



RECOMENDACIÓN

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

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab ¿Se debe “usar anti interleuquina 1” en comparación a “no usar”?

B. PREGUNTA CLÍNICA PRECISADA

En personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab ¿Se debe “usar anti interleuquina 1” (canakinumab) en comparación a “usar anti-TNF”?”

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

Población: Personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab.

Intervención: Usar anti interleuquina 1 (canakinumab).

Comparación: No usar.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, actividad de la enfermedad, reagudización, calidad de vida, activación macrofágica, infecciones, efectos adversos.

C. MÉTODOS

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

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

D. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas analizando pacientes con artritis idiopática juvenil que no han respondido a tocilizumab, en los cuales se compara un grupo que recibió una droga anti interleuquina 1 contra un grupo que no la recibió. Se identificaron 7 revisiones sistemáticas que incluyeron 6 estudios primarios, de los cuales 5 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”¹, en el siguiente enlace: [Drogas dirigidas a la interleuquina 1 para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	7 [1-7]
Estudios primarios	5 ensayos aleatorizados [8-12], 1 estudio observacional [13]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, incorporando la decisión del panel de evaluar específicamente el antagonista de interleuquina 1 canakinumab, identificándose sólo 1 ensayo relevante [12] incluido en 3 revisiones sistemáticas [2,4,5], que aborda los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [5] que:

1. Incluye el total de los estudios posiblemente relevantes [12], considerando que según la metodología GRADE² los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
2. Entrega un estimador del efecto para los desenlaces de interés.

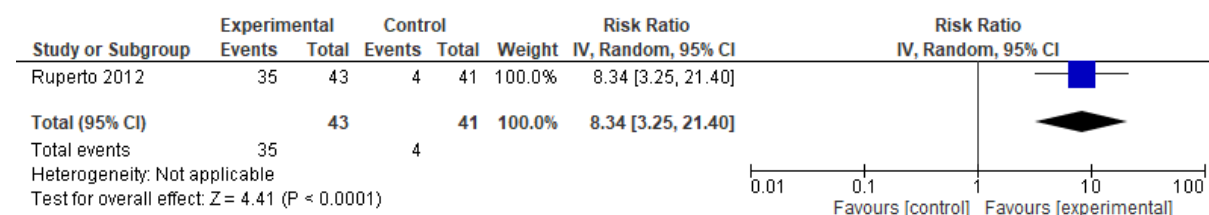
Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión, agregando datos faltantes directamente desde el estudio primario, para construir la tabla de resumen de resultados.

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

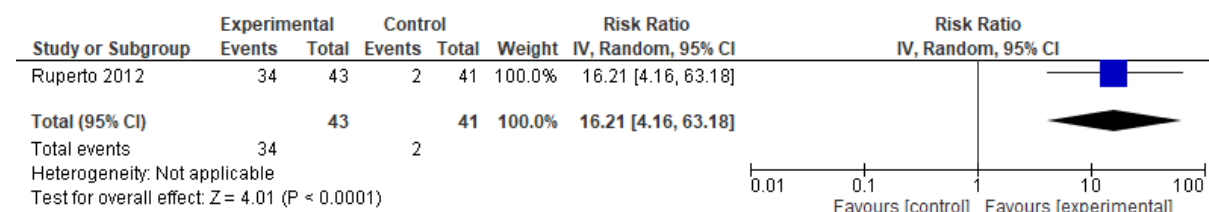
² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Metanálisis

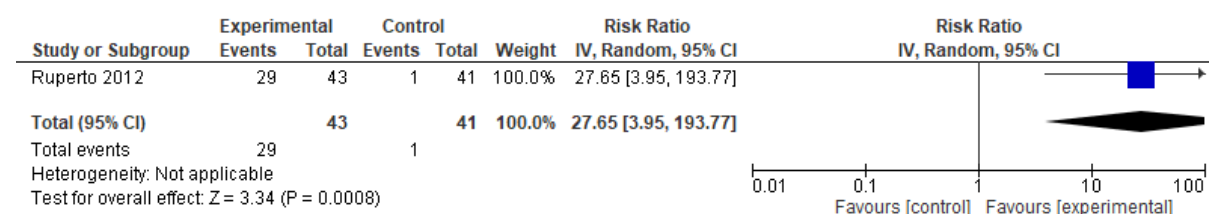
Actividad de la enfermedad: ACR 30



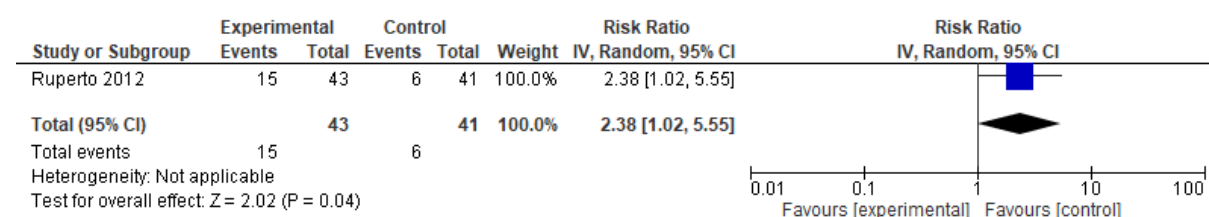
Actividad de la enfermedad: ACR 50



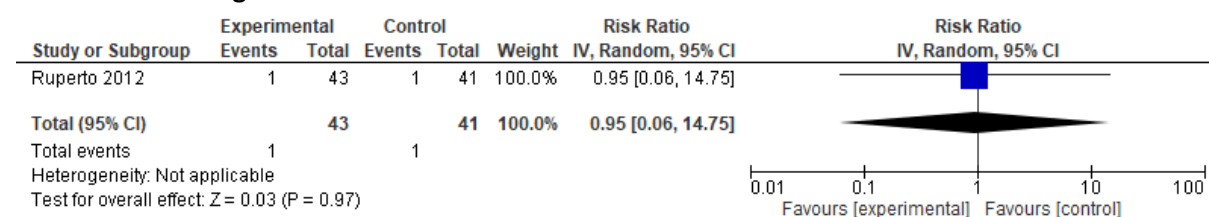
Actividad de la enfermedad: ACR 70



Infecciones



Actividad macrofágica



Efectos adversos serios

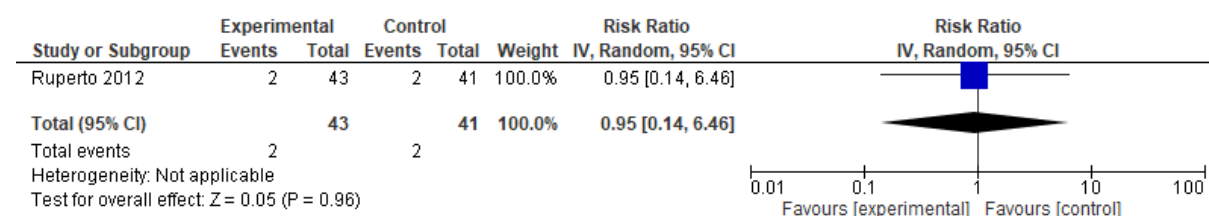


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CANAKINUMAB PARA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA						
Pacientes	Personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab.					
Intervención	Canakinumab.					
Comparación	No usar.					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN canakinumab	CON canakinumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	Un ensayo [4] (84 pacientes) evaluó el desenlace mortalidad, sin encontrar eventos en ninguno de los grupos.				 1,2,3 Muy baja	Usar canakinumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab podría tener poco impacto sobre mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Actividad de la enfermedad: ACR 30***	RR 8,34 (3,25 a 21,40) -- 84 pacientes/ 1 ensayo [12]	98 por 1000	814 por 1000	Diferencia: 716 más (220 a 1000 más)	 1,2,3 Muy baja	Usar canakinumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab podría disminuir la actividad de la enfermedad (ACR 30). Sin embargo, existe considerable incertidumbre, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Actividad de la enfermedad: ACR 50***	RR 16,21 (4,16 a 63,18) -- 84 pacientes/ 1 ensayo [12]	49 por 1000	791 por 1000	Diferencia: 742 más (154 a 1000 más)	 1,2,3 Muy baja	Usar canakinumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab podría disminuir la actividad de la enfermedad (ACR 50). Sin embargo, existe considerable incertidumbre, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Actividad de la enfermedad: ACR 70***	RR 27,65 (3,95 a 193,77) -- 84 pacientes/ 1 ensayo [12]	24 por 1000	674 por 1000	Diferencia: 650 más (72 a 1000 más)	 1,2,3 Muy baja	Usar canakinumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab podría disminuir la actividad de la enfermedad (ACR 70). Sin embargo, existe considerable incertidumbre, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Reagudización	Un ensayo [12] reportó el promedio de articulaciones con artritis activa y con movilidad reducida**** al final del tratamiento en el grupo de pacientes que recibió canakinumab (38 pacientes): de un promedio de 10 (RIC 4 a 24) y 8 articulaciones (RIC 4 a 19) al inicio del tratamiento, respectivamente, este disminuyó a 1 (RIC 0 a 6) y 2 (RIC 0 a 8) luego de usar canakinumab (no entrega información al final del ensayo para el grupo de control).				 1,2,3 Muy baja	Usar canakinumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab podría disminuir la reagudización de la enfermedad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Calidad de vida	Este desenlace no fue reportado en la evidencia analizada.				--	--
Infecciones*****	RR 2,38 (1,02 a 5,55) -- 84 pacientes/ 1 ensayo [12]	146 por 1000	348 por 1000	Diferencia: 202 más (3 a 666 más)	 1,2,3 Muy baja	Usar canakinumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab podría aumentar el riesgo de infecciones. Sin embargo, existe considerable incertidumbre, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Actividad macrofágica	RR 0,95 (0,06 a 14,75) --	24 por 1000	23 por 1000	Diferencia: 1 menos (23 menos a 335 más)	 1,3,4 Muy baja	Usar canakinumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab podría tener poco impacto sobre actividad

	84 pacientes/ 1 ensayo [12]					macrofágica. Sin embargo, existe considerable incertidumbre, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos serios*****	RR 0,95 (0,14 a 6,46) -- 84 pacientes/ 1 ensayo [12]	49 por 1000	46 por 1000	Diferencia: 3 menos (42 menos a 266 más)	 1,3,4 Muy baja	Usar canakinumab en personas con artritis idiopática juvenil sistémica no respondedora a tocilizumab podría tener poco impacto en el desarrollo de efectos adversos serios como activación macrofágica, varicela y gastroenteritis. Sin embargo, existe considerable incertidumbre, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.

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

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

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

**El seguimiento del ensayo para los desenlaces de efectividad (actividad de la enfermedad) fue de 29 días. Para los desenlaces de seguridad (mortalidad, infecciones, actividad macrofágica y efectos adversos serios) el seguimiento para el grupo de control fue de 8 días y para el grupo de intervención de 29 días.

*** Actividad de la enfermedad, evaluado a través de los pacientes que presentaron respuesta JIA ACR 30, JIA ACR 50, JIA ACR 70, definida como ausencia de fiebre y mejora mayor o igual al 30%, 50% y 70%, respectivamente, en 3 o más de las 6 variables evaluadas en *JIA core set* [14] y enfermedad inactiva (que considera síntomas de artritis idiopática juvenil sistémica), con la posibilidad de que no más de 1 variable haya empeorado por sobre un 30%.

**** El rango de valores posibles para número de articulaciones con artritis activa va de 0 a 73 [15] y para articulaciones con movilidad reducida de 0 a 69.

***** Dos pacientes presentaron infección seria en el grupo con canakinumab comparado con un paciente en el grupo de control.

***** Los eventos adversos serios registrados fueron: síndrome de activación macrofágica, varicela y gastroenteritis.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que el estudio presenta alto riesgo de sesgo de desgaste y la duración del seguimiento de los grupos fue distinto para los desenlaces de seguridad.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, dado que a partir del número de eventos y pacientes, no se puede descartar que los resultados sean producto del azar.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que sólo 3 de los 84 pacientes evaluados en el estudio tenían historial de uso de tocilizumab. Además, el comparador fue placebo.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que a cada extremo del intervalo de confianza se tomarían decisiones clínicas diferentes.

Fecha de elaboración de la tabla: Noviembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Amarilyo, Gil, Tarp, Simon, Foeldvari, Ivan, Cohen, Neta, Pope, Tracy D., Woo, Jennifer M.P., Christensen, Robin, Furst, Daniel E.. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 2016;46(3):312-318.
2. Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(10):1839-1849.
3. Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, Irvine RJ, Kendrick A. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2011;
4. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1806-12.
5. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, Pope TD, Furst DE. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(4):669-79.
6. Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, Feldman BM, Laxer RM. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013;42(6):597-618.
7. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams JW, Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC pediatrics*. 2012;12(no pagination):29.
8. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, Allen R, Harville T, Sun YN, Bevirt T, Aras G, Appleton B. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clinical rheumatology*. 2009;28(2):129-37.
9. Ilowite NT, Prather K, Lokhnygina Y, Schanberg LE, Elder M, Milojevic D, Verbsky JW, Spalding SJ, Kimura Y, Imundo LF, Punaro MG, Sherry DD, Tarvin SE, Zemel LS, Birmingham JD, Gottlieb BS, Miller ML, O'Neil K, Ruth NM, Wallace CA, Singer NG, Sandborg CI. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2014;66(9):2570-9.
10. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, Kimura Y, Li S, Hashkes PJ, Wallace CA, Onel KB, Foell D, Wu R, Biedermann S, Hamilton JD, Radin AR. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(9):2486-96.
11. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(5):747-54.
12. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K,

- Kim D, Martini A, Lovell DJ, PRINTO, PRCSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. The New England journal of medicine. 2012;367(25):2396-406.
13. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, Bader-Meunier B, Vastert SJ, Nosedà E, D'Ambrosio D, Lecot J, Chakraborty A, Martini A, Chioato A, Paediatric Rheumatology International Clinical Trials Organisation. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. Arthritis and rheumatism. 2012;64(2):557-67.
 14. Ruperto N, Martini A. Networking in pediatrics: the example of the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Arch Dis Child 2011;96: 596-601.
 15. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986;29:274-81.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 ((juvenile* AND arthr*) OR jia OR jra OR jiau OR sjia OR sojia)
- #2 (canakinumab* OR "ACZ-885" OR "ACZ 885" OR ACZ885* OR Ilaris*)
- #3 #1 AND #2