

**AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)**

**TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL
TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS
REUMATOIDE.
EFICACIA Y SEGURIDAD
COMPARADA ENTRE DIFERENTES
AGENTES BIOLÓGICOS**

CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (AETSA)

Informe de Evaluación

**Terapias biológicas en el
tratamiento de la artritis
reumatoide.
Eficacia y seguridad comparada
entre diferentes agentes
biológicos**



Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
41007 Sevilla- España (Spain)
Tlf: +34 955 951 581 - Fax: +34 955 923 572
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Sevilla, octubre 2011

2011

INFORME_3

Castillo Muñoz, María Auxiliadora

Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. María Auxiliadora Castillo Muñoz, Ruth Ubago Pérez, Sandra Flores Moreno y Carmen Beltrán Calvo.—Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011.

63 p. 21 x 29,7 cm.

1. Agentes antirreumáticos 2. Anticuerpos monoclonales / uso terapéutico 3. Artritis reumatoide / quimioterapia 4. Resultados del tratamiento I. Ubago Pérez , Ruth II. Flores Moreno, Sandra III. Beltrán Calvo, Carmen IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autoras: María Auxiliadora Castillo Muñoz, Ruth Ubago Pérez, Sandra Flores Moreno y Carmen Beltrán Calvo.

Documentación: Antonio Romero Tabares y Rocío Rodríguez López.

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta.
41007 Sevilla
ESPAÑA - SPAIN
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores. Los autores del presente informe declaran que no están sujetos a ningún conflicto de interés relacionado con el tema tratado que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados del informe.

Este documento puede citarse como:

Castillo Muñoz, MA; Ubago Pérez, R; Flores Moreno, S; Beltrán Calvo, C. Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2011. Informe 3/2011. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

ISBN: 978-84-694-2576-3

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.

| Índice |

LISTADO DE ABREVIATURAS	5
CONFLICTO DE INTERESES	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	15
METODOLOGÍA.....	17
Revisión sistemática de la literatura de eficacia y seguridad del tratamiento con agentes biológicos en AR	17
Criterios de selección de los estudios	17
Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura de eficacia y seguridad.....	18
RESULTADOS	19
1. Resultados de la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación	19
2. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs	40
CONCLUSIONES.....	45
ANEXOS	47
Anexo I. Estrategias de búsqueda	47
Anexo II. Motivos de exclusión de los estudios.....	52
Anexo III: Calidad de los estudios	54
REFERENCIAS.....	61

| Listado de abreviaturas |

ACR: American College of Rheumatology
ACR20: mejora igual o superior al 20% en la respuesta ACR
ACR50: mejora igual o superior al 50% en la respuesta ACR
ACR70: mejora igual o superior al 70% en la respuesta ACR
Anti-TNF: agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa
AR: artritis reumatoide
CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CASP: critical appraisal skills programme
CRD: Center for Reviews and Dissemination
d.n.d: datos no disponibles
EA: efecto adverso
EAG: efecto adverso grave
ECA: ensayo clínico aleatorizado
EMA: European Medicines Agency
FAMEs: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
HAQ-DI: cuestionario de valoración de salud e índice de discapacidad
IC: intervalo de confianza
IL: interleucina
ITT: Intención de tratar
ITTm : ITT modificada
iv: administración intravenosa
mTSS: modified Total Sharp Score
MTX: metotrexato
na: no aplicable
PCR: proteína C reactiva
PUVA: Psoraleno + luz ultravioleta A
sc: administración subcutánea
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

| Conflicto de intereses |

Las autoras declaran no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos del informe de evaluación.

| Resumen ejecutivo |

Título: Terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Eficacia y seguridad comparada entre los distintos agentes biológicos

Autores: María Auxiliadora Castillo Muñoz, Ruth Ubago Pérez, Sandra Flores Moreno y Carmen Beltrán Calvo.

Introducción

La AR es una enfermedad crónica, autoinmune y sistémica. Afecta aproximadamente al 0,5-1% de la población adulta.

La enfermedad usualmente se manifiesta de forma progresiva finalizando con daño articular irreversible, deterioro funcional, disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura de los pacientes.

Se dispone de ocho agentes biológicos para el tratamiento de la AR: cinco medicamentos que actúan bloqueando el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF): infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab; un inhibidor de la IL-1: anakinra; una proteína de fusión moduladora de la activación de células T: abatacept y un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6: tocilizumab.

Objetivos

Comparar la eficacia y seguridad de los diferentes agentes biológicos en pacientes adultos con AR, naïve a terapia biológica.

Metodología

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad se realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura publicada en las principales bases de datos referenciales.

Los criterios de selección fueron estudios realizados en pacientes adultos con AR, naïve a terapia biológica, tratados con infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, anakinra o tocilizumab, en los que se evaluó la seguridad y la eficacia en términos de actividad inflamatoria (respuesta ACR20, ACR50 o ACR70), HAQ-DI, progresión radiográfica y supervivencia. Los diseños a incluir fueron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECAs.

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y ECAS se realizó empleando las escalas específicas de evaluación del SIGN y CASPe, respectivamente.

Resultados

No se localizaron ECAs en los que los agentes biológicos se compararan entre sí, por lo que se han considerado los ECAs que evaluaban las terapias biológicas frente a un comparador común (placebo asociado a MTX) y comparaciones mixtas de tratamientos.

Se incluyeron 4 documentos que evaluaron el tratamiento con terapia biológica en la AR. Estos documentos fueron:

- un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, realizado por la CADTH (que incluyó todos los medicamentos comercializados a excepción de tocilizumab),
- una revisión sistemática de tocilizumab de la Cochrane (que evaluó este fármaco en pacientes adultos con AR que habían fracasado a FAME frente a placebo o FAMEs)

- un estudio en el que se realizaron metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos que incluyó a tocilizumab (estudio de Bergman et al.) y
- en la actualización del informe de la CADTH, un ECA que evaluó el tratamiento con etanercept asociado a MTX frente a MTX en paciente MTX-naïve.

En el informe de la CADTH se realizaron metanálisis de comparaciones con FAMEs como grupo control y metanálisis de comparaciones indirectas mixtas de tratamientos. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos agentes biológicos, en pacientes previamente tratados con MTX, ni en pacientes MTX-naïve, en términos de ACR50, ACR20 y ACR70 entre sí, basándose en las comparaciones indirectas mixtas de tratamientos.

En el estudio de Bergman et al. se realizó una revisión sistemática en pacientes adultos con AR, con respuesta inadecuada a FAMEs, metanálisis de comparaciones frente a placebo y metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos (comparaciones de tocilizumab frente a infliximab, etanercept, adalimumab y abatacept), En este último metanálisis con el modelo de efectos aleatorios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los agentes biológicos evaluados para las respuestas ACR20, ACR50, ni ACR70.

Conclusiones

En pacientes adultos con AR, previamente tratados con MTX y naïve a terapia biológica, en ausencia de comorbilidades, no existen diferencias entre infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, anakinra y tocilizumab en la eficacia en términos de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, ni en la interrupción del tratamiento debida a efectos adversos.

En pacientes adultos con AR, previamente no tratados con MTX y naïve a terapia biológica, en ausencia de comorbilidades, no existen diferencias entre infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y abatacept en la eficacia en términos de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, ni en la interrupción del tratamiento debida a efectos adversos (certolizumab, anakinra y tocilizumab no están indicados en pacientes adultos con AR, naïve a MTX y terapia biológica, ni se ha localizado evidencia).

| Antecedentes y justificación |

La AR es una enfermedad crónica, autoinmune y sistémica. Se caracteriza por la inflamación de articulaciones, tendones y estructuras periarticulares (1). La AR afecta aproximadamente al 0,5-1% de la población adulta (2). A pesar de que la mayor incidencia de la artritis reumatoide se da entre los 30–50 años, aproximadamente un 20–30% de pacientes con AR se diagnostican después de los 60 años. En la mayoría de los casos, la enfermedad cursa de forma progresiva y termina conduciendo a un daño articular irreversible. Como consecuencia se produce deterioro funcional de los pacientes, disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura (1;3).

Los objetivos del tratamiento de la AR son disminuir la actividad de la enfermedad, prevenir el daño articular irreversible, disminuir el dolor y mejorar la calidad de vida (4).

Aquellos pacientes con AR activa temprana y establecida, de intensidad moderada-grave, que han fracasado a tratamiento con FAMEs, incluido MTX a dosis adecuadas, son candidatos a recibir terapias biológicas.

Actualmente existen ocho agentes biológicos para el tratamiento de la AR como primera línea de terapia biológica: cinco medicamentos que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF): infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab; un inhibidor de la IL-1: anakinra; una proteína de fusión moduladora de la activación de células T: abatacept y un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6: tocilizumab.

Estos medicamentos presentan algunas indicaciones comunes que se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Indicaciones autorizadas de los medicamentos biológicos para el tratamiento de la AR.

Indicación	Infliximab Remicade (5)	Etanercept Enbrel (6)	Adalimumab Humira (7)	Certolizumab pegol Cimzia (8)	Golimumab Simponi (9;10)	Anakinra Kineret (11)	Abatacept Orencia (12)	Tocilizumab RoActemra (13)
Pacientes adultos con AR activa, en combinación con MTX, cuando la respuesta a los FAMES, incluido el MTX, ha sido inadecuada *	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ **	✓ **
Pacientes adultos con AR grave, activa y progresiva, en combinación con MTX, en pacientes previamente no tratados con MTX u otros FAMES *	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-
Artritis idiopática juvenil poliarticular activa		✓ ***	✓ ***	-	-	-	-	-
Pacientes con espondilitis anquilosante activa, grave, que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-
Pacientes adultos con artritis psoriásica activa y progresiva, cuando la respuesta a la terapia previa con FAMES no ha sido adecuada	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-
Pacientes con psoriasis en placas crónica, de moderada a grave, que no hayan respondido, que tengan contraindicaciones o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporinas, MTX o PUVA.	✓	✓ ****	✓	-	-	-	-	-
Pacientes con enfermedad de Crohn activa, grave, que no han respondido a un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias	✓ *****		✓ *****	-	-	-	-	-
Pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional	✓	-	-	-	-	-	-	-

* Las fichas técnicas de abatacept, tocilizumab y de los medicamentos anti-TNF, a excepción de infliximab y golimumab indican que, en el tratamiento de pacientes adultos con AR, los agentes biológicos modificadores de la enfermedad pueden administrarse en monoterapia, en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuo con MTX no sea apropiado o posible.
 ** Abatacept y tocilizumab están indicados para el tratamiento de la AR activa, de moderada a grave, en respuesta inadecuada a uno o más FAMES, incluyendo MTX o anti-TNF.
 *** Etanercept está indicado en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en niños a partir de 4 años y en adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada o que tienen intolerancia probada a MTX. Adalimumab está indicado en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en adolescentes de edades comprendidas entre los 13 y los 17 años. Abatacept en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMES, incluyendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa.
 **** Etanercept está indicado en niños a partir de 8 años y adolescentes, con psoriasis en placas, que no están controlados adecuadamente o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.
 ***** Tanto infliximab como adalimumab están indicados en enfermedad de Crohn. Además de en población adulta, infliximab está indicado en pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional (corticosteroide, inmunomodulador y terapia nutricional primaria); o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias.

En la Tabla 2 se indica la posología y forma de administración de los agentes biológicos en pacientes con AR.

Tabla 2: Posología y forma de administración autorizadas de los agentes biológicos en el tratamiento de la AR.								
	Infliximab Remicade (5)	Etanercept Enbrel (6)	Adalimumab Humira (7)	Certolizumab pegol Cimzia (8)	Golimumab Simponi (9)	Anakinra Kineret (11)	Abatacept Orencia (12)	Tocilizumab RoActemra (13)
Dosificación y vía de administración en pacientes con AR	3 mg/kg iv en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente 3 mg/kg cada 8 semanas	25 mg sc 2 veces a la semana o 50 mg una vez a la semana	40 mg sc cada 2 semanas	400 mg sc en las semanas 0, 2, 4 y posteriormente 200 mg cada 2 semanas	50 mg sc mensuales	100 mg sc diarios	Dosis según peso (aprox. 10mg/kg) adm iv semanas 0, 2, 4 y posteriormente cada 4 semanas	8 mg/kg iv cada 4 semanas

Ante el elevado número de medicamentos biológicos disponibles, sería adecuado establecer de forma comparativa la eficacia y seguridad de las distintas alternativas en el tratamiento de la AR en pacientes adultos.

| Objetivos |

- Comparar la eficacia de los diferentes agentes biológicos en pacientes adultos con AR, *naïve* a terapia biológica.
- Comparar la seguridad de los diferentes agentes biológicos en el tratamiento de pacientes adultos con AR.

| Metodología |

Revisión sistemática de la literatura de eficacia y seguridad del tratamiento con agentes biológicos en AR

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad del tratamiento con las diferentes terapias biológicas, en pacientes adultos con AR, se realizó una primera búsqueda enfocada a la identificación de informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y metanálisis, a través del CRD, páginas *webs* de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, MEDLINE y EMBASE. Esta búsqueda incluyó bibliografía publicada hasta el 15 de octubre de 2010 para todos los agentes biológicos, a excepción de tocilizumab que abarcó hasta la tercera semana de noviembre de 2010.

Posteriormente, se realizó una búsqueda exhaustiva de ECAs que comparasen de forma directa las distintas terapias biológicas indicadas en el tratamiento de pacientes adultos con AR o ECAs que evaluaran la eficacia y seguridad del tratamiento con una terapia biológica frente a un comparador común.

Las bases de datos consultadas para la búsqueda de ECAs fueron MEDLINE y EMBASE. Para la actualización de las revisiones sistemáticas o informes de evaluación. Las búsquedas de ECAs que evaluaban el tratamiento con anti-TNF comprendieron desde el 1 de enero hasta el 2 de noviembre de 2.010 en MEDLINE y 3 de noviembre de 2.010 en EMBASE. La actualización de ECAs de anakinra y abatacept comprendió desde el 1 de enero hasta la tercera semana de noviembre de 2.010 en MEDLINE y EMBASE. La actualización con ECAs de tocilizumab comprendió desde octubre de 2.009 hasta la tercera semana de noviembre de 2.010 en MEDLINE y EMBASE.

En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda.

Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión:

- Población: pacientes adultos con AR, *naïve* a terapia biológica.
- Intervención: tratamiento con infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, anakinra o tocilizumab.
- Comparador: otra terapia biológica o tratamiento con MTX.
- Resultados:
 - eficacia: actividad inflamatoria, determinada mediante la respuesta ACR20, ACR50 o ACR70, HAQ-DI, progresión radiográfica y supervivencia.
 - seguridad: EAs (infecciones graves, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunes y desarrollo de neoplasias) o retiradas debidas a EAs.
- Diseño: informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECAs.

Criterios de exclusión:

- Estudios con los siguientes diseños: ensayos en fase I, fase II, estudios de cohortes, casos clínicos, revisiones narrativas y editoriales.

Intervención: tratamiento con infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, anakinra o tocilizumab a dosis distintas de las aprobadas por la EMA.

Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura de eficacia y seguridad

- Para la elaboración de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron todos los artículos que no cumplieron los criterios de inclusión.
- La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metanálisis se realizó con la escala del SIGN (14). La evaluación de la calidad de los ECAs se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del *CASP*, adaptadas por *CASP* España (*CASPe*) (15).
- Tanto la selección, como la lectura crítica, la extracción de los datos y la síntesis cualitativa de los estudios evaluados se realizó por dos investigadores, de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso.

| Resultados |

1. Resultados de la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación

En la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad del tratamiento con agentes biológicos, en pacientes adultos con AR, *naïve* a terapia biológica, se localizó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, realizado por la CADTH (4), que cumplió los criterios de elegibilidad de la revisión sistemática. El informe de evaluación incluyó todos los medicamentos comercializados a excepción de tocilizumab (medicamento no autorizado por la agencia canadiense en el momento de elaboración del informe).

En la búsqueda de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tocilizumab, se localizaron 44 documentos en las diferentes bases de datos [35 en MEDLINE y 9 en EMBASE]. En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección. De los documentos revisados, dos artículos cumplieron los criterios de inclusión: una revisión sistemática de la Cochrane (2) y un estudio en el que se realizó un metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos [Bergman et al. (16)].

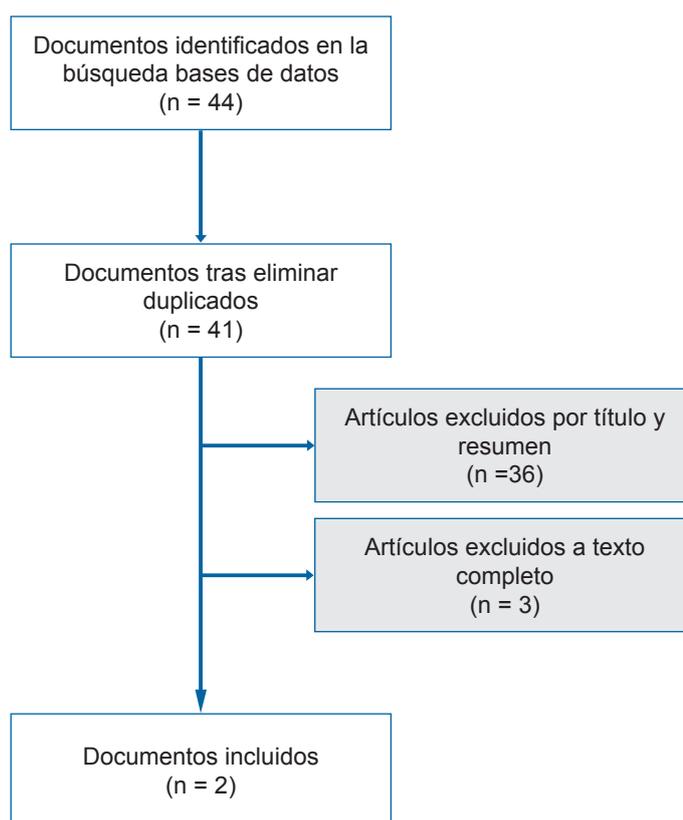


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación del tratamiento con tocilizumab.

1.a.1. Informe de evaluación de la CADTH (4)

El objetivo del informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la CADTH fue comparar, en pacientes adultos con AR, la eficacia y seguridad de las terapias biológicas [anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab), anakinra, abatacept y rituximab].

Para responder al objetivo del informe de evaluación, un equipo multidisciplinar constituido por reumatólogos, farmacéuticos, farmacólogos, epidemiólogos y bioestadísticos analizó la evidencia disponible hasta diciembre de 2.009. Los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura y posteriormente:

1. Metanálisis de comparaciones con grupo control (placebo y MTX) como grupo de referencia.
2. Metanálisis de comparaciones indirectas mixtas de tratamientos.

La calidad del informe fue alta, ya que tanto la pregunta principal de investigación como la metodología de búsqueda de la literatura, extracción de datos y combinación de los mismos fueron adecuadas (Anexo III).

Descripción de la metodología del metanálisis de comparaciones directas de tratamientos del informe de la CADTH

La heterogeneidad fue explorada mediante meta-regresiones y análisis de subgrupos basados en factores como duración de enfermedad, duración del ECA y porcentaje de retiradas de pacientes del estudio.

Se realizaron metanálisis de efecto aleatorios, utilizando el *software* Review Manager 4.2.

Descripción de la metodología del metanálisis de comparaciones indirectas mixtas de tratamientos del informe de la CADTH

Para comparar la eficacia relativa y la seguridad de los agentes biológicos disponibles para el tratamiento de la AR, lo más adecuado sería disponer de ECAs de elevada calidad que comparasen las distintas alternativas. Sin embargo, en la revisión sistemática de la literatura no se localizaron ECAs en los que los agentes biológicos se comparasen directamente.

Por tanto, en ausencia de este tipo de ensayos, para realizar estimaciones de la eficacia relativa, en el informe de la CADTH, se utilizaron métodos estadísticos de comparaciones mixtas de tratamientos, utilizando técnicas de modelización jerárquica bayesiana. El análisis mediante comparaciones mixtas de tratamientos es de utilidad en situaciones en las que en los ECAs se comparan diferentes intervenciones frente a un grupo control.

Para que se considere apropiado el empleo de metodología de comparaciones mixtas de tratamientos es necesario que las características de los sujetos, el diseño metodológico de los estudios y la terapia de grupo de control sean similares. En los análisis de las comparaciones mixtas de tratamientos se utilizó el *software* Winbugs. Los parámetros desconocidos fueron estimados mediante el método de Monte Carlo, basado en cadenas de Markov.

Estudios incluidos en el informe de evaluación de la CADTH

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes:

- ECAs doble ciego, publicados a texto completo, realizados en pacientes adultos con AR.
- tratamiento en el grupo experimental con los agentes biológicos infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, anakinra, abatacept o

rituximab, a las dosis autorizadas por la agencia reguladora canadiense.

- tratamiento en el grupo control con placebo, FAMEs o agentes biológicos (administrados en monoterapia o asociados a FAMEs).
- evaluación de las variables de eficacia ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI y progresión radiográfica.
- evaluación de las variables de seguridad mortalidad, EAGs, retiradas por EAs y retiradas por cualquier causa.
- Se excluyeron estudios con una duración inferior a 6 meses y estudios no publicados en inglés.

En la revisión sistemática de la CADTH se incluyeron 35 ECAs que evaluaron el tratamiento con los distintos agentes biológicos frente a placebo, en pacientes adultos con AR. De los 35 ECAs, ocho ECAs evaluaron adalimumab, cinco infliximab, cinco etanercept, tres golimumab, tres certolizumab, tres anakinra, cinco abatacept y tres rituximab. De los 35 ensayos, 25 se realizaron en pacientes que habían tenido tratamiento previo con FAMEs, siete en pacientes FAME-*naïve* y tres en pacientes que habían recibido tratamiento previo con un anti-TNF.

En la realización del metanálisis se consideraron tres poblaciones para reducir el impacto de la heterogeneidad clínica:

- pacientes que habían recibido tratamiento previo con MTX y que recibieron en los estudios MTX concomitante a dosis superiores a 15 mg semanales (13 ECAs incluidos).
- pacientes MTX-*naïve* (7 ECAs incluidos).
- pacientes que habían recibido tratamiento previo con un medicamento anti-TNF (3 ECAs incluidos).
- Se excluyeron del metanálisis:
 - cuatro ECAs que evaluaban los agentes biológicos en monoterapia. En esos ensayos, los pacientes interrumpieron el tratamiento con FAMEs al inicio del estudio.
 - cuatro ECAs en los que se administraron dosis bajas de MTX concomitante.
 - tres ECAs en pacientes con tratamiento con FAMEs, que podía haber incluido o no MTX.
 - un ECA en el que se administró sulfazalazina de forma concomitante al agente biológico.

Entre los ECAs excluidos se encontraban los tres ensayos que evaluaban la eficacia de certolizumab en pacientes previamente tratados con MTX. La agencia canadiense justificó esta decisión debido a que en los ensayos de certolizumab:

- se emplearon dosis de MTX concomitante más bajas que en el resto de medicamentos biológicos (medias entre 12,2 y 13,6 mg/semanales), ECAs RAPID1 y RAPID2,
- se realizó la evaluación de certolizumab en monoterapia, ECA FAST4WARD.

La mayoría de los estudios que evaluaron el tratamiento con terapias biológicas en pacientes adultos con AR presentó una duración insuficiente para detectar EAGs. Las

variables evaluadas fueron mortalidad y EAGs como hospitalizaciones, infecciones graves, neoplasias, insuficiencia cardíaca congestiva, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes. La definición y los tipos de EAGs variaron entre los ECAs. En la evaluación de la seguridad, se consideraron todos los ECAs incluidos en la revisión sistemática (35 ECAs). Sin embargo, en el metanálisis de la variable EAGs sólo se incluyeron 27 grupos de comparaciones, correspondientes a 26 ECAs, en los que se describió la proporción de pacientes con EAGs. En el informe de la CADTH, los resultados de seguridad no se estratificaron según el tratamiento previo (pacientes previamente tratados con MTX, MTX-*naïve* y pacientes previamente tratados con un anti-TNF). Tampoco se excluyeron los pacientes que recibieron dosis de los medicamentos biológicos superiores a las aprobadas por las agencia canadiense.

1.a.2. Características de los estudios incluidos en el informe de evaluación de la CADTH

La calidad de los ECAs incluidos en el informe de evaluación estuvo limitada por:

- descripción inadecuada de la aleatorización.
- descripción inadecuada del cegamiento.
- porcentaje elevado de retiradas en numerosos ECAs, principalmente en los pacientes del grupo control.
- tamaño muestral pequeño en muchos estudios, dando lugar a IC grandes y a estimaciones imprecisas de los efectos evaluados, que podría haber contribuido a la incapacidad para detectar diferencias entre los agentes biológicos.
- seguimiento de escasa duración, en la mayoría de los estudios osciló entre 6 meses y un año.

La validez externa de los ECAs podría estar limitada por la exclusión de pacientes con comorbilidades. Además, algunas características basales de los pacientes, como el número de articulaciones dolorosas o inflamadas y la capacidad funcional variaron entre los estudios, debido a las modificaciones en el tratamiento de la AR en la práctica clínica.

En relación al tipo de análisis, en diez ECAs se analizaron los datos con la población por ITT y en seis estudios por ITTm. No se especificó el tipo de análisis en siete de los 23 ECAs incluidos en los metanálisis, que evaluaron el tratamiento con agentes biológicos en pacientes con AR, tanto en pacientes previamente tratados con MTX, MTX-*naïve* y pacientes previamente tratados con anti-TNF.

En la evaluación de la eficacia de la terapia biológica, en los metanálisis de comparaciones con placebo asociado a MTX, se incluyeron un total de 7.760 pacientes (3.919 pacientes pretratados con MTX, 2.645 pacientes MTX-*naïve* y 1.196 pacientes previamente tratados con anti-TNF). En los ECAs con más de dos grupos de intervención, sólo se incluyeron en el metanálisis los datos de los pacientes tratados con las dosis de fármacos indicadas en ficha técnica y los pacientes del grupo control. Uno de los ECAs que evaluaba el tratamiento con infliximab presentaba un grupo de tratamiento con abatacept.

En el metanálisis de EAGs se incluyó un total de 11.623 pacientes.

En la mayoría de los estudios, el porcentaje de pacientes que abandonó el tratamiento fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo de terapia biológica. El porcentaje de pacientes del grupo control que se retiró de los estudios varió considerablemente entre ensayos (desde el 0 al 87%). La variabilidad en las retiradas

podría estar asociada con el estadio de la enfermedad, diseño de los ECAs y el tratamiento administrado (ya que dosis bajas del tratamiento concomitante podrían haber contribuido a un mayor número de retiradas, debido a la falta de eficacia en los pacientes del grupo control).

Los pacientes incluidos en los diferentes ECAs podían recibir tratamiento de rescate según la respuesta ACR, el número de articulaciones inflamadas o dolorosas a la palpación y la valoración del clínico. El tratamiento de rescate varió entre los distintos ECAs. Podía ser un cambio del FAME concomitante, modificación de la dosis del FAME, escalada de dosis del agente biológico o inclusión del paciente en un estudio de extensión, en el que todos los pacientes recibían tratamiento biológico. En cinco ECAs realizados en pacientes previamente tratados con MTX, pacientes MTX-*naïve* y pacientes previamente tratados con anti-TNF (tres estudios con adalimumab y dos con golimumab), los pacientes que recibieron tratamiento de rescate no se consideraron como retiradas debido a falta de eficacia. Por tanto, la tasa de retiradas estuvo infraestimada.

Los diferentes estudios presentaron una mediana de seguimiento que osciló entre seis meses y un año. El seguimiento en los estudios se consideró insuficiente para la valoración de EAGs como el desarrollo de tumores o infecciones graves. Asimismo, la duración del tratamiento fue inadecuada para evaluar una mejora en la supervivencia asociada al tratamiento con agentes biológicos, en pacientes adultos con AR.

En pacientes pretratados con FAMEs existió una elevada heterogeneidad en relación al tratamiento concomitante utilizado. Las dosis medias y medianas de MTX oscilaron entre 7,5 y 19,6 mg semanales, en los diferentes ECAs. Teniendo en cuenta que los pacientes incluidos han recibido previamente tratamiento con MTX, en algunos ensayos, las dosis de MTX concomitante se consideran bajas.

En relación al estadio de la enfermedad, seis ECAs incluyeron pacientes que presentaron AR temprana (duración media inferior a dos años), ocho ECAs, pacientes con AR establecida (duración media de entre dos y diez años), siete ECAs, pacientes con AR tardía (duración media superior a diez años) y dos ECAs incluyeron tanto pacientes con AR establecida como tardía.

1.a.3. Resultados de eficacia y seguridad del tratamiento con agentes biológicos en la AR

En la revisión sistemática de la CADTH, se indicaron los resultados de eficacia a las 24 semanas de tratamiento. De algunos ensayos sólo se disponía de los resultados tras uno o dos años de tratamiento y fueron por tanto los utilizados.

En la Tabla 3 se indican las características de los ECAs evaluados.

Con los ECAs indicados en la Tabla 3 y con el objetivo de evaluar la eficacia comparada, en el informe de evaluación de la CADTH se realizaron:

- a. metanálisis de la eficacia y seguridad de cada medicamento, mediante el análisis de los resultados de las comparaciones directas del tratamiento con agentes biológicos frente a placebo, para las variables ACR, EAGs y retiradas debidas a EAs.
- b. metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos, debido a la ausencia de ECAs que comparen de forma directa los distintos agentes biológicos. Este metanálisis se efectuó utilizando técnicas de modelización jerárquica bayesiana.

Tabla 3. Características de los ECAs con terapias biológicas incluidos en los metanálisis.				
Intervención	Tamaño muestral	Estadio enfermedad	Tratamiento previo	Duración ECA (semanas)
Infliximab				
infliximab + MTX vs. placebo + MTX	428	establecida/tardía	MTX	54
	431	establecida	MTX	24
	1.049	inicial	MTX-naïve	46
	20	inicial	MTX-naïve	52
Etanercept				
etanercept + MTX vs. placebo + MTX	682	establecida	FAMEs	52
	89	tardía	MTX	24
	542	inicial	MTX-naïve	52
Adalimumab				
adalimumab + MTX vs. placebo+ MTX	271	tardía	MTX/FAMEs	24
	619	tardía	MTX	52
	128	establecida	MTX/FAMEs	24
	799	inicial	MTX-naïve	104
	148	inicial	MTX-naïve	56
Golimumab				
golimumab+ MTX vs. placebo + MTX	444	establecida	MTX	24
	637	establecida	MTX-naïve	24
	461	tardío	anti-TNF	24
Abatacept				
abatacept + MTX vs. placebo + MTX	339	establecida	MTX	24
	652	establecida	MTX	54
	509	inicial	MTX-naïve	52
	391	tardía	anti-TNF	24
Anakinra				
anakinra + MTX vs. placebo + MTX	419	establecida	MTX	24
	501	tardía	MTX	24
Rituximab				
rituximab + MTX vs. placebo + MTX	465	establecida/tardía	MTX	24
	520	tardía	anti-TNF	24

Las variables incluidas fueron la respuesta ACR y las retiradas de los pacientes de los estudios debido a EAs.

Resultados de los metanálisis de las variables de eficacia

A continuación se detallan para cada una de las variables de eficacia y seguridad los resultados del metanálisis de comparaciones directas frente a placebo y del metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos. En ambos casos, los resultados se muestran mediante las OR y los IC del 95%.

En la Tabla 4, se presentan los resultados de comparaciones directas del tratamiento con agentes biológicos frente a placebo y en la Tabla 5, los resultados de comparaciones mixtas de tratamientos, ambas en pacientes previamente tratados con MTX.

En la Tabla 6, se presentan los resultados de comparaciones directas del tratamiento con certolizumab frente a placebo en pacientes en pacientes previamente tratados con MTX, realizadas por la AETSA.

En la Tabla 7, se presentan los resultados de comparaciones directas del tratamiento con agentes biológicos frente a placebo y en la Tabla 8, los resultados de comparaciones mixtas de tratamientos, ambas en pacientes MTX-naïve .

Los resultados de EAGs del metanálisis de comparaciones con grupo control como grupo de referencia se indican en la Tabla 9.

a. Respuesta ACR

La respuesta ACR20 se define como una mejora igual o superior al 20% en el recuento de 66 articulaciones dolorosas a la palpación, recuento de 68 articulaciones tumefactas y mejora en, al menos, tres de las siguientes determinaciones: dolor valorado por el paciente, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente, cuestionario de HAQ-DI, valoración física global de la actividad de la enfermedad, PCR o velocidad de sedimentación eritrocitaria. Las respuestas ACR50 y ACR70 se definen de forma análoga, pero con una mejora igual o superior al 50% y 70%, respectivamente.

La respuesta ACR20 fue la variable principal de eficacia en numerosos ECAs. Sin embargo, su relevancia clínica es escasa por lo que en el informe se consideró como variable de eficacia clínica más relevante la respuesta ACR50. Por otra parte, el ACR70 se consideró indicador de remisión de la enfermedad.

a.1. Metanálisis de comparaciones directas de cada medicamento frente a placebo

Pacientes previamente tratados con MTX

En los 13 ECAs en pacientes previamente tratados con MTX incluidos en el metanálisis, en la comparación de agente biológico + MTX vs. placebo + MTX, la respuesta ACR50 fue significativamente mayor para el tratamiento con agente biológico + MTX que para el grupo control, a excepción de etanercept [OR 5,62 (IC 95%: 0,99-31,83), datos basados en los resultados de 2 ECAs]. Sin embargo, cuando se consideró de forma aislada cada uno de los ECAs que evaluaron el tratamiento con etanercept, se observó que la respuesta ACR50 con este agente biológico fue significativamente mejor que con el grupo control [OR: 2,99 (IC 95%: 2,04-4,39 y 18,53 (IC 95%: 2,36-145,51)].

Aunque no se incluyeron en el metanálisis los ECAs de certolizumab, el OR de ACR50 para cada uno de los ensayos de este medicamento, se encuentra dentro del rango de los OR de los estudios individuales para el resto de medicamentos. [RAPID1: 7,09 (4,03–12,48); RAPID2: OR 14,82 (IC 95%: 5,29–41,55) y FAST4WARD: 7,63 (2,56–22,77)].

Pacientes MTX-naïve

En los siete ECAs en pacientes MTX-naïve incluidos en el metanálisis, en la comparación de agente biológico + MTX vs. placebo + MTX, la respuesta ACR50 fue significativamente mayor para el tratamiento con agente biológico que para el grupo control, a excepción de infliximab [OR 2,16 (0,92-5,06), datos basados en 2 ECAs]. Sin embargo, considerando de forma aislada cada uno de los ECAs que evaluaron infliximab, el porcentaje de pacientes en tratamiento con este agente biológico que alcanzó la respuesta ACR50 fue significativamente mayor que en el grupo control.

a.2. Metanálisis de comparaciones indirectas mixtas de tratamientos

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos de pacientes considerados (pacientes previamente tratados con MTX y pacientes MTX-naïve), en términos de ACR50 cuando se compararon entre sí los distintos agentes biológicos, basándose en las comparaciones indirectas mixtas de tratamientos.

Para las respuestas ACR20 y ACR70, en los análisis de comparaciones indirectas, los resultados mostraron una tendencia similar a la respuesta ACR50.

b. HAQ-DI

Los resultados del cambio en el cuestionario HAQ-DI se indicaron en 31 de los ECAs incluidos en la revisión sistemática, utilizando diferentes métodos (diferencia media absoluta, mediana de la diferencia del tratamiento, media y mediana del porcentaje de cambio del valor basal y la proporción de pacientes que mejoran alcanzando distintos valores establecidos en los estudios) que impidieron incluir en el metanálisis esta variable.

c. Progresión radiográfica

La progresión radiográfica sólo se evaluó en 14 de los 35 ECAs incluidos en la revisión sistemática. Esta variable no se determinó en el metanálisis debido al reducido número de ECAs en los que se analizó y a la variedad de escalas utilizadas en su valoración. En los anti-TNF, la progresión radiográfica se valoró mediante la puntuación mTSS, que cuantifica la erosión articular y el estrechamiento del espacio articular en radiografías de manos y pies.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento con los agentes biológicos frente al grupo control en todos los ECAs, a excepción de un estudio con golimumab en pacientes previamente tratados con MTX (en el que no hubo progresión en ninguno de los grupos de tratamiento) y de un estudio con infliximab en pacientes MTX-*naïve* (cuya potencia estadística fue insuficiente para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento). Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta debido a la escasa información acerca de la prevención del daño articular a largo plazo.

d. Mortalidad

No se observaron diferencias en la mortalidad entre los pacientes tratados con agentes biológicos y los pacientes de los grupos control. La mortalidad fue inferior al 2% en todos los grupos de tratamiento. No se indicaron los datos de mortalidad para cada uno de los cinco anti-TNF autorizados en la AR. Las causas más frecuentes de mortalidad fueron infecciones, eventos cardiovasculares y neoplasias.

e. Efectos adversos graves

La proporción de pacientes que experimentó EAGs fue similar entre los grupos de tratamiento, aunque difirió entre los estudios. En relación a EAGs como infecciones graves, neoplasias, enfermedades autoinmunes e insuficiencia cardíaca, en el metanálisis de comparaciones directas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre cada agente biológico y el grupo control, a excepción de certolizumab que muestra un OR superior. Sin embargo, los EAGs asociados a certolizumab en comparación con el grupo control se consideran sesgados ya que podrían estar influidos por el alto porcentaje de retiradas tempranas en el grupo control en los ECAs con certolizumab.

Las estimaciones ajustadas al tratamiento con certolizumab han demostrado que los EAGs fueron similares entre los grupos control y certolizumab.

Además, la interpretación de los resultados de EAGs estuvo limitada por las diferencias en la definición de EAGs en los ECAs, la elevada proporción de retiradas en algunos estudios y las diferencias en el tratamiento concomitante utilizado.

Por último, el periodo de seguimiento en los ensayos fue insuficiente para obtener conclusiones acerca de la seguridad del tratamiento.

f. Retirada de pacientes de los estudios debida a efectos adversos

La tasa de retiradas debida a EAs en los ECAs fue baja. Sólo 2 estudios presentaron diferencias estadísticamente significativas, a favor del grupo control. En uno de ellos, se evaluaba un año de tratamiento con adalimumab, en pacientes previamente tratados con MTX [OR 2,07 (IC 95% 1,03–4,15)] y en el otro estudio, se evaluaba infliximab en pacientes MTX-*naïve* [OR 3,17 (IC 95% 1,50–6,73)].

En el metanálisis de comparaciones directas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la retirada debida a EAs, entre los agentes biológicos y los grupos control, a excepción de infliximab en pacientes MTX-*naïve*. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos agentes biológicos en el metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos. En general, la falta de significación estadística podría deberse a la baja proporción de eventos y a los amplios IC. No se recogió adecuadamente el tipo de EAs que dio lugar a la retirada de los pacientes en los estudios.

Tabla 4. Resultados de los metanálisis de comparaciones directas del tratamiento con agentes biológicos frente a placebo, en pacientes previamente tratados con MTX.						
Medicamento	ECAs (n)	Pacientes incluidos en metanálisis (n)	Variables			
			ACR20 OR (IC 95%) (I2, si >50%)	ACR50 OR (IC 95%) (I2, si >50%)	ACR70 OR (IC 95%) (I2, si >50%)	Retirada por EA OR (IC 95%) (I2, si >50%)
Comparaciones con grupo control como grupo de referencia (Datos procedentes del modelo de efectos fijos, estimación directa)						
Infliximab	2	449	2,51 (1,50-4,23)	2,52 (1,56-4,08)	3,56 (1,82-6,94)	1,66 (0,22-12,66) (I2=66%)
Etanercept	2	548	3,35 (0,99-11,39) (I2=80%)	5,62 (0,99-31,83) (I2=67%)	4,91(1,01-23,76)	0,72 (0,42-1,25)
Adalimumab	3	664	4,88 (2,43-9,78) (I2=71%)	6,72 (3,93-11,48)	6,34 (3,09-12,98)	1,33 (0,51-3,45)
Golimumab	1	222	3,82 (2,16-6,74)	3,76 (1,95-7,26)	4,56 (1,82-6,94)	0,49 (0,1-2,47)
Abatecept	2	1.138	3,00 (2,34-3,85)	3,28 (2,44-4,41)	3,72 (2,02-6,84)	1,13 (0,27-4,68)
Anakinra	2	654	2,18 (1,53-3,09)	2,95 (1,37-6,36)	3,57 (1,35-9,38)	1,21 (0,68-2,17)

Tabla 5. Resultados de comparaciones mixtas de tratamientos, en pacientes previamente tratados con MTX.				
Resultados del metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos				
Medicamento	ACR20 OR (IC 95%)	ACR50 OR (IC 95%)	ACR70 OR (IC 95%)	Retirada por EA OR (IC 95%)
Comparaciones con ianakinra como grupo de referencia				
Etanercept	1,32 (0,47-4,72)	1,28 (0,43-4,9)	0,83 (0,12-6,24)	0,61 (0,07-5,99)
Golimumab	1,76 (0,45-6,83)	1,24 (0,27-4,11)	0,96 (0,08-6,84)	0,33 (0,01-5,8)
Comparaciones con infliximab como grupo de referencia				
Etanercept	1,14 (0,39-3,92)	1,49 (0,55-6)	1,06 (0,24-8,72)	0,47 (0,04-4,54)
Golimumab	1,5 (0,37-5,69)	1,46 (0,36-5,65)	1,25 (0,16-9)	0,25 (0,01-4,41)
Anakinra	0,86 (0,27-2,56)	1,17 (0,38-4,15)	1,31 (0,24-11,27)	0,76 (0,07-6,4)
Comparaciones con etanercept como grupo de referencia				
Golimumab	1,33 (0,29-4,75)	0,98 (0,19-3,22)	1,17 (0,1-9,49)	0,54 (0,02-9,77)
Comparaciones con adalimumab como grupo de referencia				
Infliximab	0,53 (0,19-1,48)	0,37 (0,13-1,07)	0,67 (0,15-3,37)	1,43 (0,21-20,31)
Etanercept	0,6 (0,22-1,89)	0,55 (0,22-2,06)	0,71 (0,2-5,41)	0,65 (0,1-8,28)
Golimumab	0,8 (0,21-2,79)	0,54 (0,14-1,95)	0,84 (0,13-5,66)	0,37 (0,02-7,92)
Abatacept	0,61 (0,24-1,45)	0,48 (0,18-1,17)	0,71 (0,21-3,01)	1,12 (0,21-1,51)
Anakinra	0,46 (0,16-1,24)	0,43 (0,15-1,4)	0,87 (0,19-7,15)	1,06 (0,18-11,24)
Comparaciones con abatacept como grupo de referencia				
Infliximab	0,86 (0,33-2,46)	0,78 (0,29-2,2)	0,94 (0,2-4,13)	1,27 (0,16-12,04)
Etanercept	0,97 (0,39-3,18)	1,15 (0,5-4,28)	1,00 (0,27-6,6)	0,59 (0,07-4,93)
Golimumab	1,3 (0,37-4,66)	1,13 (0,32-4,01)	1,18 (0,16-6,95)	0,32 (0,01-5,06)
Anakinra	0,74 (0,27-2,07)	0,91 (0,34-2,91)	1,22 (0,26-8,74)	0,97 (0,12-6,67)

Tabla 6. Resultados de comparaciones directas del tratamiento con certolizumab frente a placebo en pacientes en pacientes previamente tratados con MTX.

Medicamento	ECAs (n)	Pacientes incluidos en metanálisis (n)	Variables	
			ACR20 OR (IC 95%) (I2)	ACR50 OR (IC 95%) (I2) ACR70 OR (IC 95%) (I2)
Certolizumab	2	965	10,22 (7,03-14,86) (I ² =25%)	8,40 (5,12-13,80) (I ² =34%) ACR70 OR (IC 95%) (I2) 10,05 (4,60-21,94) (I ² =0%)

- Se han incluido los grupos de tratamiento de certolizumab correspondientes a la dosis de 200 mg vs. placebo
- En todos los casos se indican los resultados del modelo de efectos fijos.
- Los datos fueron calculados por los investigadores de la AETSA utilizando el software Epidat 3.1 17), a partir de los datos de los ECAs RAPID1 y RAPID2, de la CADTH.
- I² se determinó utilizando la siguiente fórmula: $I^2 = (Q - k + 1) / (Q - 1)$, siendo Q un parámetro de heterogeneidad y k el número de estudios.

Tabla 7. Resultados de comparaciones directas del tratamiento con agentes biológicos frente a placebo, en pacientes MTX-naïve .

Resultados del metanálisis de comparaciones directas comparaciones directas con grupo control como grupo de referencia

Medicamento	ECAs (n)	pacientes incluidos en metanálisis (n)	Variables			
			ACR20 OR (IC 95%) (I2, si >50%)	ACR50 OR (IC 95%) (I2, si >50%)	ACR70 OR (IC 95%) (I2, si >50%)	Retirada por EA OR (IC 95%) (I2, si >50%)
Comparaciones con grupo control como grupo de referencia (Datos procedentes del modelo de efectos fijos, estimación directa)						
Infliximab	2	645	1,46 (1,06-2,00)	2,16 (0,92-5,06)	2,07 (1,00-4,29)	3,18 (1,53-6,62)
Etanercept	1	499	3,00 (1,93-4,67)	2,51(1,74-3,63)	2,37 (1,63-3,43)	0,78 (0,46-1,33)
Adalimumab	2	673	1,82 (1,33-2,50)	1,81 (1,33-2,45)	2,14 (1,53-2,94)	1,54 (0,90-2,64)
Golimumab*	1	319	1,65(1,33-2,57)	1,62 (1,02-2,68)	1,70 (0,97-2,97)	5,20 (0,6-44,99)
Abatacept*	1	509	na	1,84 (1,29-2,62)	1,98 (1,36-2,87)	0,71 (0,28-1,80)

*Ni golimumab, ni abatacept están indicados en pacientes adultos con AR, MTX-Naïve .

Tabla 8. Resultados de comparaciones mixtas de tratamientos, en pacientes MTX-naïve .				
Resultados del metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos				
Medicamento	ACR20 OR (IC 95%)	ACR50 OR (IC 95%)	ACR70 OR (IC 95%)	Retirada por EA OR (IC 95%)
Comparaciones con infliximab como grupo de referencia				
Etanercept	1,96 (0,19-13,39)	1,2 (0,08-8,69)	1,13 (0,08-8,44)	0,21 (0,01-2,97)
Golimumab	1,07 (0,11-7,4)	0,76 (0,05-5,64)	0,8 (0,06-6,08)	1,84 (0,05-114)
Comparaciones con etanercept como grupo de referencia				
Golimumab	0,55 (0,05-5,67)	0,64 (0,05-8,54)	0,71 (0,05-9,38)	9,31 (0,27-681,9)
Comparaciones con adalimumab como grupo de referencia				
Infliximab	0,83 (0,16-5,59)	1,19 (0,24-12,15)	1,01 (0,2-10,21)	2,62 (0,29-52,15)
Etanercept	1,61 (0,2-11,73)	1,42 (0,15-13,58)	1,14 (0,13-10,99)	0,53 (0,04-8,72)
Golimumab*	0,88 (0,11-6,62)	0,91 (0,1-8,93)	0,81 (0,09-8,11)	5,06 (0,21-313,6)
Abatacept*	na	1,04 (0,11-10,09)	0,95 (0,1-9,16)	0,48 (0,03-8,43)
Comparaciones con abatacept* como grupo de referencia				
Infliximab	na	1,13 (0,16-16,72)	1,06 (0,15-15,50)	5,46 (0,35-155,4)
Etanercept	na	1,36 (0,1-17,91)	1,2 (0,09-16,05)	1,11 (0,05-25,63)
Golimumab*	na	0,87 (0,07-11,5)	0,85 (0,06-11,53)	10,46 (0,28-825,4)

Tabla 9. Resultados de seguridad del metanálisis de estimaciones directas con grupo control como grupo de referencia.			
Medicamento	ECAs (n)	Pacientes incluidos en metanálisis (n)	EAGs OR (IC 95%)
Infliximab	3*	1.112	1,02 (0,71-1,45)
Etanercept	3	1.152	1,04 (0,74-1,46)
Adalimumab	4	1.165	1,03 (0,69-1,53)
Golimumab	3	848	0,96 (0,55-1,65)
Certolizumab	3	1.182	2,33 (1,36-3,97)
Abatacept	6*	3.326	0,92 (0,73-1,15)
Anakinra	2	1.900	1,04 (0,68-1,61)

* Uno de los ECAs se contabiliza dos veces al evaluar el tratamiento con infliximab y abatacept.

1.b.1. Revisión sistemática de la Cochrane (2)

El objetivo de la revisión sistemática de la Cochrane fue evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab, en pacientes adultos con AR.

La calidad de la revisión fue alta, ya que la pregunta principal de investigación estuvo bien formulada, la metodología de búsqueda de la literatura, extracción de datos y combinación de los mismos fue adecuada (Anexo III).

La búsqueda bibliográfica inicial abarcó hasta junio de 2.009. Se actualizó en octubre del mismo año.

La revisión incluyó ocho ECAs, realizados en un total de 3.334 pacientes (1.101 en el grupo control y 2.233 en el grupo de tocilizumab, de estos pacientes, 1.561 recibieron la dosis indicada en ficha técnica, 8mg/Kg cada 4 semanas). Del total de pacientes del grupo de intervención, 489 recibieron tocilizumab y MTX, 805 fueron tratados con tocilizumab y FAMEs y a 939 pacientes se les administró en monoterapia.

Uno de los ECAs de la revisión incluyó pacientes tras fracaso al tratamiento con anti-TNF. El resto de los estudios incluyeron pacientes que habían fracasado a MTX u otros FAMES. La dosis de MTX concomitante fue menor para los ECAs realizados en Japón (recomendación de 8 mg semanales), en comparación con los estudios realizados en Europa y América del Norte (15-20 mg semanales).

Descripción de la metodología del metanálisis de comparaciones directas de tratamientos de la revisión sistemática de la Cochrane

Se efectuaron metanálisis de efectos aleatorios. En caso de heterogeneidad, ésta se intentó explicar considerando las características de los pacientes y de los estudios, mediante análisis de subgrupos. Si la valoración indicaba un nivel elevado de heterogeneidad, el estudio se excluía del metanálisis global.

Estudios incluidos en la revisión sistemática de la Cochrane

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes:

- ECAs o estudios cuasi-randomizados, publicados a texto completo, realizados en pacientes adultos con AR, según los criterios del ACR.
- tratamiento en el grupo experimental con tocilizumab en monoterapia, asociado a FAMEs o a agentes biológicos.
- tratamiento en el grupo control con placebo, FAMEs o terapia biológica.

En la revisión se incluyeron los estudios que cumplían los criterios anteriores con independencia de la dosis de los medicamentos evaluados o de la duración del tratamiento.

- evaluación de las variables de eficacia: ACR50 (como principal variable de eficacia) y como variables secundarias, la respuesta ACR20, ACR70, cambios en el DAS (Disease Activity Score), proporción de pacientes que consiguen una mejoría de la enfermedad (definida por una respuesta EULAR adecuada), baja actividad y remisión de la enfermedad, calidad de vida determinada mediante el cuestionario SF-36 y progresión radiográfica.
- evaluación de las variables de seguridad: efectos adversos, EAG, interrupción del tratamiento debido a efectos adversos y mortalidad.

1.b.2. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática de la Cochrane

En la Tabla 10 se indican las principales características de los ECAs incluidos en la revisión.

Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron ECAs doble ciego, a excepción de uno, en el que no se especificó si los pacientes se cegaron. La aleatorización se describió adecuadamente en dos de los ocho ECAs. En otros dos, no se explicitó totalmente el método de aleatorización. En los cuatro restantes, el método no se describió. En relación al tipo de análisis, excepto en un ECA, en todos los estudios se realizó por ITT para la variable principal.

El tamaño muestral de los estudios osciló entre 45 y 1.216 pacientes.

Los pacientes incluidos presentaban enfermedad activa de más de seis meses de duración. La duración media de la AR estuvo entre siete y 13 años, a excepción de uno de los ECAs, en la que fue de 2,4 años y otro ECA, en el que la duración de la enfermedad estuvo comprendida entre 0,6 y 53 años. Los estudios incluyeron principalmente mujeres.

Los pacientes debían presentar respuesta inadecuada a MTX para ser incluidos en tres de los ECAs. En dos estudios, los pacientes debían haber fracasado al menos a un FAME o a un inmunosupresor. En otro ECA, los pacientes tenían que haber fracasado al menos a un FAME. En un ECA, los pacientes incluidos habían fracasado en el año previo a uno o más anti-TNF o eran intolerantes al tratamiento con agentes biológicos. En uno de los estudios evaluados no se especificó el tratamiento previo que debían haber recibido los pacientes.

En tres estudios tocilizumab se asoció a MTX y en uno a FAMEs. En cuatro ECAs, el grupo de intervención recibió tocilizumab en monoterapia.

En todos los ECAs se permitió el empleo de AINEs y/o corticoides orales (prednisona u otro equivalente a dosis ≤ 10 mg, excepto en un ECA que permitía la administración de prednisolona $\leq 7,5$ mg).

La duración de los ECAs osciló entre ocho y 52 semanas.

Tabla 10: Características de los ECAs incluidos en la revisión sistemática y metanálisis de la Cochrane (2).

Intervención	Control	Mujeres (%)	Edad (mediana)	Fracaso previo MTX	mediana FAMES previos	Fracaso previo a agente biológico	MTX (mg/semana) (mediana)	Duración AR (años)
Tocilizumab monoterapia o Tocilizumab + MTX	MTX + placebo	73	50,1	sí	na	no	d.n.d	9,2
Tocilizumab + MTX	Placebo + MTX	80	53,9	no	na	sí	15,7	12,6
Tocilizumab + FAMES	Placebo + FAMES	81	53,0	d.n.d., fracaso al menos a un FAME	na	no	14,7	9,8
Tocilizumab + MTX	Placebo + MTX	85	50,8	sí	na	no	14,5	7,5
Tocilizumab + placebo	MTX + placebo	90	52,6	sí	3,3 (1-8)	no	d.n.d	8,5
Tocilizumab	FAMES	79,6	52,9	d.n.d., fracaso al menos a un FAME	2,7 (1-7)	no	6,9	2,2
Tocilizumab	placebo	71	61,5	d.n.d., fracaso al menos a un FAME	3	no	na	13
Tocilizumab	placebo	83,6	56,0 (media)	d.n.d., fracaso al menos a un FAME	5,0 (1-11)	no	na	8,3 media

1.b.3. Resultados de eficacia y seguridad del tratamiento con tocilizumab en la AR

Únicamente se indican los resultados de tocilizumab 8mg/Kg (dosis indicada en ficha técnica), asociado a MTX o FAMEs vs. placebo + MTX o FAME. Uno de los cuatros estudios incluidos en este metanálisis (RADIATE) evaluó el tratamiento en pacientes que habían fracasado a anti-TNF.

De los cuatro ECAs del metanálisis incluido, en tres de ellos (OPTION, TOWARD y RADIATE) se permitió a los pacientes recibir tratamiento de rescate si la respuesta clínica era inadecuada tras 16 semanas de tratamiento. Estos pacientes fueron considerados no respondedores en los análisis a las 24 semanas de tratamiento.

La calidad de los estudios incluidos en este metanálisis, según GRADE fue elevada.

A continuación se detallan para cada una de las variables de eficacia y seguridad los resultados del metanálisis. Los resultados se muestran mediante los RR y los IC del 95%.

a. Respuesta ACR

Los resultados de la respuesta ACR se presentan en la Tabla 11.

Para la variable principal de eficacia, la probabilidad de alcanzar la respuesta ACR50, en los pacientes del grupo de intervención fue 3,79 veces mayor que en el grupo control.

Tabla 11. Resultados de eficacia del metanálisis de comparaciones directas de tocilizumab 8mg/kg + MTX/FAME vs. placebo + MTX/FAME.								
Medicamento	ECAs (n)	Pacientes incluidos en metanálisis (n)	Variables					
			ACR20 (IC 95%)	RR I2	ACR50 (IC 95%)	RR I2	ACR70 (IC 95%)	RR I2
Tocilizumab	4	2.063	2,53 (1,88-3,39) 75%		3,79 (2,39-6,00) 73%		5,94 (2,83-12,48) 67%	

En un ECA (CHARISMA), las respuestas ACR se evaluaron a las 16 semanas de tratamiento, mientras que en los tres ECAs restantes (OPTION, TOWARD y RADIATE), se evaluaron tras 24 semanas de tratamiento.

b. Progresión radiográfica

No se analizó la progresión radiográfica en ninguno de los estudios evaluados.

c. Variables de seguridad

En los metanálisis de las diferentes variables de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en los efectos adversos graves, retirada de pacientes de los estudios debida a efectos adversos, mortalidad, ni tasa de infecciones graves.

Los resultados del metanálisis de la variable interrupción del tratamiento debido a efectos adversos (RR y OR) se presentan en las Tablas 12 y 13.

De forma global, el perfil de seguridad de tocilizumab es aceptable, aunque la mayoría de los estudios considerados fueron diseñados para evaluar la eficacia y por tanto, no tenían potencia estadística suficiente para detectar diferencias entre tocilizumab y el grupo control, en las variables de seguridad.

Tabla 12. Resultados de seguridad (RR) del metanálisis de comparaciones directas de tocilizumab 8mg/kg + MTX/FAME vs. placebo + MTX/FAME.

Medicamento	ECAs (n)	pacientes incluidos en metanálisis (n)	Retirada de pacientes de los estudios debida a efectos adversos RR (IC 95%)
Tocilizumab	4	2.063	1,52 (0,98-2,35)

En un ECA las respuestas ACR se evaluaron a las 16 semanas, mientras que en los tres ECAs restantes, se evaluaron a las 24 semanas de tratamiento.

Se ha calculado el OR (IC 95%) de la retirada de pacientes de los estudios debida a efectos adversos para realizar la comparación con los OR de esta variable de los metanálisis del resto de agentes biológicos frente a un comparador común.

Tabla 13. Resultados de seguridad (OR) del metanálisis de comparaciones directas de tocilizumab 8mg/kg + MTX/FAME vs. placebo + MTX/FAME.

Medicamento	ECAs (n)	pacientes incluidos en metanálisis (n)	Retirada de pacientes de los estudios debida a efectos adversos OR (IC 95%) (I ²)
Tocilizumab	4	2.063	1,52 (0,96-2,42) (I ² =0%)

- Se indican los resultados del modelo de efectos fijos.
- Los datos fueron calculados por los investigadores de la AETSA utilizando el software Epidat 3.1 (17), a partir de los datos de los ECAs CHARISMA, OPTION, TOWARD y RADIATE, indicados en la revisión Cochrane.
- I² se determinó utilizando la siguiente fórmula $I^2 = (Q - k + 1) / Q \times 100$, siendo Q un parámetro de heterogeneidad y k el número de estudios.

1.c.1. Estudio de comparaciones mixtas de tratamiento de Bergman et al. (16)

El objetivo del estudio de Bergman *et al.* (16) fue comparar la eficacia de tocilizumab, a nivel de la respuesta ACR, frente infliximab, etanercept, adalimumab, abatacept y rituximab, en pacientes adultos con AR, con respuesta inadecuada a FAMEs. Para ello, se realizó una revisión sistemática, metanálisis de comparaciones frente a placebo y de comparaciones de los agentes biológicos entre sí.

La calidad del estudio fue media (Anexo III). El estudio fue financiado por Hoffmann-La Roche, laboratorio que comercializa tocilizumab.

La búsqueda bibliográfica para infliximab, etanercept, adalimumab, abatacept y rituximab abarcó desde el año 1.990 hasta el 2.008. Además, se incluyeron tres ECAs de tocilizumab (dos de ellos, estudios OPTION y LITHE, tras fracaso a MTX y otro, estudio TOWARD, tras fracaso a FAMEs). Inicialmente, los resultados de tocilizumab se extrajeron de informes no publicados, que se publicaron durante la elaboración del estudio de Bergman et al. Los autores actualizaron la búsqueda bibliográfica de los demás agentes biológicos hasta la fecha de publicación de los estudios de tocilizumab.

En la revisión sistemática se incluyeron 18 ECAs que evaluaron el tratamiento con los distintos agentes biológicos frente a placebo, en pacientes adultos con AR. Once ECAs evaluaron el tratamiento con anti-TNF (infliximab, etanercept y adalimumab), dos abatacept, dos rituximab y tres tocilizumab.

Los autores no incluyeron anakinra en la revisión sistemática alegando su escasa utilización en la práctica clínica habitual. Certolizumab y golimumab tampoco se incluyeron en el estudio de Bergman *et al.* debido a que, en el momento de realización de la búsqueda bibliográfica, no estaban autorizados por las agencias reguladoras.

En todos los casos, las comparaciones fueron efectuadas con los datos de las dosis indicadas en ficha técnica.

Debido a que en estudios previos se observó que tanto infliximab, como etanercept y adalimumab presentan una eficacia similar, en el metanálisis, los ECAs de estos tres medicamentos se incluyeron en una única categoría (medicamentos anti-TNF). Realizándose, por tanto, las comparaciones de distintos mecanismos de acción: antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), proteína de fusión moduladora de la activación de células T (abatacept), antagonista de CD20 (rituximab) y antagonista del receptor de la IL-6 (tocilizumab).

Descripción de la metodología de los metanálisis del estudio de Bergman et al. (16)

Se realizaron comparaciones mixtas de tratamiento, mediante metanálisis con técnicas de modelización jerárquica bayesiana, empleando el *software* Winbugs versión 1.4.

En los metanálisis, para la elección del modelo de efectos fijos o aleatorios, se determinó la desviación residual. Si ésta se reducía sustancialmente en el modelo aleatorio, este modelo se consideraba el más adecuado. Sin embargo, si la desviación residual era comparable en ambos modelos se utilizaba el modelo de efectos fijos. Basándose en esto, para la descripción de las respuestas ACR20 y ACR50 se emplearon los datos obtenidos del metanálisis de efectos aleatorios y para ACR70, los datos del metanálisis de efectos fijos (desviaciones no aportadas).

Se realizaron tres análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los datos obtenidos en el análisis base.

Estudios incluidos en el estudio de Bergman et al. (16)

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes:

- ECAs doble ciego, realizados en pacientes adultos con AR.
- tratamiento en el grupo experimental con los agentes biológicos infliximab, etanercept, adalimumab, abatacept, rituximab y tocilizumab, a las dosis autorizadas.
- evaluación de las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70. Los autores seleccionaron la respuesta ACR debido a que la mayoría de los ensayos clínicos pivotaes presentaron como variable principal la respuesta ACR20 y a que la respuesta DAS28 no estaba disponible en numerosos ensayos. No se evaluó la seguridad del tratamiento con agentes biológicos.
- estudios publicados en inglés, alemán, francés y holandés.

Se excluyeron cartas al director, abstracts y ECAs en los que los pacientes no hubieran fracasado a FAMEs.

1.c.2. Características de los estudios incluidos

De los 18 ECAS incluidos, un ECA de adalimumab, un subgrupo de otro ECA de adalimumab y un estudio de etanercept proporcionaron datos de pacientes *naïve* a FAMEs. Por tanto, se excluyeron de los análisis realizados, aunque fueron incluidos en uno de los análisis de sensibilidad.

En relación a la calidad de los estudios, sólo se especificó que todos los ECAs fueron doble ciego y aleatorizados. Las características basales en los distintos ECAs incluidos fueron similares en las variables sexo, edad, duración de la enfermedad, FAMEs previos y parámetros ACR.

No se especificó el tipo de análisis en los ECAs (ITT, ITTm o per protocolo), las pérdidas durante el seguimiento, ni si en los estudios se realizó una descripción adecuada de la aleatorización.

Los ensayos se realizaron en un total de 10.419 pacientes. Los diferentes estudios presentaron un seguimiento de 24 semanas, a excepción de dos ECAs que evaluaron el tratamiento con infliximab, en los que la respuesta ACR se determinó tras 22 y 30 semanas de tratamiento.

Los pacientes incluidos fueron mayoritariamente mujeres (80%), mayores de 50 años, con AR de más de 6 años de evolución y que previamente habían sido tratados con una media superior a dos FAMEs. Aproximadamente, el 50% de los pacientes recibieron corticoides de forma concomitante, frecuentemente asociados a AINEs.

En trece de los estudios se administraron FAMEs de forma concomitante. En once de los ECAs, el FAME utilizado fue MTX (utilizado en dos de los tres ECAs de tocilizumab). En los cinco ECAs restantes no se administraron FAMEs.

En los tres ECAs de tocilizumab incluidos en los metanálisis (OPTION, LITHE y TOWARD) se permitió a los pacientes recibir tratamiento de rescate si la respuesta clínica era inadecuada tras 16 semanas de tratamiento. Estos pacientes fueron considerados no respondedores en los análisis. En la Tabla 14 se indican las principales características de los ECAs incluidos en la revisión.

Tabla 14. Principales características de los ECAs incluidos en la revisión.

Intervención	Control	Tamaño muestral (n) ^{&}	Mujeres (%) [*]	Edad mediana (años) [*]	Tratamiento previo	mediana FAMEs previos [*]	Duración AR mediana (años) [*]
Tocilizumab + MTX	placebo + MTX	623	82	51	MTX	1,5	7,7
Tocilizumab + FAME	placebo + FAME	1.126	83	54	FAMEs	1,6	9,8
Tocilizumab + MTX	placebo + MTX	1.196	83	52	MTX	1,6	9,1
Adalimumab + MTX	placebo + MTX	271	78	57	FAMEs (incluyendo MTX)	3	11,7
Adalimumab + FAME	placebo + FAME	636	79	55	FAMEs	1,2	10,4
Adalimumab	placebo	544	78	53	FAMEs	3,7	11,1
Adalimumab + MTX	placebo + MTX	619	75	56	MTX	2,4	11,0
Infliximab + MTX	placebo + MTX	428	81	54	MTX	2,7	8,7
Infliximab + MTX	placebo + MTX	1.084	82	53	MTX	d.n.d.	8,1 (media)
Infliximab + MTX o abatacept + MTX	placebo + MTX	431	84	49	MTX	d.n.d.	7,9
Etanercept + MTX	placebo + MTX	89	82	51	MTX	2,8	13
Etanercept + MTX o Etanercept monoterapia	MTX	686	77	53	FAMEs (excluyendo MTX)	2,3	9,1
Etanercept + sulfasalazina o Etanercept monoterapia	sulfasalazina	254	80	52	sulfasalazina	d.n.d.	6,4
Etanercept	placebo	234	75	52	FAMEs	3,2	11,5
Abatacept + MTX	placebo + MTX	339	71	55	MTX	2,3	9,3
Abatacept + MTX	placebo + MTX	652	80	51	MTX	d.n.d.	8,5

Intervención	Control	Tamaño muestral (n) ^{&}	Mujeres (%) [*]	Edad mediana (años) [*]	Tratamiento previo	mediana FAMEs previos [*]	Duración AR mediana (años) [*]
Rituximab + MTX	placebo + MTX	465	80	51	FAME (incluyendo agentes biológicos)	2,3	10,1
Rituximab + MTX o Rituximab en monoterapia	MTX	652	76	54	MTX	2,5	10,7

[&] Se indica el tamaño muestral total, aunque el ECA tenga grupos de tratamiento con dosis distintas a las autorizadas en ficha técnica.
^{*} Se ha calculado la media entre los datos de los grupos de tratamiento con la dosis de ficha técnica y el grupo control.

1.c.3. Resultados de eficacia del tratamiento con agentes biológicos en la AR

A continuación se detallan los resultados de los metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos con los modelos de efectos fijos y aleatorios. En ambos casos, los resultados se muestran mediante las RR y los IC del 95%.

Respuesta ACR

En el metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos con el modelo de efectos aleatorios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre infliximab, etanercept, adalimumab, abatacept y tocilizumab para la respuesta ACR20, ni ACR50.

En la respuesta ACR70, con los datos del metanálisis de efectos fijos, tocilizumab se consideró superior a anti-TNF y abatacept. Sin embargo, mediante el modelo de efectos aleatorios no se observaron diferencias entre los medicamentos comparados.

En la Tabla 15 se indican los resultados de los metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos.

Modelo de efectos aleatorios			
Medicamento	VARIABLES		
	ACR20 RR (IC 95%)	ACR50 RR (IC 95%)	ACR70 RR (IC 95%)
Comparaciones con tocilizumab como grupo de referencia			
anti-TNF	1,1 (0,8-1,3)	1,1 (0,7-1,6)	1,7 (1,0-2,8)
abatacept	1,1 (0,8-1,6)	1,3 (0,8-2,3)	1,9 (1,0-3,6)
Comparaciones con abatacept como grupo de referencia			
anti-TNF	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,5-1,3)	0,9 (0,5-1,5)
Modelo de efectos fijos			
Comparaciones con tocilizumab como grupo de referencia			
anti-TNF	1,1 (1,0-1,2)	1,3 (1,1-1,5)	1,8 (1,2-2,6)
abatacept	1,1 (1,0-1,2)	1,3 (1,0-1,6)	2,0 (1,3-3,1)
Comparaciones con abatacept como grupo de referencia			
anti-TNF	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,8-1,2)	0,9 (0,6-1,2)

Los autores además realizaron análisis de sensibilidad en tres escenarios, que incluían o excluían datos de estudios considerados en el análisis base. Se indicó que los resultados de estos escenarios alternativos eran consistentes con los hallazgos iniciales (datos no aportados en dos de los escenarios).

- En el primero de ellos se incluyeron tres ECAS excluidos en el análisis original ya que incluían pacientes que no habían sido tratados previamente con FAMEs.

- En el segundo, se excluyó un ECA que presentaba una tasa de respuesta elevada para el grupo control en comparación con el resto de los ECAS.
- En el tercer análisis de sensibilidad, se excluyó un ECA en el que los pacientes habían sido tratados previamente con sulfasalazina.

Los resultados de estos tres análisis fueron consistentes con el análisis base, indicando que éste era robusto.

2. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs

Para actualizar la revisión sistemática de la CADTH se realizaron búsquedas bibliográficas de ECAs que abarcaron desde el 1 de enero hasta el 3 de noviembre de 2010 para los medicamentos anti-TNF y hasta la tercera semana de noviembre de 2010 para anakinra y abatacept.

2.a.1. Búsqueda bibliográfica de ECAs de anti-TNF

En la búsqueda de ECAs que evaluaron medicamentos anti-TNF, se localizaron 46 documentos en las diferentes bases de datos (9 en MEDLINE y en 37 EMBASE). En la Figura 2 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los ECAs. De los documentos revisados, un artículo cumplió los criterios de inclusión.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

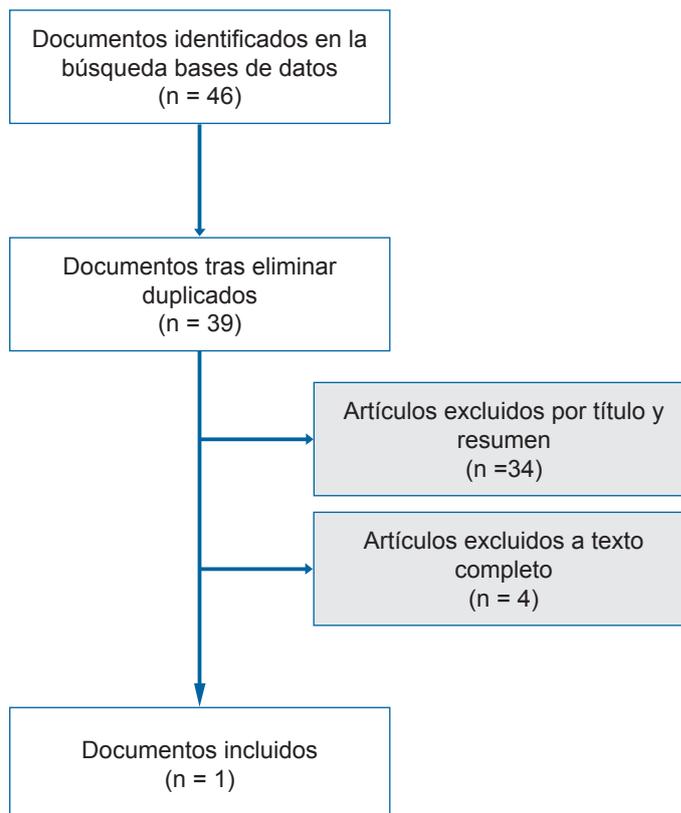


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de ECAs que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento con anti-TNF en la AR.

2.a.2. Búsqueda bibliográfica de ECAs de anakinra

En la búsqueda de ECAs que evaluaron anakinra, se localizaron once documentos en las diferentes bases de datos (uno en MEDLINE y diez en EMBASE). En la Figura 3 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los ECAs. De los documentos revisados, ningún artículo cumplió los criterios de inclusión.

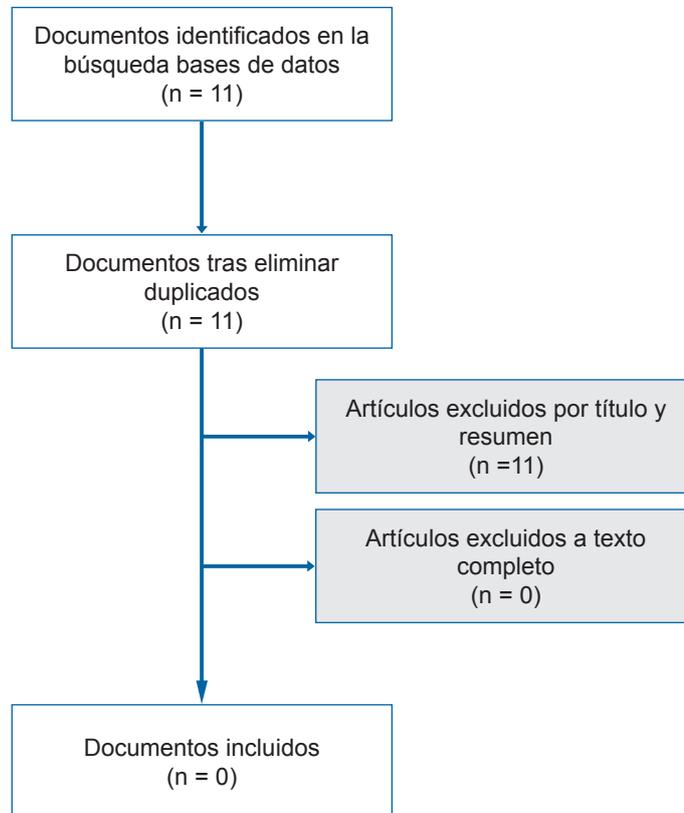


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de ECAs que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento con anakinra.

2.a.3. Búsqueda bibliográfica de ECAs de abatacept

En la búsqueda de ECAs que evaluaron abatacept, se localizaron 26 documentos en las diferentes bases de datos [3 en MEDLINE y 23 en EMBASE]. En la Figura 4 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los ECAs. De los documentos revisados, ningún artículo cumplió los criterios de inclusión.

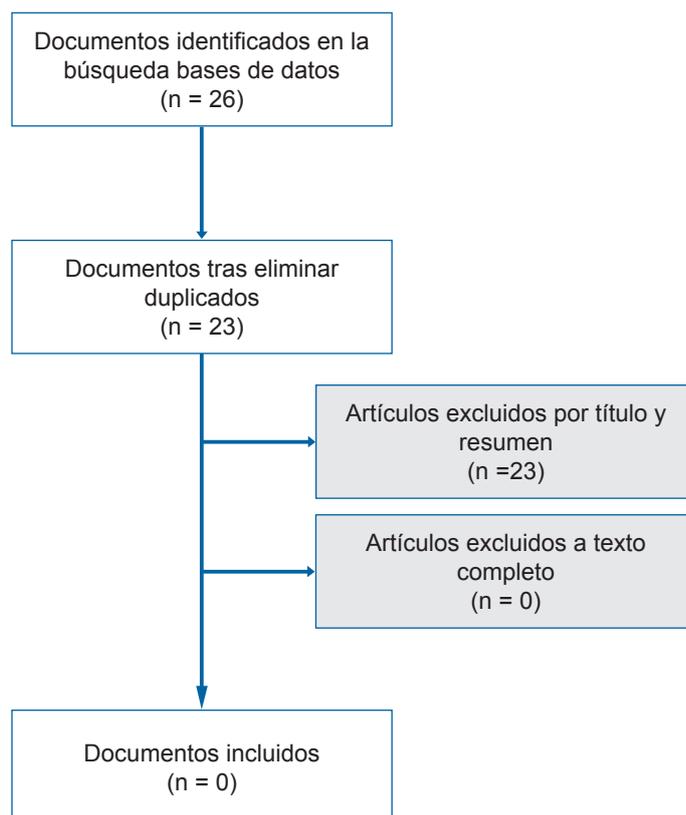


Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de ECAs que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento con abatacept.

2.a.4. Búsqueda bibliográfica de ECAs de tocilizumab

Para actualizar la revisión sistemática de tocilizumab de la Cochrane se realizó una búsqueda bibliográfica de ECAs que abarcó desde el octubre de 2009 hasta la tercera semana de noviembre de 2010.

En la búsqueda de ECAs que evaluaron tocilizumab, se localizaron 97 documentos en las diferentes bases de datos [24 en MEDLINE y 73 en EMBASE]. Manualmente se eliminan los documentos anteriores a octubre de 2009 (62 referencias). En la Figura 5 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los ECAs. De los documentos revisados, ningún artículo cumplió los criterios de inclusión.

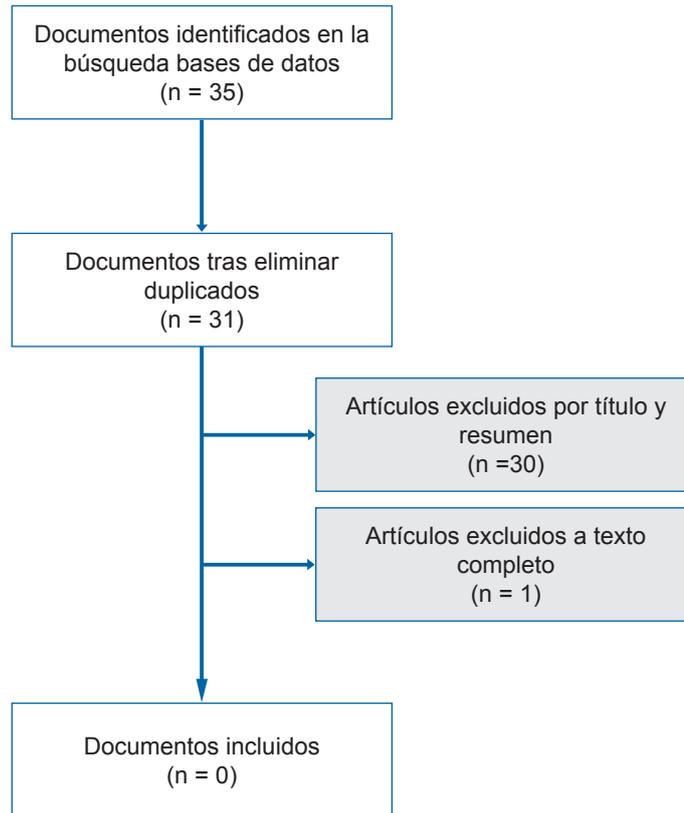


Figura 5. Diagrama de flujo del proceso de selección de ECA que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento con tocilizumab.

2.b.1. ECA de etanercept, Emery et al. (18)

Se localizó un estudio (18) realizado en pacientes adultos con AR activa, MTX-*naïve*, con resultados tras el segundo año de tratamiento. Los datos correspondientes al primer año de tratamiento con anti-TNF fueron incluidos en la revisión sistemática realizada por la CADTH.

Inicialmente, los pacientes fueron aleatorizados a etanercept + MTX o placebo + MTX. En el segundo año, los pacientes inicialmente aleatorizados a etanercept + MTX pudieron continuar con el tratamiento o recibir MTX en monoterapia y los pacientes que recibían placebo + MTX pudieron continuar con el tratamiento o añadir etanercept. Sólo se han considerado los 2 grupos de tratamiento que mantuvieron el tratamiento inicial en la segunda parte del estudio. En la Tabla 16 se indican las principales características del ECA.

La calidad del ECA fue media (Anexo III). En relación al tipo de análisis, se presentaron los resultados de eficacia según la población ITTm. El número total de pacientes que finalizaron el primer año del estudio y continuaron el segundo año fue de 411.

Las principales variables de eficacia evaluadas fueron la tasa de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en la semana 104.

Tabla 16. Características del ECA de Emery et al. (18)					
Autor y año	Calidad	N	Na	Análisis	Aleat
Emery et al. 2010	media	411	398	ITTm	1:1:1:1
Calidad según CASPe, detallado en el Anexo III. N = Tamaño muestral (nº de pacientes aleatorizados). Na = Tamaño muestral utilizado en el análisis de la variable principal de eficacia.					

2.b.2. Resultados del ECA de etanercept, Emery et al. (18)

En la Tabla 17 se presentan los resultados más relevantes de eficacia en la semana 104 (18). Además, se indican los resultados de eficacia en la semana 52, publicados anteriormente (datos incluidos en la revisión sistemática de la CADTH)(19).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos etanercept + MTX y placebo + MTX en las variables de eficacia respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en la semana 104. Igualmente, se observó que los resultados obtenidos en la semana 52 se mantuvieron al continuar el tratamiento en ambos grupos.

En relación al perfil de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los grupos de tratamiento en la incidencia de EAGs.

Tabla 17. Resultados de eficacia en la semana 52 (19) y 104 (18).				
Variables	Tratamiento (tamaño muestral)			
	etanercept + MTX	placebo + MTX	etanercept + MTX	placebo + MTX
	52 semanas		104 semanas	
ACR20 (% pacientes)	86	67	86	61
ACR50 (% pacientes)	71	49	70	46
ACR70 (% pacientes)	48	28	57	32

| Conclusiones |

En pacientes adultos con AR, previamente tratados con MTX y *naïve* a terapia biológica, en ausencia de comorbilidades, no existen diferencias entre infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, anakinra y tocilizumab en la eficacia en términos de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, ni en la interrupción del tratamiento debida a efectos adversos.

En pacientes adultos con AR, previamente no tratados con MTX y *naïve* a terapia biológica, en ausencia de comorbilidades, no existen diferencias entre infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y abatacept en la eficacia en términos de respuesta ACR20, ACR50, ACR70, ni en la interrupción del tratamiento debida a efectos adversos (certolizumab, anakinra y tocilizumab no están indicados en pacientes adultos con AR, *naïve* a MTX y terapia biológica, ni se ha localizado evidencia).

|Anexos |

Anexo I. Estrategias de búsqueda

1. Estrategias de búsqueda de revisiones sistemáticas de tocilizumab

MEDLINE

- 1 exp *Arthritis, Rheumatoid/dt, th [Drug Therapy, Therapy]
- 2 rheumatoid arthritis.m_titl.
- 3 tocilizumab.ti.
- 4 ("interleukin 6 receptor" or "IL-6").m_titl.
- 5 exp *Receptors, Interleukin-6/ai [Antagonists & Inhibitors]
- 6 1 or 2
- 7 3 or 4 or 5
- 8 6 and 7
- 9 limit 8 to (clinical trial, all or clinical trial or controlled clinical trial or randomized controlled trial)
- 10 from 9 keep 1-24
- 11 limit 8 to (meta analysis or "review")

EMBASE

- #1 rheumatoid:ti AND arthritis:ti
- #2 tocilizumab:ti
- #3 interleukin:ti AND 6:ti AND receptor*:ti OR 'il-6':ti
- #4 'rheumatoid arthritis'/exp
- #5 'interleukin 6 receptor'/exp OR 'tocilizumab'/exp
- #6 #1 OR #4
- #7 #2 OR #3 OR #5
- #8 #6 AND #7
- #9 #8 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2011]/py

2. Estrategias de búsqueda de ECAs de anti-TNF

MEDLINE

- 1 anti-tnf.m_titl.
- 2 tnf-alpha inhibitor?.m_titl.
- 3 (infliximab or remicade or etanercept or enbrel or adalimumab or humira or

certolizumab or cimzia or golimumab or simponi).m_titl.

4 1 or 2 or 3

5 *Tumor Necrosis Factor-alpha/ae, ai, im, tu [Adverse Effects, Antagonists & Inhibitors, Immunology, Therapeutic Use]

6 4 or 5

7 exp *Arthritis, Rheumatoid/dt, th [Drug Therapy, Therapy]

8 rheumatoid arthritis.m_titl.

9 7 or 8

10 6 and 9

11 limit 10 to yr="2010 -Current"

12 limit 11 to randomized control trial

EMBASE

#1 'anti tnf':ti OR 'tnf alpha':ti AND inhibitor?:ti OR infliximab:ti OR remicade:ti OR etanercept:ti OR enbrel:ti OR adalimumab:ti OR humira:ti OR certolizumab:ti OR cimzia:ti OR golimumab:ti OR simponi:ti

#2 tumor necrosis factor'/mj

#3 #1 OR #2

#4 'rheumatoid arthritis'/mj/dm_dt,dm_th

#5 'rheumatoid arthritis':ti

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR random*:ti OR blind:ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))

#9 #7 AND #8 AND [embase]/lim AND [2010-2011]/py

3. Estrategias de búsqueda de ECAs de anakinra

MEDLINE

1 exp *Arthritis, Rheumatoid/dt, th [Drug Therapy, Therapy]

2 rheumatoid arthritis.m_titl.

3 anakinra.m_titl.

4 ("Interleukin 1 Receptor" or IL-1).m_titl.

5 *Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ad, ae, ai, ct, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Antagonists & Inhibitors, Contraindications, Therapeutic Use]

6 1 or 2

7 3 or 4 or 5

8 6 and 7

9 limit 8 to (clinical trial, all or clinical trial or controlled clinical trial or randomized controlled trial)

10 limit 9 to yr="2010 -Current"

EMBASE

#1 rheumatoid:ti AND arthritis:ti

#2 'rheumatoid arthritis'/exp

#3 anakinra:ti

#4 'recombinant interleukin 1 receptor blocking agent'/exp

#5 'interleukin 1 receptor':ti OR 'il-1':ti

#6 #1 OR #2

#7 #3 OR #4 OR #5

#8 #6 AND #7

#9 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR trial:de,it,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))

#10 #8 AND #9

#11 #10 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2011]/py

4. Estrategias de búsqueda de ECAs de abatacept

MEDLINE

1 exp *Arthritis, Rheumatoid/dt, th [Drug Therapy, Therapy]

2 rheumatoid arthritis.m_titl.

3 abatacept.m_titl.

4 cd?28.m_titl.

5 exp *Immunoconjugates/ad, ae, ct, ec, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Contraindications, Economics, Therapeutic Use, Toxicity]

6 1 or 2

7 3 or 4 or 5

8 6 and 7

9 limit 8 to (clinical trial, all or clinical trial or controlled clinical trial or randomized controlled trial)

10 limit 9 to yr="2010 -Current"

EMBASE

#1 rheumatoid:ti AND arthritis:ti

#2 abatacept:ti

#3 cd*28:ti

#4 'rheumatoid arthritis'/exp

#5 'abatacept'/exp

#6 #2 OR #3

#7 #5 OR #6

#8 #1 OR #4

#9 #7 AND #8

#10 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR trial:de,it,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))

#11 #9 AND #10

#12 #11 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2011]/py

#13 #11 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2010-2011]/py AND ('article'/it OR 'article in press'/it)

5. Estrategias de búsqueda de ECAs de tocilizumab

MEDLINE

1 exp *Arthritis, Rheumatoid/dt, th [Drug Therapy, Therapy]

2 rheumatoid arthritis.m_titl.

3 tocilizumab.ti.

4 ("interleukin 6 receptor" or "IL-6").m_titl.

5 exp *Receptors, Interleukin-6/ai [Antagonists & Inhibitors]

6 1 or 2

7 3 or 4 or 5

8 6 and 7

9 limit 8 to (clinical trial, all or clinical trial or controlled clinical trial or randomized controlled trial)

10 limit 9 to yr="2010 -Current"

EMBASE

#1 rheumatoid:ti AND arthritis:ti

#2 tocilizumab:ti

#3 interleukin:ti AND 6:ti AND receptor*:ti OR 'il-6':ti

- #4 'rheumatoid arthritis'/exp
- #5 'interleukin 6 receptor'/exp OR 'tocilizumab'/exp
- #6 #1 OR #4
- #7 #2 OR #3 OR #5
- #8 #6 AND #7
- #9 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR trial:de,it,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))
- #10 #8 AND #9
- #11 #10 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim
- #12 #10 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it)

Anexo II. Motivos de exclusión de los estudios

Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tocilizumab	
Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE
No relacionado con el tema	11
Otros objetivos	5
Otros diseños	20
TOTAL	36

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo de la búsqueda revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tocilizumab	
Estudios	Motivos de exclusión
An M. et al. (20)	Revisión sistemática y metanálisis del tratamiento con tocilizumab más FAME. La búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos consultadas abarcó hasta agosto de 2.009. Se excluye al existir una revisión sistemática (revisión Cochrane) más actualizada.
Plushner et al. (21)	Revisión del tratamiento con tocilizumab más FAME. La búsqueda bibliográfica abarcó hasta junio de 2.008. Se excluye al existir una revisión sistemática (revisión Cochrane) más actualizada y de mayor calidad (en la metodología no se especificó el proceso de selección de los estudios, criterios de elegibilidad y extracción de datos; tampoco se describió la calidad de los estudios incluidos).
Storage et al. (22)	Revisión sistemática del tratamiento con tocilizumab en monoterapia o asociado a un FAME. La búsqueda bibliográfica se limitó a artículos publicados en inglés en Pubmed desde el año 2.002 hasta julio de 2.009. Se excluye al existir una revisión sistemática (revisión Cochrane) más actualizada.

Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de ECAs de anti-TNF	
Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE
Otros diseños	24
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	9
Comparador (FAME distinto a MTX)	1
TOTAL	34

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo de la búsqueda de ECAs de anti-TNF	
Estudios	Motivos de exclusión
Keystone et al. (23)	Estudio de extensión de 52 semanas del ECA GO-FORWARD, incluido en el informe de la CADTH (con los resultados hasta la semana 24). Los pacientes aleatorizados a placebo recibieron golimumab a partir de la semana 24. Por tanto, en el estudio de extensión se compararon dos dosis del anti-TNF (50 mg/mensuales y 100mg/mensuales) y no existe comparación vs. MTX + placebo.
Kremer et al.(24)	Golimumab se administró durante las primeras 48 semanas del ECA a dosis, frecuencia y vía distintas a las indicadas en la ficha técnica (según peso, cada 12 semanas y vía intravenosa).
Lisbona et al. (25)	Los 31 pacientes incluidos en el ECA habían recibido tratamiento previo con FAMEs, que mantuvieron al inicio del estudio. No se especificó el FAME que recibían, la dosis, ni si habían recibido tratamiento previo con MTX.
Bejarano et al. (26)	La primera parte del estudio fue un ECA, de un año de duración. Se comparó en 20 pacientes el tratamiento con infliximab + MTX vs. placebo + MTX. Posteriormente, los pacientes recibieron MTX en monoterapia, durante una media de seguimiento de 8 años. Sólo se indicaron los datos tras 8 años de seguimiento.

Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de ECAs de anakinra	
Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE
No relacionado con el tema	3
No relacionado con la indicación evaluada en la revisión sistemática	2
Otros objetivos	2
Otros diseños	2
Comparador	1
Publicación múltiple	1
TOTAL	11

Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de ECAs de abatacept	
Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE
No relacionado con el tema	4
No relacionado con la indicación evaluada en la revisión sistemática	7
Otros objetivos	8
Otros diseños	4
TOTAL	23

Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de ECAs de tocilizumab	
Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE
No relacionado con el tema	10
Otros objetivos	5
Otros diseños	15
TOTAL	30

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo de la búsqueda de ECAs de tocilizumab	
Estudios	Motivos de exclusión
Jones et al. AMBITION (27)	Tocilizumab se administró en monoterapia en este ECA. Además, el 67% de los pacientes fue naïve a MTX y aproximadamente, el 8% había recibido tratamiento con anti-TNF.

Anexo III: Calidad de los estudios

Evaluación de la calidad del informe de evaluación de la CADTH (4)

Revisión clínica y económica de los agentes biológicos modificadores de la respuesta en adultos con AR (CADTH/2010) (4)		
Sección 1: VALIDEZ INTERNA		
En una revisión sistemática adecuadamente realizada		Los criterios se cumplen: <ul style="list-style-type: none"> • Adecuadamente • Parcialmente • No se cumple adecuadamente • No indicado • No aplicable
11.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)	El objetivo del informe fue evaluar la eficacia clínica relativa y la seguridad de las terapias biológicas en el tratamiento de pacientes adultos con AR. <ul style="list-style-type: none"> • Población: pacientes adultos con AR. • Intervención: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, anakinra, abatacept y rituximab, a las dosis autorizadas por la agencia reguladora canadiense. • Comparador: placebo, FAMEs, agentes biológicos (administrados en monoterapia o en combinación, excepto combinación de terapia biológica). • Resultados: Eficacia: ACR20, ACR50, ACR70, HAQ-DI y progresión radiográfica Seguridad: Mortalidad, EAG, retiradas por EAs y por cualquier causa. • Diseño: ECAs publicados, doble ciego, con grupos paralelos. <p>Se cumple adecuadamente</p>
11.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	<ul style="list-style-type: none"> • Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: EMBASE, MEDLINE, BIOSIS y The Cochrane Central Register of Controlled Trials. • Se realizaron búsquedas adicionales en las páginas web de agencias reguladoras, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y registros clínicos de ensayos. • Período de inclusión: hasta diciembre de 2.009 • Criterios de inclusión: Descritos en el apartado 1.1. • Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> - Estudios no publicados en inglés. - Estudios con una duración inferior a 6 meses. - Estudios en los que se combine el tratamiento biológico. • Descripción del método de evaluación de la calidad de los estudios individuales seleccionados: Se valoró la asignación aleatoria de los pacientes y la ocultación de la aleatorización, así como si ambas se detallan en la metodología del ECA. Además, se evaluaron las pérdidas de pacientes durante el estudio, el tipo de análisis (ITT, ITTm) y la homogeneidad de las características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento. • Proceso de selección de estudios: Se indicaron los estudios incluidos y excluidos en un diagrama de flujo QUOROM. <p>Se cumple adecuadamente</p>
11.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	<ul style="list-style-type: none"> • La búsqueda se realizó en un elevado número de bases de datos (ver apartado 1.2) • Se indicó que la búsqueda electrónica fue realizada por un especialista en documentación utilizando una estrategia de búsqueda por pares. Sin embargo, no se aportan las estrategias de búsqueda en las bases de datos consultadas. • Se indicó que se realizó una búsqueda en registros de ensayos clínicos. <p>Se cumple parcialmente</p>
11.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor	<ul style="list-style-type: none"> • La calidad metodológica de los ECAs se evaluó utilizando criterios similares a los utilizados en la escala de evaluación del CASPe. • La valoración crítica de los ECAs individuales se incorporó en los anexos del informe de evaluación. • No se especificó que la evaluación de la calidad se realizara por pares. • No se indicó si los estudios fueron enmascarados y anonimizados antes de la lectura crítica por una persona independiente. <p>Se cumple parcialmente</p>
11.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)	En general, la heterogeneidad fue valorada mediante la realización de metaregresión y análisis de subgrupos en los casos pertinentes. Para reducir el impacto de la heterogeneidad clínica se consideraron 3 poblaciones en la realización del metanálisis: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que habían recibido tratamiento previo con MTX y que recibieron en el ECA MTX concomitante a dosis superiores a 15mg semanales (n= 13). • Pacientes MTX-naïve (n=7) • Pacientes que habían recibido tratamiento previo con un anti-TNF (n=3) <p>Debido a la ausencia de ECAs que comparen de forma directa la eficacia de los anti-TNF, se utilizaron métodos estadísticos de comparaciones mixtas de tratamientos, empleando modelos bayesianos.</p>

Revisión clínica y económica de los agentes biológicos modificadores de la respuesta en adultos con AR (CADTH/2010) (4)		
Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	<p>Sesgo de Publicación: No se incluyeron datos no publicados.</p> <p>Sesgo de Localización:</p> <ol style="list-style-type: none"> Sesgo de base de datos: Utilización de bases de datos electrónicas (++) Sesgo de citación: búsqueda de citas referenciadas en los artículos seleccionados y en artículos de revisión sobre el tema estudiado no incluidos en la revisión (-). <p>No se indica que se realizaran búsquedas manuales</p> <ol style="list-style-type: none"> Sesgo de publicación múltiple: (++) <p>Sesgo de inclusión: (++)</p>
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	ECAs doble ciego
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	No se observaron de diferencias estadísticamente significativas entre los distintos agentes biológicos, en las variables de eficacia analizadas en los estudios.

Evaluación de la calidad de la revisión sistemática de la Cochrane (2)

Singh et al. Tocilizumab para la AR (The Cochrane Collaboration/2010)		
Sección 1: VALIDEZ INTERNA		
En una revisión sistemática adecuadamente realizada		<p>Los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adecuadamente • Parcialmente • No se cumple adecuadamente • No indicado • No aplicable
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)	<p>El objetivo de la revisión Cochrane fue evaluar la eficacia y la seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes adultos con AR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Población: pacientes adultos con AR, según criterios ACR. • Intervención: tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMEs o medicamentos biológicos. • Comparador: placebo, FAMEs o agentes biológicos. • Resultados: <p>Eficacia: ACR50, ACR20, ACR70, DAS28, respuesta EULAR progresión radiográfica y calidad de vida (HAQ, FACIT y SF-36) Seguridad: Mortalidad, EAG, retiradas por EAs y por cualquier causa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECAs aleatorizados o cuasi-aleatorios. <p>Se cumple adecuadamente</p>
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	<p>Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: EMBASE, MEDLINE, CINAHL y The Cochrane Central Register of Controlled Trials, SCI. Asimismo, se buscó en las páginas web de la FDA y EMA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Período de inclusión: hasta octubre de 2.009. • Criterios de inclusión: Descritos en el apartado 1.1. • Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> - Otro diseños: abstracts, revisiones - Evaluación en los estudios de variables de escaso interés clínico. • Descripción del método de evaluación de la calidad de los estudios individuales seleccionados: <p>Se empleó la metodología GRADE para valorar la calidad de los ECAs. Se valoró la asignación aleatoria de los pacientes, así como su descripción en la metodología del ECA. Además, se evaluaron las pérdidas de pacientes durante el estudio, el tipo de análisis (ITT o ITTm) y la homogeneidad de las características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se indicaron mediante un diagrama de flujo el proceso de selección de estudios. Los datos se extrajeron por dos investigadores, las discrepancias se resolvieron por consenso y, en ausencia de consenso, se recurrió a un tercer investigador. <p>Se cumple adecuadamente</p>
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	<ul style="list-style-type: none"> • La búsqueda se realizó en un elevado número de bases de datos (ver apartado 1.2) • Se aportaron las estrategias de búsqueda en las bases de datos consultadas. • Se indicó que se realizó una búsqueda en registros de ensayos clínicos. <p>Se cumple adecuadamente</p>
1.4.	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor	<ul style="list-style-type: none"> • La calidad metodológica de los ECAs se evaluó utilizando criterios similares a los utilizados en la escala de evaluación del CASPe. • La valoración crítica de los ECAs individuales se incorporó en los anexos de la revisión. • Se especificaron los ECAs excluidos y los motivos de exclusión. • No se indicó si los estudios fueron enmascarados y anonimizados antes de la lectura crítica por una persona independiente. <p>Se cumple adecuadamente</p>
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)	<p>En general, la heterogeneidad se valoró mediante el cálculo de I². Se empleó el metanálisis de efectos aleatorios.</p> <p>En casos de heterogeneidad (y si existía suficiente información disponible), ésta se intentó explicar mediante análisis de subgrupos [administración concomitante de MTX vs. no MTX; duración de la enfermedad (enfermedad temprana vs. establecida vs. tardía), administración de tocilizumab tras fracaso a MTX vs. tras fracaso a un agente biológico, agente biológico en monoterapia vs. combinación de agentes biológicos, tratamiento en pacientes <i>naïve</i> a FAMEs vs. no <i>naïve</i> y duración del tratamiento (6 meses vs. 6-12 meses vs. tratamiento superior a un año)]. Si se detectaba algún estudio con elevada heterogeneidad se excluía del metanálisis.</p> <p>En los casos posibles, se realizó un análisis de sensibilidad, para evaluar los sesgos en los ECAs, debidos a una aleatorización no adecuada.</p>

Singh et al. Tocilizumab para la AR (The Cochrane Collaboration/2010)		
Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala:++, +, ó -	Se indicó que dos investigadores (y un tercero en caso de discrepancia) analizaron los estudios incluidos empleando las recomendaciones de la Cochrane Collaboration para localizar sesgos. Sesgo de Publicación: No se incluyeron datos no publicados. Sesgo de Localización: 1. Sesgo de base de datos: Utilización de bases de datos electrónicas (++) 2. Sesgo de citación: búsqueda de citas referenciadas en los artículos seleccionados y en artículos de revisión sobre el tema estudiado no incluidos en la revisión (-). No se indicó que se realizaran búsquedas manuales. 3. Sesgo de publicación múltiple: (++) Sesgo de inclusión: (++)
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	ECAs
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	Tocilizumab presenta una eficacia comparable al resto de terapias biológicas aprobadas para el tratamiento de la AR. Es una opción para aquellos pacientes que han fracasado a FAMEs, incluyendo MTX. En relación a la seguridad, algunos efectos adversos como las infecciones y los cambios en los niveles de colesterol han de ser evaluados en estudios con potencia estadística suficiente para definir los riesgos.

Evaluación de la calidad del estudio de Bergman et al. (16)

Comparación indirecta entre tocilizumab y otros agentes biológicos en pacientes con AR tras fracaso a FAMEs (Rheumatoid Arthritis/2010)		
Sección 1: VALIDEZ INTERNA		
	En una revisión sistemática adecuadamente realizada	Los criterios se cumplen: <ul style="list-style-type: none"> • Adecuadamente • Parcialmente • No se cumple adecuadamente • No indicado • No aplicable
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)	El objetivo del estudio de Bergman <i>et al.</i> fue evaluar la eficacia comparada de tocilizumab frente a otros agentes biológicos en el tratamiento de pacientes con AR, tras fracaso a FAMEs. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Población:</u> pacientes con AR con respuesta inadecuada a FAMEs o MTX. • <u>Intervención:</u> agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept, rituximab y tocilizumab), a las dosis aprobadas en fichas técnicas. • <u>Control:</u> No se especificó ningún comparador. • <u>Resultados:</u> variables de eficacia: ACR20, ACR50 y ACR70 tras al menos seis meses de tratamiento. • <u>Diseño:</u> ECAs. <p>Se cumple parcialmente</p>
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	<ul style="list-style-type: none"> • Se realizaron búsquedas en las bases de datos EMBASE y MEDLINE, utilizando DataStar. • Se combinaron en la búsqueda términos libres y tesauros. • Período de inclusión: desde 1.990 hasta 2.008 • Criterios de inclusión: además de los descritos en el apartado 1.1, se incluyeron los estudios publicados en inglés, alemán, francés y holandés. • Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> - Estudios que evaluaron el tratamiento con anakinra. - Cartas al director y abstracts. - Estudios que no evaluaron la respuesta ACR. - Estudios en población que no hubiera fracasado a FAMEs. • No se describió el método de evaluación de la calidad de los estudios seleccionados. • Descripción del proceso de selección de estudios: <p>Los estudios fueron evaluados por dos investigadores. Las discrepancias se resolvieron por consenso.</p> <p>Los datos extraídos por los dos investigadores fueron características del diseño, características basales de los pacientes, medicamentos administrados, variables analizadas y duración del seguimiento.</p> <p>Se cumple parcialmente</p>
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	<ul style="list-style-type: none"> • La búsqueda se realizó en dos de bases de datos (ver apartado 1.2) • Se aportó la estrategia de búsqueda para anti-TNF. <p>Se cumple parcialmente</p>
1.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor	<ul style="list-style-type: none"> • En relación a la calidad metodológica de los ECAs, únicamente se indicó el tipo de diseño del ECA y la ausencia de diferencias en las principales características basales. • Se indicaron los motivos de exclusión de los estudios eliminados por título y abstract y a texto completo. Aunque no se indicaron las referencias de los estudios excluidos a texto completo. • No se indicó si los estudios fueron enmascarados y anonimizados antes de la lectura crítica por una persona independiente. <p>No se cumple adecuadamente</p>
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)	Se realizó un metanálisis de comparaciones mixtas de tratamiento de los agentes biológicos frente a placebo y de los agentes biológicos entre sí. Se emplearon tanto metanálisis de efectos fijos como de efectos aleatorios. Las comparaciones mixtas de tratamiento, se efectuaron mediante metanálisis con técnicas de modelización jerárquica bayesiana, empleando el software Winbugs versión 1.4. Además, se realizaron tres análisis de sensibilidad en los que se incluyeron o excluyeron algunos ECAs para garantizar la robustez de los resultados obtenidos en el análisis base.
Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	<p>Sesgo de Publicación: Se incluyeron datos no publicados de tocilizumab.</p> <p>Sesgo de Localización:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sesgo de base de datos: Utilización de bases de datos electrónicas (++) 2. Sesgo de citación: búsqueda de citas referenciadas en los artículos seleccionados y en artículos de revisión sobre el tema estudiado no incluidos en la revisión (-). <p>No se indicó que se realizaran búsquedas manuales</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Sesgo de publicación múltiple: (++) <p>Sesgo de inclusión: (++)</p>

Comparación indirecta entre tocilizumab y otros agentes biológicos en pacientes con AR tras fracaso a FAMEs (Rheumatoid Arthritis/2010)		
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	ECAs
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	La eficacia de tocilizumab es comparable a la eficacia de los demás agentes biológicos.

Evaluación de la calidad de los ECA de etanercept, Emery *et al.* (18)

Emery et al. (11)	
¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas de eliminación	
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.	Sí
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.	Sí
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.	No
Preguntas de detalle	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?.	Sí
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.	No
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.	Sí

Referencias

- (1) Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007848.
- (2) Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD008331.
- (3) Tornero J, Sanmartín R, Rodríguez V, Martín E, Marengo JL, González I, et al. Actualización del documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):23-36.
- (4) Biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR_RA_Clinical_and_Economic_Overview_e.pdf. [citado 13 oct 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tRbCtghh>.
- (5) Ficha técnica Remicade®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf. [citado 11 oct 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tOal9J1E>.
- (6) Ficha técnica Enbrel®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf. [citado 11 oct 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tOb5FM8I>.
- (7) Ficha técnica Humira®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf. [citado 11 oct 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tObDM76w>.
- (8) Ficha técnica Cimzia®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf. [citado 11 oct 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tOcOfqIU>.
- (9) Ficha técnica Simponi®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf. [citado 11 oct 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tObjN6WN>.
- (10) Cambios de especial interés sanitario en medicamentos ya autorizados. Informes mensuales de la AEMyPS. Diciembre 2010. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/2010/diciembre2010/nota_medicamentos.htm. [citado 18 ene 2011]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5vppNgMYp>.
- (11) Ficha técnica Kineret®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf. [citado 15 nov 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5uFrRgT8P>.
- (12) Ficha técnica Orencia®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf. [citado 15 nov 2010].

Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5uFrgJi0F>.

- (13) Ficha técnica RoActemra®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf. [citado 15 nov 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5uFryS7dy>.
- (14) Methodology checklist 1: Systematic reviews and meta-analyses. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en: <http://cys.bvsalud.org/lildbi/docsonline/1/7/171-sign50annexc.pdf>. [citado 28 sep 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5t56ww0aD>.
- (15) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de ensayos clínicos. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>. [citado 28 oct 2010]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buEb9m6J>.
- (16) Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):425-41.
- (17) Software Epidat 3.1. Análisis epidemiológico de datos tabulados. Disponible en: <http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/>. [citado 17 ene 2011]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5vnrw7vEXR>.
- (18) Emery P, Breedveld F, van der HD, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):674-82.
- (19) Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375-82.
- (20) An MM, Zou Z, Shen H, Zhang JD, Cao YB, Jiang YY, et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(1):49-59.
- (21) Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother.* 2008;42(11):1660-8.
- (22) Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2010;25(1):1-17.
- (23) Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1129-35.
- (24) Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):917-28.
- (25) Lisbona MP, Maymó J, Perich J, Almirall M, Carbonell J, et al. Rapid reduction in

tenosynovitis of the wrist and fingers evaluated by MRI in patients with rheumatoid arthritis after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1117-22.

(26)Bejarano V, Conaghan PG, Quinn MA, Saleem B, Emery P. Benefits 8 years after a remission induction regime with an infliximab and methotrexate combination in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2010;49(10):1971-4.

(27)Jones G, SebbaA, Gu J, Lowenstein MB, CalvoA, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88-96.

**AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)**

Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
41007 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 95 15 81 / Fax. +34 955 92 35 72

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

