las respuestas que son inducidas o reguladas por el TNF como son las proteínas de adhesión, varias citoquinas y la metaloproteínasa-3. Al bloquear el TNF, etanercept inhibe los mecanismos bioquímicos que provocan la respuesta inflamatoria, mejorando de esta forma los síntomas de la enfermedad (European Medicines Agency 2017).

Etanercept está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) y por la agencia europea de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018). Etanercept es fabricado por *Immunex Corporation* y es comercializado conjuntamente por los laboratorios Amgen y Pfizer bajo el nombre comercial Enbrel.

Las reacciones adversas más frecuentes (que afectan a 1 de cada 10 personas) relacionado al uso de etanercept son las reacciones en el sitio de inyección, las infecciones del tracto respiratorio superior y las infecciones de la vejiga y la piel.

En Perú, el producto farmacéutico etanercept ha sido autorizado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para su comercialización bajo las siguientes presentaciones:

Tabla 3. Registro Sanitario del producto etanercept (DIGEMID - MINSA 2018)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
--------------------	--------	--------------------	----------------------

BE00591	Enbrel 25 mg	Solución inyectable	10/3/2019
BE00583	Enbrel 50 mg	Solución inyectable	9/2/2019

Costos del medicamento

El costo de adquisición de etanercept es de S/ 395.19 por ampolla de 25 mg (Sistema SAP - EsSalud 2018). Considerando el precio de adquisición por unidad, la dosis indicada en la etiqueta aprobada por la FDA (0.8 mg/kg semanal), y el peso de un paciente pediátrico de 30 kg; el costo del tratamiento mensual (cuatro semanas) y anual (52 semanas) sería de aproximadamente S/ 1,580.76 y S/ 20,549.88 por paciente, respectivamente.

Considerando que el número de casos de AIJ en EsSalud para el año 2017 fue de aproximadamente 650 casos (según datos de la Oficina de Inteligencia Sanitaria e Información Sanitaria - EsSalud), de los cuales el 25 % corresponde al tipo poliarticular (n=163) (De Inocencio Arocena and Casado Picón 2014b), de los cuales el 30 % corresponde a pacientes no respondedores al metotrexato (n=49) (Ruperto et al. 2004), se tiene que la potencial población candidata a recibir etanercept sería de aproximadamente 49 pacientes por año.

Así, considerando un horizonte de tiempo de un año y solo el costo del producto farmacéutico, la inversión total que tendría que hacer EsSalud para tratar dicha población específica sería de aproximadamente S/1'006,944.12 soles.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de etanercept, con respecto a placebo, en pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, MEDLINE y el metabuscador TRIP Database, priorizándose evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o metaanálisis, de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y páginas web de organizaciones reumatológicas elaboradoras de guías. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Etanercept [Mesh¹]
- Etanercept
- Enbrel
- Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors
- Arthritis, Juvenile [Mesh]
- Juvenile idiopathic arthritis
- Systematic
- Meta-analysis
- Clinical trial

¹ Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Seguidamente, se buscaron ECA recientemente publicados que no hayan sido incluidos en las RS seleccionadas, con el fin último de incluir toda la evidencia de alta calidad disponible a la actualidad.

Para ser elegible, un estudio tenía que cumplir con todos los siguientes criterios:

- Ser una RS o metaanálisis de ECA, o ser un ECA. Las RS de distintos tipos de estudios o de baja calidad metodológica fueron utilizadas como fuente de obtención de ECA.
- Responder a la pregunta PICO de interés directa o indirectamente.
- Evaluar al menos uno de los desenlaces seleccionados.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes y fue realizada por dos evaluadores. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

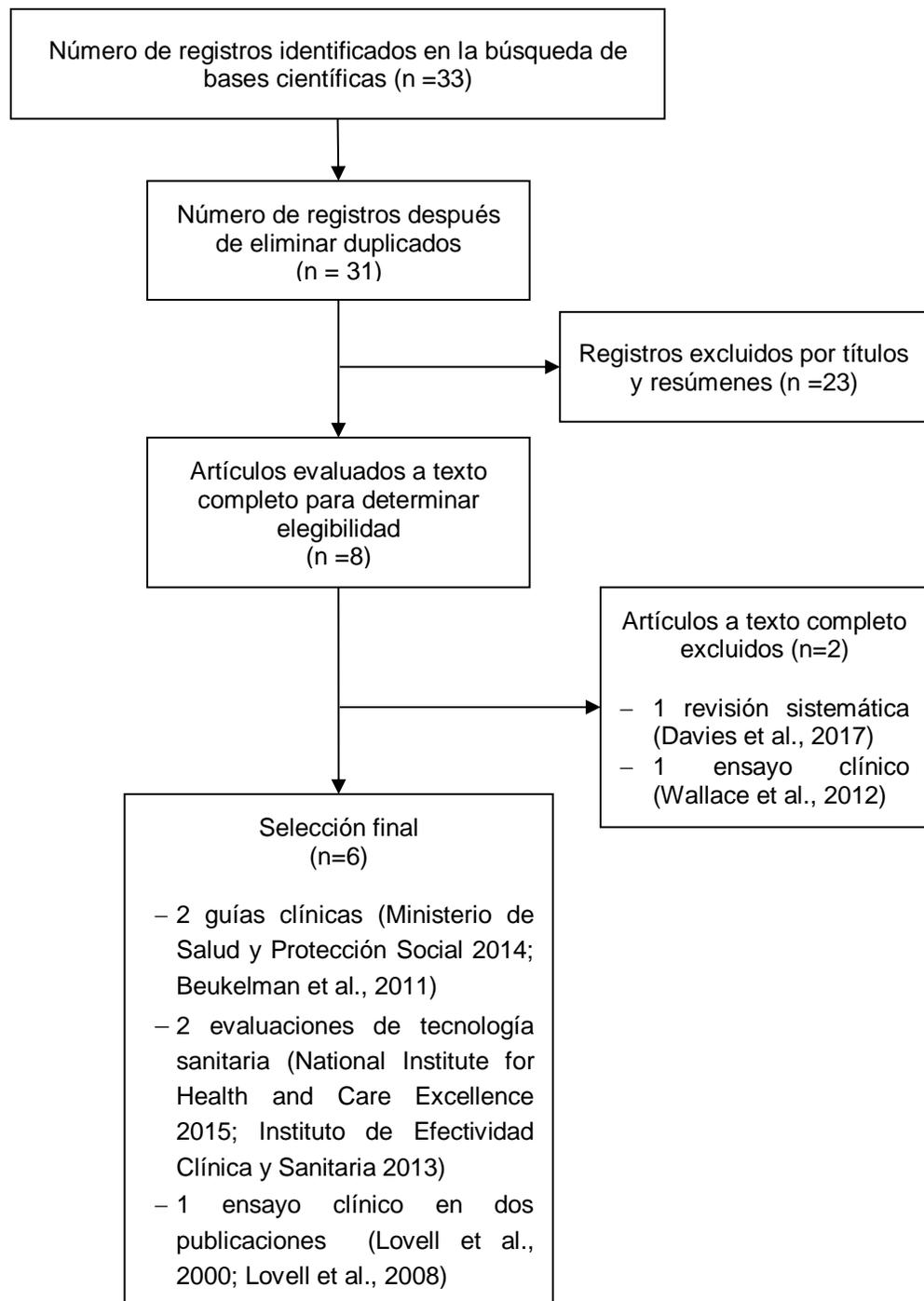
Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías de “novo” más actualizadas (últimos dos años) y las que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Adicionalmente, también se consideraron las GPC que podían no contar con las características previamente descritas, pero que son utilizadas como referencia en la práctica clínica de la especialidad.

D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de la calidad de los estudios fue llevada a cabo por un solo evaluador. La calidad metodológica de las RS fue evaluada mediante el instrumento AMSTAR (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) (Shea et al. 2007). Para los ECA se utilizó la herramienta de evaluación del sesgo de la Colaboración Cochrane (Higgins and Sterne 2011) que consta de cinco dominios: la generación adecuada de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento de los participantes, personal y evaluadores, los datos de desenlace incompletos, y el reporte selectivo de desenlaces.

IV. RESULTADOS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura sobre la eficacia y seguridad de etanercept, en comparación al placebo, para el tratamiento de pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato.

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron las guías para el diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil realizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron las evaluaciones elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) del Reino Unido y por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina.

Revisiones sistemáticas (RS) o metaanálisis:

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se identificó una RS reciente que investigó la eficacia de agentes biológicos, incluyendo etanercept, en pacientes con diversos subtipos de AIJ (Davies et al., 2017). Según sus resultados, y de acuerdo con la evidencia disponible a noviembre del 2014, se identificó el estudio de Lovell et al., (Lovell et al. 2000) como el único ensayo clínico que evaluó el efecto de etanercept respecto al placebo en nuestra población de interés. Dado que dicho ensayo clínico será revisado en extenso en la sección de ensayos clínicos se optó por no resumir los hallazgos de esta RS en detalle. No se encontraron otros ensayos clínicos adicionales a los incluidos en la RS de Davies et al. en nuestra población de interés.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA):

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se identificó el ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo de Lovell et al., (Lovell et al. 2000), el cual evaluó la eficacia de etanercept en pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato. Este ensayo fue considerado como evidencia indirecta para fines del presente dictamen ya que incluyó únicamente a pacientes que lograron una respuesta inicial al tratamiento con etanercept en

la fase de introducción del estudio. Además, se incluyó la extensión abierta del estudio hasta los 8 años (Lovell et al. 2008) para evaluar los efectos adversos a largo plazo.

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

El ensayo clínico de Wallace et al., fue excluido del presente dictamen por no realizarse en pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento convencional (Wallace et al. 2012).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia - Colciencias, 2014 – “Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil” (Ministerio de Salud y Protección Social 2014)

En esta GPC se hace una recomendación fuerte a favor del uso de etanercept a dosis de 0,8 mg/kg a 1 mg/kg (dosis máxima de 50 mg) una vez a la semana, para el tratamiento de los pacientes con AIJ activa que presenten intolerancia o respuesta inadecuada al uso del metotrexato. Esta recomendación se basó en los resultados del estudio de Lovell et al. (Lovell et al. 2000) que buscó evaluar la efectividad y la seguridad de etanercept en pacientes con AIJ activa de curso poliarticular con pobre respuesta a AINEs, glucocorticoides e intolerancia o respuesta inadecuada a metotrexato. Al término de la fase de introducción del estudio se reportó mejoría clínica en el 74 % y el 64 % de los pacientes evaluados mediante los criterios ACR Pedi 30 y ACR Pedi 50, respectivamente. Los eventos adversos más comunes fueron: reacción del sitio de inyección (39 %), infección respiratoria alta (35 %) y cefalea (20 %). Este ensayo será evaluado en detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. La calidad de la evidencia fue catalogada como baja por los elaboradores de la guía debido a las limitaciones en el diseño, el riesgo de sesgos, la presencia de factores de confusión y la imprecisión al interior de los resultados. Cabe mencionar que la búsqueda de evidencia científica fue realizada hasta noviembre del 2013.

Esta GPC utilizó la metodología GRADE para elaborar y generar la fortaleza y dirección de las recomendaciones. Esta metodología considera la calidad de la evidencia, el balance riesgo-beneficio, los costos y las preferencias de los pacientes. Además, la GPC fue

revisada de forma independiente por dos pares expertos en metodología, contenido temático y evaluaciones económicas. La incorporación de la perspectiva de los pacientes y de los grupos interesados se realizó mediante la vinculación permanente de un representante de pacientes durante la toma de decisiones y en las mesas de discusión. Por lo previamente expuesto, el equipo técnico del IETSI valoró la calidad metodológica de esta guía como alta.

Las recomendaciones de esta GPC ayudan a responder a la pregunta PICO de interés ya que refieren el uso de etanercept en pacientes con AIJ poliarticular activa con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato. Así, los elaboradores de esta guía recomiendan fuertemente del uso de etanercept en nuestra población de interés considerando que los efectos deseables superan a los efectos indeseables del medicamento.

Beukelman et al., 2011 – “American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features” (Beukelman et al. 2011)

Esta GPC del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) recomienda el uso de los anti-TNF en pacientes con AIJ e historia de artritis de cinco o más articulaciones (incluyendo la forma poliarticular) que recibieron metotrexato o leflunomida, conjuntamente con AINEs y glucocorticoides, durante tres meses a la dosis máxima tolerada y tienen una actividad de la enfermedad moderada o alta (nivel de evidencia B, basado en estudios controlados no aleatorizados o extrapolaciones de ensayos clínicos aleatorizados). También se recomienda en pacientes con AIJ e historia de artritis de cinco o más articulaciones (incluyendo la forma poliarticular) que han recibido metotrexato o leflunomida, conjuntamente con AINEs y glucocorticoides, durante seis meses y tienen una actividad baja de la enfermedad (nivel B). Si bien dichas recomendaciones no mencionan explícitamente cuales son los anti-TNF indicados para esta población específica, las referencias que respaldan dichas recomendaciones evidencian a etanercept como una de sus alternativas. En el caso particular de etanercept, se cita el estudio de Lovell et al. (Lovell et al., 2000), el mismo que fue utilizado para respaldar la recomendación de la GPC colombiana previamente descrita. Cabe mencionar que la búsqueda de evidencia científica para la realización de esta GPC fue realizada hasta octubre del 2009.

Para desarrollar dichas recomendaciones, los elaboradores de la GPC utilizaron el «Método de Uso Apropriado» desarrollado por un grupo de investigadores de la Corporación RAND y la Universidad de California en los Ángeles (UCLA, por sus siglas en inglés) (RAND/UCLA

Appropriateness Method), el cual se basa en la evidencia científica y el juicio colectivo de un panel de expertos. En el contexto de este método “apropiado” significa que los beneficios esperados superan los riesgos esperados por un margen suficientemente amplio como para que la intervención sea de beneficio. Para cada recomendación se asignó un nivel de evidencia (A, B, C o D) de acuerdo con los métodos del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Entre las principales limitaciones de esta guía se encuentran la descripción poco clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de una revisión por expertos externos antes de su publicación. Es importante resaltar que esta GPC carece de una versión más reciente a pesar de haberse sugerido la actualización después de los tres años de publicación.

Esta GPC ayuda a responder a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen ya que describe el uso de etanercept en nuestra población de interés y menciona que es considerada una intervención apropiada en base al balance riesgo-beneficio del medicamento. De este modo, los elaboradores de esta guía recomendaron el uso de etanercept en pacientes con AIJ poliarticular con falla al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato, independientemente de la actividad de la enfermedad.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 – “*Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis*”
(National Institute for Health and Care Excellence 2015)

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) opta por recomendar el uso de etanercept como una opción de tratamiento para la AIJ poliarticular (incluyendo la AIJ de inicio poliarticular, la AIJ de curso poliarticular y la AIJ oligoarticular extendida) en pacientes de dos años o más cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente o es intolerable al metotrexato.

La recomendación se basó en el ensayo clínico aleatorizado de Lovell et al. (Lovell et al. 2000), el cual evaluó los efectos de etanercept en comparación al placebo en una población de pacientes con AIJ con falla al tratamiento con AINEs y metotrexato (criterios de inclusión), y una respuesta inicial al tratamiento con etanercept. Si bien, en el estudio se menciona que sólo el 36% de los pacientes se encontraba usando glucocorticoides en el estado basal, se asume que el uso previo ocurrió en la mayoría de los pacientes considerando los algoritmos de tratamientos utilizados en la práctica clínica. Debido a ello, la recomendación de NICE fue considerada aplicable a nuestra población de interés.

El desenlace primario del estudio de Lovell et al., fue "recaída de la enfermedad", el cual consistió en un empeoramiento de al menos 30 % o más en al menos tres de los seis criterios básicos (ACR Pedi) para la AIJ, y una mejoría del 30 % o más en no más de uno de los criterios. En resumen, este estudio mostró que los pacientes que recibieron etanercept experimentaron una menor tasa de recaídas de la enfermedad que los pacientes tratados con placebo ($p < 0.05$, no se reportó el valor p exacto), y que la mediana del tiempo hasta la recaída fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con etanercept ($p < 0.001$).

Es de notar que, de acuerdo a los expertos clínicos de NICE, la AIJ es una condición inflamatoria progresiva y los casos no controlados se asocian a un daño articular y un deterioro del crecimiento. El daño articular, a su vez, puede llevar a que los niños requieran de cirugías de reemplazo articular, lo cual puede implicar múltiples consultas a lo largo de sus vidas. Además, la AIJ esta comúnmente asociada a la uveítis, estimándose que el 30 % al 50 % de los pacientes tienen uveítis al momento del diagnóstico. Por otro lado, los expertos clínicos de NICE también recalcaron que los síntomas de la AIJ pueden resolverse naturalmente en aproximadamente la mitad de los pacientes, debido a lo cual existe incertidumbre sobre si una mejora sustancial se deba al medicamento, la historia natural de la enfermedad, o ambos. El comité también consideró que el desenlace primario utilizado en el estudio de Lovell et al., recaída de la enfermedad, fue una medida de la actividad de la enfermedad importante pero incompleta, y que la mejor medida de la eficacia del tratamiento en la AIJ es la respuesta ACR Pedi, la cual es utilizada rutinariamente en la práctica clínica para monitorear la actividad de la enfermedad. De este modo, el comité concluyó que la AIJ es una condición progresiva asociada a comorbilidad y complicaciones significativas que afectan la calidad de vida de las personas con AIJ, y que los tratamientos que reducen el daño articular y la actividad de la enfermedad, como etanercept, eran importantes para los pacientes y el manejo clínico de la condición.

En lo que respecta a la evaluación económica, NICE elaboró un modelo de Markov para una población de pacientes con AIJ cuya enfermedad no responde adecuadamente o es intolerable al metotrexato, representado pacientes que recibirían etanercept como primera opción de tratamiento biológico. El modelo tuvo un horizonte de tiempo de 30 años y utilizó una tasa de descuento de 3.5 %. Los resultados de este modelo mostraron una razón de costo-efectividad incremental de etanercept versus metotrexato de £32,526 por año de vida ganado ajustado por calidad. Al respecto, NICE señaló que el modelo no capturaba completamente los beneficios del tratamiento biológico en la reducción de la actividad de la enfermedad debido a que solo modeló la recaída de la enfermedad, sin modelar adicionalmente la respuesta al tratamiento. Además, no se consideraron los posibles beneficios clínicos adicionales de la tecnología sobre la uveítis, el daño articular a largo plazo, la cirugía articular y los efectos adversos del uso de glucocorticoides. Debido a ello,

el comité de NICE consideró que la eficacia en función de los costos de etanercept probablemente era mejor en la práctica clínica en comparación a lo que había sido modelado. No se reportaron descuentos confidenciales por medio del uso de esquemas de acceso al paciente u otros acuerdos de riesgo compartido que hayan influenciado en la recomendación final del fármaco.

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), 2013 – “Etanercept, Adalimumab, Infliximab y Golimumab para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil”(Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria 2013)

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina realizó una evaluación de tecnología sanitaria para evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad del uso de etanercept, adalimumab, infliximab y golimumab en pacientes con AIJ. La búsqueda de literatura se realizó hasta finales del año 2012.

Con respecto al uso de etanercept, se incluyó una RS que incluyó dos ECA (Kemper et al. 2012). Uno de los ECA fue el estudio de Lovell et al. (Lovell et al. 2000), descrito previamente para sustentar la recomendación de NICE. El otro ECA incluido fue considerado de baja calidad metodológica por los elaboradores del documento dada la inclusión de un escaso número de pacientes pediátricos con AIJ (n=12) (Smith et al., 2005). Adicionalmente a los ECA de la RS, se describió un ECA donde se evaluó el uso de metotrexato más etanercept y prednisona versus metotrexato más placebo y prednisona en 85 pacientes pediátricos con AIJ poliarticular (Wallace et al., 2012); no obstante, este estudio no fue realizado en pacientes con falla terapéutica al tratamiento convencional.

Así, basado en la evidencia disponible hasta el 2012, el equipo técnico elaborador de esta ETS concluyó que el tratamiento con etanercept ofrecía un beneficio adicional respecto al placebo sobre la tasa de recaídas en pacientes con AIJ, independientemente del subtipo. Específicamente, para fines del presente dictamen, el único estudio que permitió estimar los efectos de etanercept en comparación al placebo en pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato fue el estudio de Lovell et al., el cual será evaluado en detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. Aquí es importante resaltar que después del 2012, el equipo técnico del IETSI no identificó evidencia adicional disponible para sustentar la eficacia de etanercept en el tratamiento de pacientes con AIJ, debido a lo cual esta ETS aún se encuentra vigente en la página web de la institución.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de etanercept en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular: fase de introducción de etiqueta abierta, fase de retirada aleatorizada doble ciego y fase extensión de etiqueta abierta hasta los 8 años (Lovell et al. 2000; Lovell et al. 2008)

Se presentarán los resultados de dos publicaciones en relación a este ensayo clínico: la primera corresponde a la fase de introducción y fase de retirada aleatorizada doble ciego del estudio (Lovell et al., 2000), y la segunda corresponde a la extensión de etiqueta abierta hasta los ocho años (Lovell et al., 2008). Al respecto es importante precisar que los resultados de la fase doble ciego de este ensayo fueron clasificados por el grupo evaluador del presente dictamen como evidencia indirecta ya que incluyó únicamente a pacientes que lograron una respuesta en la primera fase del estudio. Asimismo, cabe señalar que los autores de ambas publicaciones recibieron honorarios por parte de la empresa farmacéutica que fabrica etanercept, *Immunex Corporation*.

El ensayo de Lovell et al., consistió en tres fases: una fase de introducción de etiqueta abierta de tres meses; una fase de retirada aleatorizada doble ciego de cuatro meses (Lovell et al., 2000); y una fase de extensión de etiqueta abierta hasta los ocho años (Lovell et al., 2008). Todos los participantes reclutados recibieron etanercept por vía subcutánea (0.4 mg/kg dos veces a la semana) durante la fase inicial de cuatro meses. Aquellos que mejoraron y lograron una respuesta ACR Pedi 30 fueron asignados al azar para continuar recibiendo etanercept (n = 25) o placebo (n = 26) durante la fase doble ciego.

Los pacientes eran elegibles para el ensayo si tenían entre 4 y 17 años y tenían AIJ poliarticular activa a pesar de tratamiento con AINEs y dosis de metotrexato de al menos 10 mg/m² de superficie corporal por semana. Durante el estudio se permitió el uso de dosis estables de AINEs, dosis bajas de glucocorticoides ($\leq 0,2$ mg de prednisona por kilogramo por día, con un máximo de 10 mg por día), o ambos. Además, se permitió el uso de medicamentos para el dolor, excepto durante las 12 horas anteriores a las evaluaciones clínicas del desenlace primario. No se permitió el uso de metotrexato. La enfermedad activa se definió como al menos cinco articulaciones inflamadas y al menos tres articulaciones con movimiento limitado con dolor, sensibilidad o ambos. Los criterios de exclusión incluyeron cualquier afección médica simultánea importante y embarazo o lactancia.

El desenlace primario fue el número de pacientes con recaída de la enfermedad durante la fase doble ciego. La recaída de la enfermedad se definió como un empeoramiento ≥ 30 % en al menos tres de los seis criterios básicos de la respuesta ACR Pedi para la AIJ, una mejoría ≥ 30 % en no más de un criterio, y un mínimo de dos articulaciones activas. Las

evaluaciones clínicas durante la fase doble ciego tuvieron lugar el día 1, día 15 y al final de cada mes. Los resultados secundarios no se mencionaron específicamente.

Lovell et al., 2000 - “*Etanercept in children with poliarticular juvenile rheumatoid arthritis*” (Lovell et al. 2000)

Al momento del reclutamiento, la edad promedio fue de 10.5 años (rango, 4 a 17) y la duración promedio de la enfermedad de 5.9 años. El uso concomitante de glucocorticoides en el estado basal ocurrió en el 36 % de los pacientes (no se reportó el porcentaje de uso previo). Las características basales en la fase doble ciego fueron similares, a excepción del grupo de edad y raza ($p < 0.02$, no se reportó el valor de p exacto) y el uso de glucocorticoides en la línea de base ($p = 0.05$).

De los 69 pacientes reclutados en la primera fase del ensayo 64 (93%) completaron el tratamiento. Las interrupciones prematuras se debieron a un evento adverso en un paciente que tuvo urticaria con la primera dosis de etanercept, el rechazo del tratamiento por dos pacientes, y la falta de respuesta en dos pacientes. De los 25 pacientes tratados con etanercept en la fase doble ciego, 19 (76 %) completaron el tratamiento y seis se retiraron debido a recaída de la enfermedad. De los 26 pacientes tratados con placebo, siete (27 %) completaron el estudio; uno se retiró debido a la negativa de los padres de permitir la continuación y 18 se retiraron debido a la recaída de la enfermedad.

Respuesta de la enfermedad (fase de introducción de etiqueta abierta)

De los 69 pacientes reclutados en la fase de etiqueta abierta 51 (74%) lograron una respuesta ACR Pedi 30 al final de esta fase. Estos 51 pacientes ingresaron a la fase doble ciego del ensayo y fueron asignados al azar a continuar con etanercept o cambiar a placebo.

Recaída de la enfermedad (fase doble ciego)

En la fase doble ciego del ensayo, la proporción de pacientes que experimentaron recaídas de la enfermedad fue significativamente menor con etanercept que con el placebo (7 de 25 [28 %] versus 21 de 26 [81 %], $p = 0.003$). Por otro lado, la mediana de tiempo hasta la recaída de la enfermedad fue significativamente más prolongada en los pacientes tratados con etanercept que en los pacientes tratados con placebo ($p < 0.001$).

Tabla 4. Recaída de la enfermedad durante la fase doble ciego

Desenlace	Etanercept n=25	Placebo N=26	Valor de p
Recaída de la enfermedad, n (%)	7 (28)	21 (81)	0.003 ^a
Tiempo hasta la recaída de la enfermedad (días), mediana	>116	28	<0.001

^a El valor de p continuó siendo estadísticamente significativo ($p < 0.001$) después de ajustar por cada una de las siguientes características basales: grupo de edad, sexo, raza, factor reumatoide, tipo de AIJ inicial y uso de glucocorticoides en la línea de base, utilizando el análisis estadístico univariado.

Respuesta de la enfermedad al final del estudio (fase doble ciego)

Al final del estudio (a los siete meses), se observó que una mayor proporción de pacientes tratados con etanercept que con placebo alcanzaron una respuesta ACR Pedi 30, 50 y 70 respecto al estado basal; no obstante, solo se reportaron diferencias significativas para la respuesta ACR Pedi 30 ($p < 0.01$) (tabla 5).

Además, todos los resultados de los criterios básicos de respuesta ACR Pedi parecían favorecer al grupo tratado con etanercept; sin embargo, no se reportaron comparaciones estadísticas entre los grupos de tratamiento (tabla 6).

Tabla 5. Respuesta ACR Pedi al final del estudio

Respuesta ACR	Etanercept n=25	Placebo N=26	Valor de p
ACR Pedi 30, n (%)	20 (80)	9 (35)	$p < 0.01$
ACR Pedi 50, n (%)	18 (72)	6 (23)	NR
ACR Pedi 70, n (%)	11 (44)	5 (19)	NR

NR=No reporta

Tabla 6. Criterios básicos de la respuesta ACR Pedi al final del estudio

Criterios básicos para la AIJ, mediana	Etanercept n=25	Placebo N=26	Valor de p
Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico (0-10, mejor-peor)	2	5	NR
Evaluación global de la enfermedad realizada por el padre o niño (0-10, mejor-peor)	3	5	NR
Puntajes CHAQ (0-3, mejor-peor)	0.8	1.2	NR

Número total de articulaciones con artritis activa (de un total de 73 articulaciones)	7.0	13.0	NR
Número de articulaciones con limitación de la movilidad (de un total de 71 articulaciones)	1.0	4.5	NR
Velocidad de sedimentación globular (rangos normales 1-30 mm hora para mujeres, 1-13mm/hora para hombres)	18	30	NR

Eventos adversos (fase de introducción de etiqueta abierta y fase doble ciego)

Etanercept resultó ser seguro y bien tolerado. No se reportaron muertes durante el estudio. En la fase de introducción de etiqueta abierta, tres pacientes se retiraron prematuramente debido a eventos adversos: uno debido a una urticaria después de la primera dosis de etanercept, y dos pacientes debido a eventos adversos serios (uno por "depresión y trastorno de personalidad", y otro por gastroenteritis) que requirieron hospitalización. Los efectos adversos más comunes fueron los siguientes: reacciones en el sitio de inyección (39 % de los pacientes), infecciones del tracto respiratorio superior (35 %), dolor de cabeza (20 %), rinitis (16 %), dolor abdominal (16 %), vómitos (14 %), faringitis (14 %), náuseas (12 %), infección gastrointestinal (12 %) y sarpullido (10 %).

En la fase doble ciego, no existieron diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos entre el grupo tratado con etanercept y el grupo tratado con placebo. Durante esta fase se reportaron dos reacciones en el sitio de inyección, uno en cada grupo de tratamiento. No se reportaron eventos adversos serios ni anomalías de laboratorio que requieran tratamiento urgente en el grupo etanercept. Asimismo, ningún paciente presentó elevaciones persistentes en autoanticuerpos o tuvo signos o síntomas de otra enfermedad autoinmune.

Lovell et al., 2008 - "Safety and Efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis" (Lovell et al. 2008)

De los 69 pacientes originalmente reclutados en la primera fase del ECA, 58 (84 %) participaron en la extensión del estudio, por un total de 318 pacientes-años de exposición a etanercept. La población incluida en la extensión del estudio representó pacientes que optaron por continuar el tratamiento con etanercept (independientemente de su

participación en la fase de doble ciego. Un total de 26 pacientes (45 %) ingresaron al octavo año de tratamiento continuo con etanercept.

Eventos adversos (extensión abierta hasta los ocho años)

Dieciséis pacientes (23 % de los ingresados al ECA) presentaron 39 EA serios. La tasa general de EA serios (0.12 por paciente-año) no aumentó con la exposición a largo plazo de etanercept. La tasa de infecciones clínicamente importantes (0.03 por paciente-año) se mantuvo baja. No se reportaron casos de tuberculosis, infecciones oportunistas, tumores malignos, linfomas, lupus, desórdenes desmielinizantes, o muertes.

Análisis crítico de la fase doble ciego

La principal limitación del estudio de Lovell et al., fue su diseño de retirada o discontinuación. De acuerdo a este diseño, el estudio se dividió en dos fases: la primera fase de etiqueta abierta, en donde todos los pacientes fueron tratados con etanercept, y la segunda fase doble ciego, en donde aquellos que respondieron al tratamiento en la primera fase fueron asignados aleatoriamente a continuar con etanercept o cambiar a placebo. Este tipo de diseño no solo sobreestima el beneficio del tratamiento en la población general de pacientes con AIJ poliarticular con falla al tratamiento convencional (nuestra población de interés), sino que, además, dada la selección de respondedores previa a la aleatorización, el efecto observado no puede ser generalizado a la población de pacientes seleccionada en la primera fase del estudio, es decir, los resultados no pueden ser generalizados a nuestra población de interés (Kopec, Abrahamowicz, and Esdaile 1993). La sobreestimación del efecto debido al diseño de retirada en nuestra población de interés es esperable pues el análisis solo incluye pacientes respondedores, mientras que un ensayo que respondiera a la pregunta PICO del presente dictamen incluiría a todos los pacientes, tanto respondedores como no respondedores. Si bien, en la actualidad no existe un estudio que haya evaluado el grado de sobreestimación del efecto de los ensayos de retirada respecto a los ensayos tradicionales en tratamientos para la AIJ, en el caso específico de los opioides, se estima que esta sobreestimación es de aproximadamente dos veces el tamaño del efecto observado en un ensayo clínico con diseño tradicional, pasando de un efecto no significativo a uno estadísticamente significativo (Katz 2005; Katz 2009).

Por otro lado, algunos autores sostienen que el retiro de la medicación en el brazo del placebo podría producir el llamado efecto “rebote”, definido como la exacerbación o empeoramiento de los síntomas después de la discontinuación del medicamento, conduciendo a la conclusión errónea de que el medicamento produjo un efecto positivo con respecto al placebo. No obstante, dicho efecto depende estrictamente de los mecanismos biológicos del fármaco evaluado (Kopec, Abrahamowicz, and Esdaile 1993). En el caso

específico de etanercept en pacientes con psoriasis, se han reportado tasas de rebote de hasta 18% (Zulian Teixeira 2016).

El diseño de retirada también puede desestimar la toxicidad del medicamento. Esto debido a que un número de pacientes con eventos adversos importantes son retirados en la primera fase del estudio. En consecuencia, las tasas de eventos adversos en el grupo del tratamiento y el grupo placebo, así como también las diferencias entre estas, generalmente serán menores a las esperadas en población general (Kopec, Abrahamowicz, and Esdaile 1993). Además, este tipo de diseño podría tener implicancias éticas ya que opta por retirar un medicamento con un supuesto beneficio clínico a un grupo de pacientes del estudio (placebo).

Adicionalmente, el estudio de Lovell et al., en su periodo doble ciego, no reportó suficiente detalle sobre los métodos para generar la secuencia aleatoria y la ocultación de la asignación debido a lo cual el riesgo de sesgo de selección (diferencias sistemáticas en las características basales entre los brazos del estudio) asociado a la asignación al azar no fue claro. Este potencial sesgo de selección podría explicar el desbalance de las características basales entre el grupo etanercept y el grupo placebo, observándose que una mayor proporción de pacientes en el grupo etanercept no se encontraba usando glucocorticoides en el estado basal ($p=0.05$), tenían ocho años o menos y eran no blancos ($p<0.02$). Siendo que el uso de glucocorticoides resultó ser un factor predictor de recaídas de la enfermedad (desenlace primario) según lo informado en el estudio y que, por lo tanto, los pacientes sin uso de glucocorticoides en el estado basal tenían menores probabilidades de presentar recaídas de enfermedad, es probable que la aparente asociación entre etanercept y una menor tasa de recaídas de la enfermedad sea el resultado de una falta de control del efecto del uso de glucocorticoides. En otras palabras, la menor tasa de recaídas de enfermedad en los pacientes que recibieron etanercept con respecto al placebo, podría ser el resultado de una sobreestimación del efecto atribuible a etanercept causado por la mayor proporción de sujetos sin uso de glucocorticoides en el estado basal; más aún en ausencia de un análisis estadístico multivariado ajustado por potenciales factores de confusión, incluyendo el uso de glucocorticoides (lo cual no fue plausible dado el pequeño número de muestra).

Por otra parte, dado su diseño doble ciego, en el cual ni los participantes ni los investigadores eran conscientes de qué intervención había sido administrada a los participantes, el riesgo de sesgo de detección (diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados entre los brazos del estudio) y de realización (diferencias sistemáticas en los cuidados entre los brazos del estudio) fue considerado como bajo. De forma similar, dado el pequeño número de retiros por razones distintas a las recaídas de la enfermedad (solo uno en el brazo placebo), el riesgo de sesgo de atrición o desgaste (diferencias sistemáticas en los retiros entre los brazos del estudio) fue considerado como bajo.

Adicionalmente, se detectó un alto riesgo de sesgo de reporte. Aquí, es importante cuestionar el porqué del uso del desenlace recaída de la enfermedad como desenlace primario del estudio, cuando a juicio clínico los desenlaces que mejor reflejan el impacto del tratamiento en la condición del paciente con AIJ son la remisión de la enfermedad y la respuesta ACR Pedi. Además, aún más cuestionable es el hecho de que al final de la fase doble ciego del estudio se haya preferido reportar las tasas de respuesta ACR Pedi desde el estado basal y no desde la aleatorización, como debió ser lo correcto, en los pacientes que ingresaron a esta fase. Aun así, no se reportaron los valores de p para las comparaciones de las respuestas ACR Pedi 50 y 70, ni para cada uno de los criterios básicos de respuesta ACR, lo cual sugiere que no existieron diferencias estadísticamente significativas en estos desenlaces entre el placebo y etanercept.

Por último, es importante mencionar el potencial conflicto de interés dado el financiamiento del estudio por parte de la compañía elaboradora de etanercept, lo cual aumenta el riesgo de sesgo a favor del fármaco de interés (*industry bias*) (Lundh et al. 2017).

V. DISCUSIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una enfermedad que impacta negativamente la funcionalidad de los niños que la padecen. Esta afecta sus actividades diarias debido al dolor, los disturbios al dormir y la fatiga, conllevando a menudo a la pérdida de días escolares. La AIJ también afecta el entorno de los niños que la padecen, ya que los miembros de la familia generalmente se vuelven cuidadores del paciente, requiriendo ayuda adicional con las actividades cotidianas y frecuentes visitas hospitalarias (National Institute for Health and Care Excellence 2015).

En la actualidad, no se disponen de tratamiento curativos para la AIJ; sin embargo, existen diversos medicamentos que tienen como finalidad controlar los síntomas, prevenir el daño a las articulaciones y mantener la funcionalidad de los pacientes. Estos incluyen los AINEs, los glucocorticoides, los FARMES convencionales, como el metotrexato, y finalmente los agentes biológicos (Beukelman et al. 2011). Para el caso específico de la AIJ poliarticular, que corresponde al 25 % de todos los pacientes con AIJ (De Inocencio Arocena and Casado Picón 2014b), actualmente el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con AINEs, glucocorticoides y metotrexato. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que fallan al tratamiento con dichos agentes, requiriéndose de otras opciones terapéuticas en este escenario (vacío terapéutico). Al respecto los médicos especialistas han sugerido el uso del anti-TNF etanercept, considerando los beneficios que ofrece de acuerdo con su experiencia clínica. Además, en la pregunta PICO validada los especialistas propusieron como posibles comparadores los FARMES sintéticos, sulfasalazina y leflunomida los cuales se encuentran disponibles dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, ninguno de estos medicamentos se encuentra aprobado por la FDA o la EMA para el tratamiento de la AIJ, es decir, su prescripción se encontraría fuera de etiqueta (off-label). Debido a ello, en el presente dictamen, el placebo fue considerado como el mejor comparador de etanercept.

En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de etanercept, con respecto a placebo, en pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica (intolerancia o respuesta inadecuada) al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato.

Mediante una búsqueda sistemática de documentos y/o estudios publicados hasta marzo del 2018, se identificaron dos GPC elaboradas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés); dos ETS, elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) del Reino Unido y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina; y un ECA controlado por placebo (Lovell et al. 2000), estudio en el cual se basan todas las recomendaciones del uso de etanercept en nuestra población de interés.

Este ensayo fue considerado como evidencia indirecta para fines del presente dictamen ya que incluyó únicamente a pacientes que lograron una respuesta inicial al tratamiento con etanercept en la fase de introducción del estudio, y no a la población general de pacientes con AIJ poliarticular con falla al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato (nuestra población de interés). Además, se incluyó la extensión abierta del estudio hasta los 8 años (Lovell et al. 2008) para evaluar los efectos adversos a largo plazo.

Con respecto a las GPC, ambas recomiendan el uso de etanercept para el tratamiento de los pacientes con AIJ activa con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato. Dicha recomendación estuvo basada en el estudio de Lovell et al., el cual fue catalogado como evidencia de baja o moderada calidad debido a las limitaciones en el diseño o el riesgo de sesgos. Para desarrollar sus recomendaciones, los grupos elaboradores de ambas guías utilizaron métodos basados en la evidencia científica y el juicio colectivo de un panel de expertos. De esta forma, ambos grupos elaboradores concluyeron que los beneficios de etanercept eran mayores que sus riesgos y optaron por recomendar su uso en nuestra población de interés.

De forma similar, NICE decide recomendar el uso de etanercept como una opción de tratamiento para la AIJ poliarticular (incluyendo la AIJ de inicio poliarticular, la AIJ de curso poliarticular y la AIJ oligoarticular extendida) en pacientes de dos años o más cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente o es intolerable al metotrexato. Y dado que el sustento de dicha recomendación fue el estudio de Lovell et al., cuyo criterio de inclusión fue pacientes con falla al tratamiento con AINEs y metotrexato, y en quienes el uso concomitante de glucocorticoides en el estado basal ocurrió en un 36 % (no se reportó el porcentaje de uso previo total, pero se asume ocurrió en la mayoría de los pacientes considerando los algoritmos de tratamiento utilizados en la práctica clínica), esta recomendación fue considerada aplicable a nuestra población de interés. Es de notar que, de acuerdo a los expertos clínicos de NICE, la AIJ es una condición progresiva asociada a comorbilidad y complicaciones significativas que afectan la calidad de vida de las personas que la padecen. Sin embargo, los expertos también recalcaron que los síntomas de la AIJ pueden resolverse naturalmente, debido a lo cual existe incertidumbre sobre si una mejora sustancial atribuida al medicamento se deba realmente al medicamento o a la historia natural de la enfermedad. El comité de expertos de NICE también consideró que el desenlace primario utilizado en el estudio de Lovell et al., recaída de la enfermedad, fue una medida de la actividad de la enfermedad importante pero incompleta, y que la mejor medida de la eficacia del tratamiento en AIJ es la respuesta ACR Pedi, la cual es utilizada rutinariamente en la práctica clínica para monitorear la actividad de la enfermedad.

En lo que respecta a la evaluación económica, NICE reportó una razón de costo-efectividad incremental de etanercept versus metotrexato de £32,526 por año de vida ganado ajustado

por calidad. Al respecto, NICE señaló que el modelo no capturaba completamente los beneficios del tratamiento biológico en la reducción de la actividad de la enfermedad debido a que solo modeló la recaída de la enfermedad, sin modelar adicionalmente la respuesta al tratamiento. Además, no se consideraron los posibles beneficios clínicos adicionales de la tecnología sobre la uveítis, el daño articular a largo plazo, la cirugía articular y los efectos adversos del uso de glucocorticoides. Debido a ello, el comité de NICE consideró que la eficacia en función de los costos de etanercept probablemente era mejor en la práctica clínica en comparación a lo que había sido modelado.

Por su parte, el IECS concluye que el tratamiento con etanercept ofrece un beneficio adicional respecto al placebo sobre la tasa de recaídas en pacientes con AIJ, independientemente del subtipo. Específicamente, para fines del presente dictamen, el único estudio identificado por el IECS que permitió estimar los efectos de etanercept en comparación al placebo en nuestra población de interés fue el estudio de Lovell et al.

El ensayo de Lovell et al., tuvo una fase de introducción de etiqueta abierta de tres meses, una fase de retirada aleatorizada doble ciego de cuatro meses y una fase de extensión de etiqueta abierta hasta los ocho años. En la fase inicial de etiqueta abierta, todos los pacientes recibieron etanercept; sin embargo, solo las personas con una mejoría del 30 % en la actividad de la enfermedad (ACR Pedi 30) al final de esta fase ingresaron a la fase doble ciego del ensayo y fueron aleatorizados a continuar con etanercept o cambiar a placebo.

El desenlace primario fue "recaída de la enfermedad", el cual consistió en un empeoramiento de al menos 30 % o más en al menos tres de los seis criterios básicos de la respuesta ACR Pedi para la AIJ, y una mejoría del 30 % o más en no más de uno de los criterios. El desenlace para el análisis fue tiempo hasta la "recaída de la enfermedad", o la proporción de personas que tuvieron una recaída en el transcurso de la fase doble ciego del ensayo. Así, los resultados del estudio mostraron que la proporción de pacientes que experimentaron recaídas fue significativamente menor con etanercept que con placebo (7 de 25 [28 %] versus 21 de 26 [81 %], $p=0.003$), y que la mediana del tiempo hasta la recaída fue significativamente más prolongada en el grupo de pacientes tratados con etanercept que en el grupo de pacientes tratados con placebo (>116 días versus 28 días, $p<0.001$).

Asimismo, se reportaron resultados de las respuestas ACR Pedi 30, 50 y 70 (disminución del 30 %, 50 % y 70 % en la actividad de la enfermedad respecto al estado basal), observándose que las personas asignadas a continuar con etanercept tuvieron una mejor respuesta en comparación a los asignados al placebo; no obstante, solo se reportaron diferencias significativas para la respuesta ACR Pedi 30 ($p<0.01$). No se reportaron

resultados sobre la remisión de la enfermedad, la reducción del uso de glucocorticoides y/o la calidad de vida.

Con respecto a la seguridad, tanto etanercept como el placebo tuvieron tasas similares de eventos adversos en la fase doble ciego del ensayo, no reportándose eventos adversos serios durante esta fase. Por otro lado, dos pacientes que recibieron etanercept requirieron hospitalización por eventos adversos serios y un paciente se retiró después de la primera dosis de etanercept debido a una urticaria. La tasa de eventos adversos serios en la fase de extensión a los ocho años fue de 0.12 por paciente-año y de infecciones clínicamente importantes de 0.03 por paciente-año.

Sin embargo, dado el diseño de retirada en el cual solo los pacientes que respondieron al tratamiento en la primera fase fueron aleatorizados a continuar con etanercept o cambiar a placebo, los resultados del estudio de Lovell et al., solo son aplicables a pacientes que logran un grado de beneficio inicial del tratamiento con etanercept, mas no a la población de pacientes seleccionada en la primera fase del estudio, es decir, a nuestra población de interés. En otras palabras, los resultados de la fase doble ciego del estudio corresponden a la etapa de mantenimiento de la respuesta obtenida en la primera fase, debido a lo cual los resultados del estudio de Lovell et al. solo indican que la continuación del uso de etanercept tiene un efecto positivo sobre la tasa de recaídas en pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento convencional con AINEs, glucocorticoides y metotrexato, y una respuesta inicial al tratamiento con etanercept.

Además, el estudio de Lovell et al., tuvo una serie de limitaciones metodológicas que afectaron la validez interna de los resultados reportados. Su diseño de retirada pudo haber sobreestimado el efecto de etanercept en la población general de pacientes con AIJ poliarticular con falla al tratamiento convencional (nuestra población de interés), dado que solo se incluyeron pacientes respondedores. Asimismo, pudo haber conllevado al llamado efecto "rebote", definido como la exacerbación o empeoramiento de los síntomas después de la discontinuación del medicamento, conduciendo a la conclusión errónea de que el medicamento produjo un efecto positivo con respecto al placebo. Específicamente para etanercept se han reportado tasas de rebote de hasta 18 % en otras enfermedades autoinmunes inflamatorias (Zulian Teixeira 2016). Adicionalmente, el diseño de retirada pudo haber desestimado la toxicidad del medicamento debido a que un número de pacientes con eventos adversos importantes fueron retirados en la primera fase del estudio. Por otro lado, este estudio presentó sesgos relacionados al proceso de aleatorización, encontrándose un desbalance entre las características basales entre el grupo de etanercept y placebo. Específicamente, se observó que una mayor proporción de pacientes en el grupo etanercept no se encontraba usando glucocorticoides en el estado basal. Siendo que el uso de glucocorticoides resultó ser un factor predictor de recaídas de la enfermedad (desenlace

primario) según lo informado en el estudio y que, por lo tanto, los pacientes sin uso de glucocorticoides en el estado basal tenían menores probabilidades de presentar recaídas de enfermedad, es muy probable que la aparente asociación entre etanercept y una menor tasa de recaídas de la enfermedad sea el resultado de una falta de control del efecto del uso de glucocorticoides; más aún en ausencia de un análisis estadístico multivariado ajustando por potenciales factores de confusión, incluyendo el uso de glucocorticoides. Finalmente, el estudio no reportó los valores de p de todas las comparaciones reportadas, lo cual evidencia una falta de transparencia en el reporte de los resultados.

Con todo lo mencionado previamente, se tiene incertidumbre en relación al beneficio clínico de etanercept en pacientes con AIJ poliarticular que han fallado al tratamiento convencional, ya que el estudio de Lovell et al., no permite generalizar los resultados a nuestra población de interés (carece de validez externa) además de presentar serias limitaciones que no permiten identificar una ganancia neta del uso de etanercept frente al placebo (riesgo de sesgos que amenazan la validez interna).

Ante ello, se tomó en cuenta la opinión del especialista clínico, autor del presente dictamen, Dr. Manuel Francisco Ugarte Gil, quien considera que, si bien la evidencia científica que sustenta el uso de etanercept es limitada, en su experiencia clínica el fármaco muestra beneficios sobre la remisión de la enfermedad y la respuesta ACR Pedi 30 además de un perfil favorable de seguridad. Con respecto a los tratamientos alternativos a etanercept disponibles en EsSalud, el médico especialista mencionó que es común que en la práctica clínica se opte por administrar sulfasalazina y leflunomida. No obstante, como se mencionó previamente, ninguno de los dos fármacos tiene aprobación por la FDA o la EMA para el tratamiento de la AIJ, reiterándose el contexto de vacío terapéutico en este grupo de pacientes pediátricos. Finalmente, el especialista reiteró que la prevalencia de AIJ poliarticular con falla al tratamiento convencional es baja y que la estimación realizada por el IETSI de 50 casos anuales es verosímil.

En línea con lo previamente expuesto, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) la AIJ es una condición progresiva asociada a comorbilidad y complicaciones significativas que afectan la calidad de vida de los niños que la padecen, ii) en el contexto de EsSalud, existe un vacío terapéutico para la población objetivo, iii) si bien la evidencia disponible a la actualidad es limitada, las recomendaciones de uso de etanercept por parte de nuestro experto clínico, las GPC y las ETS internacionales revisadas son favorables, iii) etanercept es un medicamento que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para otras enfermedades reumatológicas, y por lo tanto, es de amplia experiencia de uso en la institución. Por todo lo mencionado, el IETSI encuentra sustento razonable para recomendar el uso de etanercept en pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato, según lo establecido en el Anexo N° 1.

VI. CONCLUSIONES

- La evidencia científica disponible a marzo del 2018 incluye dos GPC elaboradas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y el Colegio Americano de Reumatología; dos ETS, elaboradas por NICE e IECS; y un ECA, doble ciego, controlado por placebo (Lovell et al., 2000), estudio en el cual se basan todas las recomendaciones del uso de etanercept en nuestra población de interés. Este ensayo fue considerado como evidencia indirecta para fines del presente dictamen ya que incluyó únicamente a pacientes que lograron una respuesta inicial al tratamiento con etanercept en la fase de introducción del estudio, y no a la población general de pacientes con AIJ poliarticular con falla al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato (nuestra población de interés). Además, se incluyó la extensión abierta del estudio hasta los ocho años para evaluar los efectos adversos a largo plazo.
- En general, todas las GPC y las ETS recomiendan el uso de etanercept en nuestra población de interés, basado en el ensayo de Lovell et al. En la fase de introducción de etiqueta abierta de dicho estudio se reportó una tasa de respuesta ACR Pedi 30 a los tres meses en el 74 % de los pacientes tratados con etanercept. En la fase doble ciego del estudio, en donde se incluyeron solo los pacientes respondedores, se reportó una menor tasa de recaídas a los cuatro meses con etanercept que con placebo (7 de 25 [28 %] versus 21 de 26 [81 %], $p=0.003$).
- Con respecto a la seguridad, tanto etanercept como el placebo tuvieron tasas similares de EA. La tasa de EA serios en la fase de extensión a los ocho años fue de 0.12 por paciente-año y de infecciones clínicamente importantes de 0.03 por paciente-año.
- La principal limitación del estudio de Lovell et al., fue su diseño de retirada, mediante el cual solo los pacientes respondedores en la primera fase del estudio ingresaron a la fase doble ciego. Este tipo de diseño no solo sobreestima el beneficio del tratamiento, sino que, además, no permite generalizar los efectos observados a la población de pacientes seleccionada en la primera fase del estudio, es decir, a nuestra población de interés. De este modo, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco.
- Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la AIJ es una condición progresiva asociada a comorbilidad y complicaciones significativas que afectan la calidad de vida de estos pacientes pediátricos, que existe un vacío terapéutico para el tipo de pacientes en cuestión, que a pesar de las limitaciones de la evidencia, las

recomendaciones de uso de etanercept por parte de nuestro experto clínico, las GPC y las ETS internacionales revisadas son favorables, y que, además, etanercept es un medicamento que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para otras enfermedades reumatológicas, y por ende, de amplia experiencia de uso en la institución.

- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de etanercept en pacientes con AIJ poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia activa, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis farmacoeconómico.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con etanercept y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Eficacia evaluada mediante clinimetría: ACR 30, ACR 50, ACR 70 o ACR 90, según corresponda.
- Mediciones de PCR y VSG.
- Resultados de hemograma.
- Documentación de eventos adversos.
- Reporte de farmacia de uso de corticoides.
- Puntaje de discapacidad evaluada por CHAQ-DI.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Berntson, Lillemor, Boel Andersson Gäre, Anders Fath, Troels Herlin, Jon Kristinsson, Pekka Lahdenne, Gudmund Marhaug, Susan Nielsen, Pirkko Pelkonen, and Marite Rygg. 2003. "Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis in the Nordic Countries. A Population Based Study with Special Reference to the Validity of the ILAR and EULAR Criteria." *Journal of Rheumatology* 30 (10): 2275–82.

Beukelman, Timothy, Nivedita M. Patkar, Kenneth G. Saag, Sue Tolleson-Rinehart, Randy Q. Cron, Esi Morgan DeWitt, Norman T. Ilowite, et al. 2011. "2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features." *Arthritis Care & Research* 63 (4): 465–82. doi:10.1002/acr.20460.

Davies, Rebecca, Danielle Gaynor, Kimme L. Hyrich, and Clare E. Pain. 2017. "Efficacy of Biologic Therapy across Individual Juvenile Idiopathic Arthritis Subtypes: A Systematic Review." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 46 (5). Elsevier: 584–93. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.10.008.

De Inocencio Arocena, J, and R Casado Picón. 2014a. "Artritis Idiopática Juvenil. Introducción. Criterios De Clasificación, Mejoría, Recaída Y Remisión. Epidemiología Y Periodicidad De Las Revisiones Oftalmológicas." *Protoc Diagn Ter Pediatr*. Vol. 1. http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01_criterios_clasificacion_aij.pdf.

De Inocencio Arocena, J, and R Casado Picón.. 2014b. "Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular." *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2da ed. Vol. 1.

DIGEMID - MINSA. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed April 9. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

European Medicines Agency. 2018. "Find Medicines." Accessed April 9. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

European Medicines Agency. 2017. "Ficha Técnica O Resumen de Las Características Del Producto: OPDIVO 10mg/ml Concentrado Para Solución Para Perfusión." *Agencia Europea de Medicamentos*, 1–74. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.

Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0

(Updated March 2011), edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. 2013. "Etanercept, Adalimumab, Infliximab Y Golimumab Para El Tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil." *Informe de Respuesta Rápida N°302*. Buenos Aires.

Katz, Nathaniel. 2005. "Methodological Issues in Clinical Trials of Opioids for Chronic Pain." *Neurology* 65 (12 Suppl 4): S32-49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385103>.

Katz, Nathaniel. 2009. "Enriched Enrollment Randomized Withdrawal Trial Designs of Analgesics: Focus on Methodology." *Clinical Journal of Pain* 25 (9): 797–807. doi:10.1097/AJP.0b013e3181b12dec.

Kemper, Alex R., Heather A. Van Mater, Remy R. Coeytaux, John W. Williams, and Gillian D. Sanders. 2012. "Systematic Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Juvenile Idiopathic Arthritis." *BMC Pediatrics* 12 (1). BioMed Central Ltd: 29. doi:10.1186/1471-2431-12-29.

Kopec, Jacek A, Michal Abrahamowicz, and John M Esdaile. 1993. "Randomized Discontinuation Trials : Utility and Efficiency." *J Clin Epidemiol* 46 (9): 959–71.

Lovell, Daniel J., Edward H. Giannini, Andreas Reiff, Gail D. Cawkwell, Earl D. Silverman, James J. Nocton, Leonard D. Stein, et al. 2000. "Etanercept in Children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis." *New England Journal of Medicine* 342 (11): 763–69. doi:10.1056/NEJM200003163421103.

Lovell, Daniel J., Andreas Reiff, Norman T. Ilowite, Carol A. Wallace, Yun Chon, Shao Lee Lin, Scott W. Baumgartner, and Edward H. Giannini. 2008. "Safety and Efficacy of up to Eight Years of Continuous Etanercept Therapy in Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis." *Arthritis and Rheumatism* 58 (5): 1496–1504. doi:10.1002/art.23427.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.

Ministerio de Salud y Protección Social. 2014. "Guía de Práctica Clínica Para La Detección Temprana, Diagnóstico Y Tratamiento de La Artritis Idiopática Juvenil. Guía Completa 2014. Guía No.25." Bogotá, Colombia.

National Institute for Health and Care Excellence. 2015. "Abatacept, Adalimumab,

Etanercept and Tocilizumab for Treating Juvenile Idiopathic Arthritis.” *NICE Technology Appraisal Guidance* 373.

Peterson, Lynne S, T O M Mason, Audrey M Nelson, W Michael O Fallon, Sherine E Gabriel, Shcrine E Gabriel, and Peterson E T Al. 1996. “Juvenile Rheumatoid Arthritis in Rochester , Minnesota 1960-1993.” *Arthritis and Rheumatism* 39 (8): 1385–90.

Petty, Ross E, Taunton R Southwood, Prudence Manners, John Baum, David N Glass, Jose Goldenberg, Xiaohu He, et al. 2004. “International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001.” *Journal of Rheumatology* 31: 390–92.
http://scholar.google.com.au/scholar?hl=en&q=International+League+of+Associations+for+Rheumatology+classification+of+juvenile+idiopathic+arthritis%3A+second+revision%2C+Edmonton%2C+2001.&btnG=&as_sdt=1%2C5&as_sdtpr=#1.

Ruperto, Nicolino, Kevin J. Murray, Valeria Gerloni, Nico Wulffraat, Sheila Knupp Feitosa De Oliveira, Fernanda Falcini, Pavla Dolezalova, et al. 2004. “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 and Rheumatism* 50 (7): 2191–2201. doi:10.1002/art.20288.

Shea, Beverley J., Lex M. Bouter, Joan Peterson, Maarten Boers, Neil Andersson, Zulma Ortiz, Tim Ramsay, Annie Bai, Vijay K. Shukla, and Jeremy M. Grimshaw. 2007. “External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR).” *PLoS ONE* 2 (12). doi:10.1371/journal.pone.0001350.

Sistema SAP - EsSalud. 2018. “Sistema Informático SAP - EsSalud.”

Smith, Janine A., Darby J S Thompson, Scott M. Whitcup, Eric Suhler, Grace Clarke, Susan Smith, Michael Robinson, Jonghyeon Kim, and Karyl S. Barron. 2005. “A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Masked Clinical Trial of Etanercept for the Treatment of Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis.” *Arthritis Care and Research* 53 (1): 18–23. doi:10.1002/art.20904.

Thierry, Sigrid, Bruno Fautrel, Irène Lemelle, and Francis Guillemin. 2014. “Prevalence and Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review.” *Joint Bone Spine* 81 (2). Elsevier Masson SAS: 112–17. doi:10.1016/j.jbspin.2013.09.003.

U.S. Food and Drug Administration. 2018. “FDA Approved Drug Products.” Accessed April 9. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Wallace, Carol A., Edward H. Giannini, Steven J. Spalding, Philip J. Hashkes, Kathleen M. O'Neil, Andrew S. Zeff, Ilona S. Szer, et al. 2012. "Trial of Early Aggressive Therapy in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis." *Arthritis and Rheumatism* 64 (6): 2012–21. doi:10.1002/art.34343.

Weiss, Pamela F. 2018. "Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Complications." In *UpToDate*, edited by Marisa Klein-Gitelman and Elizabeth TePas. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.

Zulian Teixeira, Marcus. 2016. "Biological Therapies (Immunomodulatory Drugs), Worsening of Psoriasis and Rebound Effect: New Evidence of Similitude." *Homeopathy* 105. Elsevier Ltd: 344–55. doi:10.1016/j.homp.2016.09.002.

IX. ANEXO

ANEXO N°1. CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir etanercept (25 mg - 50 mg) AM debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Paciente con artritis idiopática juvenil de variedad poliarticular con falla terapéutica al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato.
Grupo Etario	4 a 17 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none">1. Diagnóstico de artritis idiopática juvenil variedad poliarticular (según criterios ILAR/EULAR*)2. Falla al tratamiento con AINEs, glucocorticoides y metotrexato (respuesta inadecuada** o intolerancia) <p>*Presentar documentación de historia clínica que respalde el diagnóstico **Respuesta inadecuada: no se logró respuesta ACR 30 luego de tres meses de tratamiento.</p>

<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACR 30 de la última evaluación previa al inicio de tratamiento con metotrexato, y última evaluación de ACR 30 que debe estar dentro de los 30 días previos a la solicitud del medicamento. 2. Evaluación del compromiso poliarticular: 3. Mediciones de PCR y VSG de los últimos 30 días. 4. Resultados de hemograma de los últimos 30 días. 5. Documentación que sustente intolerancia (si aplicase). 6. Reporte de farmacia de uso de corticoides y metotrexato. 7. Puntaje de discapacidad evaluada por CHAQ-DI.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eficacia evaluada mediante clinimetría: ACR 30, ACR 50, ACR 70 o ACR 90, según corresponda. 2. Mediciones de PCR y VSG de los últimos 30 días. 3. Resultados de hemograma de los últimos 30 días. 4. Documentación de eventos adversos. 5. Reporte de farmacia de uso de corticoides. 6. Puntaje de discapacidad evaluada por CHAQ-DI.
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspensión por toxicidad: infección grave, sepsis, anomalías hematológicas significativas, infección severa, reacción alérgica o anafiláctica severa, entre otros eventos adversos lo suficientemente graves como para justificar la interrupción del tratamiento (según etiqueta aprobada por la FDA). 2. Suspensión por ineficacia: el tratamiento debe ser discontinuado si no se presenta respuesta en un plazo de cuatro meses (siguiendo las pautas empleadas en el estudio de Lovell et al., que sustenta la aprobación de etanercept en el presente dictamen).