

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Terapias biológicas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante: eficacia y seguridad comparada entre los diferentes agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa

Informe de evaluación de medicamentos

Biological therapies in the treatment of ankylosing spondylitis: a comparison of efficacy and safety between different biological inhibitors of tumour necrosis factor- α . *Executive summary*

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de evaluación de medicamentos

Terapias biológicas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante: eficacia y seguridad comparada entre los diferentes agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327
e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

2013

INFORME_5

Terapias biológicas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante: eficacia y seguridad comparada entre los diferentes agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa

Informe de evaluación de medicamentos

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

Autores: María Auxiliadora Castillo Muñoz, Ruth Ubago Pérez, Roberto Marín Gil, Carmen Beltrán Calvo, Sandra Flores Moreno, Rocío Rodríguez López

Fecha: Noviembre de 2012

Castillo Muñoz, María Auxiliadora

Terapias biológicas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante: eficacia y seguridad comparada entre los diferentes agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. María Auxiliadora Castillo Muñoz, Ruth Ubago Pérez, Roberto Marín Gil, Carmen Beltrán Calvo, Sandra Flores Moreno, Rocío Rodríguez López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2013.

61 p. 21 x 29,7 cm.

1. Espondilitis / farmacoterapia 2. Agentes biológicos 3. Factor de necrosis tumoral alfa (TNT-Alfa)
I. Ubago Pérez, Ruth II. Marín Gil, Roberto III. Beltrán Calvo, Carmen IV. Flores Moreno, Sandra V. Rodríguez López, Rocío VI. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, s/n., planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-28-2

Autoría y colaboraciones

María Auxiliadora Castillo Muñoz. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnico de evaluación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Ruth Ubago Pérez. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnico de evaluación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Roberto Marín Gil. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud. (Sevilla).*

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA).*

Sandra Flores Moreno. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Rocío Rodríguez López. *Documentalista. Servicio de Documentación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Coordinación

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA).*

Dirección

Teresa Molina López. *Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA).*

Contribuciones de autoría

SFM y CBC han intervenido en la planificación, desarrollo y supervisión del proyecto.

CBC ha realizado la coordinación del proyecto.

MACM, RUP, CBC y SFM han intervenido en el planteamiento de la pregunta de investigación.

RRL ha realizado las búsquedas bibliográficas.

MACM, RUP y RMG han establecido la metodología de evaluación y han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica, la extracción de datos, la síntesis de los resultados, el análisis estadístico, las conclusiones y la redacción del informe.

Todos los autores han revisado y aprobado el informe.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

| | |
|--|----|
| Listado de abreviaturas..... | 7 |
| Resumen ejecutivo..... | 9 |
| Executive summary..... | 11 |
| Antecedentes y justificación..... | 13 |
| Objetivos | 17 |
| Metodología | 19 |
| Búsqueda bibliográfica..... | 19 |
| Criterios de selección de estudios | 19 |
| Selección, lectura crítica de los estudios y extracción de datos..... | 20 |
| Evaluación de la calidad | 20 |
| Síntesis de los datos y análisis estadístico..... | 20 |
| Actualización de la búsqueda bibliográfica | 21 |
| Resultados | 23 |
| 1.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación..... | 23 |
| 1.B. Informe de evaluación de la HTA | 24 |
| 2.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs | 30 |
| 2.B. ECAs evaluados en la actualización del informe de la HTA | 31 |
| 3. Comparaciones indirectas ajustadas..... | 40 |
| Conclusiones..... | 43 |
| Referencias | 45 |
| Anexos | 49 |
| Anexo I. Estrategias de búsqueda..... | 49 |
| Anexo II..... | 52 |
| Anexo III: Resultados de la actualización de la búsqueda bibliográfica..... | 56 |
| Anexo IV. Referencias excluidas por título y resumen y referencias excluidas tras lectura a texto completo..... | 57 |
| Anexo V: Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática | 59 |

Listado de abreviaturas

- AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos
- Anti-TNF:** agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa
- ASAS:** Assessment in Ankylosing Spondylitis
- ASAS20:** mejora igual o superior al 20% en la respuesta ASAS
- ASAS50:** mejora igual o superior al 50% en la respuesta ASAS
- ASAS70:** mejora igual o superior al 70% en la respuesta ASAS
- BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
- BASDAI50:** mejora igual o superior al 50% en el índice BASDAI
- BASFI:** Bath Ankylosing Spondylitis Function Index
- BSR:** British Society for Rheumatology
- CADTH:** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- CASP:** Critical Appraisal Skills Programme
- CRD:** Center for Reviews and Dissemination
- CSF:** componente sumario físico
- CSM:** componente sumario mental
- DARE:** Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
- EA:** espondilitis anquilosante
- ECA:** ensayo clínico aleatorizado
- EMA:** European Medicines Agency
- EULAR:** European League Against Rheumatism
- EVA:** escala visual analógica
- FAMEs:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
- GC:** glucocorticoides
- HTA:** Health Technology Assessment
- I²:** test de heterogeneidad estadística
- IC:** intervalo de confianza
- ITT:** Intención de tratar
- ITTm:** ITT modificada
- iv:** administración intravenosa
- MTX:** metotrexato
- na:** no aplicable
- nd:** datos no disponibles

ns: estadísticamente no significativo

s: estadísticamente significativo

RR: riesgo relativo

sc: administración subcutánea

SF-36: Short Form 36 Health Survey

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TRS: tracto respiratorio superior

WMD: weighted mean difference

Resumen ejecutivo

Título: Terapias biológicas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante: eficacia y seguridad comparada entre los diferentes agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.

Autores: María Auxiliadora Castillo Muñoz, Roberto Marín Gil y Ruth Ubago Pérez.

Introducción

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica, de curso muy variable, que afecta principalmente al esqueleto axial. Los pacientes que no responden al tratamiento convencional con AINEs y FAMEs son candidatos a recibir tratamiento con los agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF).

Actualmente, cuatro anti-TNF tienen indicación en pacientes con EA: infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab.

Objetivos

Comparar la eficacia y seguridad de los diferentes anti-TNF en pacientes adultos con EA activa, *naïve* a terapia biológica.

Metodología

Para responder a los objetivos de evaluación de la eficacia y seguridad se realizó una primera búsqueda bibliográfica enfocada a la identificación de informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y metanálisis. Posteriormente, se realizó una búsqueda exhaustiva de ECAs que comparasen de forma directa los distintos anti-TNF y ECAs que evaluaran la eficacia y seguridad del tratamiento con un anti-TNF frente a un comparador común.

Los criterios de selección de los estudios fueron pacientes adultos con EA activa, tratados con infliximab, etanercept, adalimumab o golimumab asociados al tratamiento convencional, en los que se evaluó la seguridad y la eficacia en términos de respuesta basada en los criterios ASAS, actividad de la enfermedad o progresión de la EA (determinadas a través del índice BASDAI), funcionalidad evaluada mediante el índice BASFI o calidad de vida.

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

En ausencia de ECAs que comparen los medicamentos anti-TNF, se utilizaron las comparaciones indirectas ajustadas de cada anti-TNF frente a un comparador común (grupo control o placebo). Las comparaciones indirectas ajustadas se efectuaron mediante el método de Bucher *et al.*

Resultados

Se incluyeron, un informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la HTA y en la actualización del mismo cinco ECAs [un ECA de comparación directa de etanercept vs. infliximab y cuatro ECAs que evaluaron infliximab, etanercept, adalimumab (ATLAS) y golimumab (GO RAISE) asociados al tratamiento convencional frente a placebo asociado al tratamiento convencional]. El ECA ATLAS y el estudio de etanercept, ambos incluidos en la actualización bibliográfica, habían sido considerados en el informe de la HTA (uno de ellos fue incluido como abstract y el otro, con los datos aportados por la industria).

La calidad del informe de la HTA fue alta y de los cuatro ECAs frente a placebo, en tres la calidad fue media-alta y en uno media (estudio de etanercept). La calidad del ECA en el que se comparan directamente dos de los anti-TNF fue baja.

El informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la HTA comparó la eficacia clínica del tratamiento con infliximab, etanercept y adalimumab frente al tratamiento convencional en pacientes adultos con EA activa. Los resultados se combinaron utilizando metanálisis con modelo de efectos fijos. En los casos de heterogeneidad, se realizaron metanálisis con modelo de efectos aleatorios. Asimismo, se comparó la eficacia de los anti-TNF entre sí. Las comparaciones indirectas de los tres anti-TNF frente a un comparador común se estimaron mediante el método de Bucher *et al.*, para comparaciones indirectas ajustadas.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta ASAS, entre los tres medicamentos anti-TNF. En relación a las variables BASDAI y BASFI, no se observaron diferencias tras 24 semanas de tratamiento en la comparación indirecta de etanercept e infliximab. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los tres medicamentos anti-TNF en la aparición de infecciones graves, tuberculosis o interrupciones del tratamiento debidas a efectos adversos.

En el análisis de comparaciones indirectas realizado en este informe de evaluación a partir de los resultados de los cuatro ECAs localizados en la actualización del informe de la HTA, sólo se han incluido el estudio ATLAS, el estudio de etanercept y el ECA GO-RAISE. El ECA de infliximab no se incluyó debido al pequeño tamaño muestral y al elevado porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre etanercept, adalimumab y golimumab en relación al índice BASDAI50, en el tratamiento de pacientes adultos con EA activa.

En el análisis de comparaciones indirectas realizado en este informe a partir de los resultados del informe de la HTA y del ECA GO-RAISE localizado en la actualización del informe, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro medicamentos anti-TNF, en relación a la respuesta ASAS20, en el tratamiento de pacientes adultos con EA activa.

Conclusiones

En pacientes adultos con EA activa, no se observan diferencias significativas entre infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab en la eficacia en relación al índice BASDAI50 y la respuesta ASAS20. Tampoco se observan, entre los cuatro anti-TNF, diferencias significativas en la seguridad en relación a la incidencia de infecciones graves e interrupción del tratamiento debida a efectos adversos.

Executive summary

Introduction

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease with widely varying symptomatology and progression that primarily affects the axial skeleton. Patients who do not respond to conventional treatment with NSAIDs and DMARDs are candidates for receiving treatment with biological inhibitors of tumour necrosis factor-alpha (anti-TNF).

Currently, four different anti-TNF are prescribed with indications for patients with AS: infliximab, etanercept, adalimumab, and golimumab.

Objectives

To compare the efficacy and safety of different anti-TNF in adult patients with active AS who are naïve to biological therapies.

Methodology

In order to complete the objectives of evaluating the safety and efficacy of these drugs, we first carried out a literature review focused on identifying health technology assessment reports, systematic reviews, and meta-analyses. We then performed an exhaustive search of RCTs that directly compared the different available anti-TNF drugs, as well as RCTs that evaluated the efficacy and safety of treatment with one anti-TNF compared to a common comparator.

Selection criteria for the studies included those studies evaluating adult patients with active AS who were treated with infliximab, etanercept, adalimumab, or golimumab in comparison to conventional treatments, in which safety and efficacy of treatment were evaluated in terms of patient response using the ASAS criteria (assessment in ankylosing spondylitis), disease activity and AS progression (determined using the BASDAI index), functionality evaluated using the BASFI index, or quality of life.

We evaluated the quality of systematic reviews and RCTs using the Scottish Intercollegiate Guidelines Network and CASPe evaluation scales, respectively.

In the absence of RCTs that compared anti-TNF drugs, we used adjusted indirect comparisons of each anti-TNF to a common reference group (control or placebo). The adjusted indirect comparisons were carried out using the method established by Bucher *et al.*

Results

We included one health technology assessment report by the NHS (Health Technology Assessment Programme [HTA]) and five RCTs in the update of that document (one RCT that directly compared etanercept with infliximab and four RCTs that evaluated infliximab, etanercept, adalimumab [ATLAS], and golimumab [GO RAISE] in association with conventional treatment as compared to a placebo associated with conventional treatment). The ATLAS RCT and the etanercept study, both of which were included in the literature update, were taken into account in the HTA report (one of these was included as an abstract and the other in the form of industry data).

The quality of the HTA report was high, three of the four placebo RCTs were of medium high-quality, and one was of medium quality (the etanercept study). The quality of the RCT that directly compared two anti-TNF drugs was low.

The HTA health technology assessment report compared the clinical efficacy of treatment between infliximab, etanercept, and adalimumab with conventional treatment in adult patients with active AS. The results were combined in a meta-analysis using a fixed effects model. In cases of heterogeneity, a random effects model was used for the meta-analysis. This method was also used to compare the efficacy of the different anti-TNFs. Indirect comparisons of the three anti-TNF against a common reference were estimated using the method established by Bucher *et al.* for adjusted indirect comparisons.

There were no statistically significant differences in ASAS responses between the three anti-TNF drugs. In the indirect comparison of treatment with etanercept and infliximab, no differences were observed in terms of BASDAI and BASFI variables after 24 weeks of treatment. There were no significant differences in terms of the appearance of severe infections, tuberculosis, or interruptions of treatment due to adverse effects.

Only the ATLAS study, the etanercept study, and the GO-RAISE RCT were included in our analysis of indirect comparisons performed in this assessment report derived from the results of the four RCTs in the HTA report update. The infliximab RCT was not included due to a small sample size and high percentage of patients that discontinued treatment. There were no statistically significant differences in terms of BASDAI50 index results between treatments with etanercept, adalimumab, and golimumab in adult patients with active AS.

In the analysis of indirect comparisons using the results of the HTA report and GO-RAISE RCT from the report update, no statistically significant differences were detected in terms of ASAS20 response between treatments with the four different anti-TNF drugs in adult patients with active AS.

Conclusions

In adult patients with active AS, no significant differences are observed between the efficacy of treatments with infliximab, etanercept, adalimumab, and golimumab in terms of BASDAI50 index and ASAS20 results. There are no significant differences in safety between the four anti-TNF in terms of the incidence of severe infections and withdrawals of treatment due to adverse effects.

Antecedentes y justificación

La EA es una enfermedad inflamatoria, crónica, de curso muy variable, que afecta principalmente al esqueleto axial. La enfermedad es progresiva con periodos de exacerbación y remisión. Se caracteriza por la afectación, de forma preferente, de las articulaciones sacroilíacas y de la columna vertebral, con tendencia a la fibrosis y posterior anquilosis. Esta última es debilitante e irreversible. Además, se produce entesitis (inflamación en las inserciones óseas de músculos y tendones), se afectan las articulaciones periféricas (cadera y rodilla) y otros tejidos extraarticulares. Como consecuencia se produce dolor, rigidez y discapacidad (1,2).

La EA es de tres a cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres. El curso de la enfermedad suele ser más leve en las mujeres. En la EA, el riesgo aumentado de mortalidad está normalmente relacionado con un aumento de los eventos cardiovasculares, que reflejan la progresión de la aterosclerosis. La EA es una enfermedad incapacitante, sin embargo, el 90% de los pacientes permanecen completamente independientes y con una discapacidad mínima a largo plazo (1,2).

El tratamiento convencional de primera línea incluye fisioterapia y ejercicio. Los AINEs se utilizan como tratamiento sintomático y los FAMEs sólo se han mostrado eficaces en las articulaciones periféricas. Ninguna de estas medidas terapéuticas modifica la progresión de la EA (1;2).

Actualmente, los pacientes que no responden al tratamiento convencional, a dosis máximas recomendadas y toleradas, son candidatos a recibir tratamiento con los medicamentos anti-TNF. La terapia anti-TNF se basa en el bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa mediante el uso de anticuerpos monoclonales humanizados o proteínas de fusión con el receptor soluble del factor de necrosis tumoral alfa. Actualmente, existen cinco medicamentos anti-TNF, comercializados en España, cuatro de ellos con indicación en pacientes con EA. En la Tabla 1 se presentan de forma resumida las indicaciones de estos medicamentos.

| Tabla 1: Indicaciones autorizadas de los medicamentos anti-TNF | | | | | |
|---|--------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Indicación | Infliximab Remicade® (3) | Etanercept Enbrel® (4) | Adalimumab Humira® (5) | Certolizumab pegol Cimzia® (6) | Golimumab Simponi® (7) |
| Pacientes con EA activa, grave, que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| 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 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 los 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.

** 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.

*** 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 fototerapia.

**** 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 siguiente tabla se resumen la posología y forma de administración de los anti-TNF en pacientes con EA activa.

| Tabla 2: Posología y forma de administración autorizadas de los medicamentos anti-TNF en pacientes con EA | | | | |
|--|--|---|-----------------------------------|---|
| | Infliximab Remicade® (3) | Etanercept Enbrel® (4) | Adalimumab Humira® (5) | Golimumab Simponi® (7) |
| Dosificación y vía de administración en pacientes con EA | 5 mg/kg iv en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente 5 mg/kg cada 6 u 8 semanas. | 25 mg sc 2 veces a la semana o 50 mg semanales. | 40 mg sc cada 2 semanas. | 50 mg sc mensuales. - En pacientes que pesen más de 100 Kg. y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar aumentar la dosis a 100 mg mensuales. |

Debido al elevado número de medicamentos disponibles para el tratamiento de pacientes adultos con EA activa, sería adecuado establecer de forma comparativa la eficacia y seguridad de las distintas alternativas autorizadas.

Objetivos

- Evaluar de forma comparada la eficacia de los diferentes anti-TNF (infliximab vs. etanercept vs. adalimumab vs. golimumab) en pacientes adultos con EA activa, *naïve* a terapia biológica.
- Evaluar de forma comparada la seguridad de los diferentes anti-TNF (infliximab vs. etanercept vs. adalimumab vs. golimumab) en pacientes adultos con EA activa.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento con los distintos anti-TNF, en pacientes adultos con EA activa, se realizó una primera búsqueda bibliográfica enfocada a la identificación de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Esta búsqueda comprendió hasta el 2 de noviembre de 2010.

Posteriormente, se realizó una búsqueda exhaustiva de ECAs que comparasen de forma directa los distintos anti-TNF y ECAs que evaluaran la eficacia y seguridad del tratamiento con un anti-TNF frente a un comparador común. La búsqueda de ECAs incluyó artículos publicados hasta el 2 de noviembre de 2010.

Las bases de datos consultadas en las búsquedas de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias fueron MEDLINE, EMBASE, CRD y Cochrane Library. Las bases de datos consultadas en las búsquedas de ECAs fueron MEDLINE y EMBASE. En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda. No se aplicó restricción por idioma.

Criterios de selección de estudios

Criterios de inclusión:

- Población: pacientes adultos con EA activa, con diagnóstico basado en los criterios de New York modificados (ver Anexo II).
- Intervención: tratamiento con infliximab, etanercept, adalimumab o golimumab.
- Comparador: tratamiento con un anti-TNF distinto al utilizado en el grupo de intervención o tratamiento convencional + placebo.
- Resultados:
 - a) Eficacia: respuesta basada en los criterios ASAS, actividad de la enfermedad o progresión de la EA (determinadas a través del índice BASDAI), funcionalidad evaluada mediante el índice BASFI o calidad de vida (cuestionario SF-36 o escalas específicas para pacientes con EA, como el cuestionario ASQoL) (para la definición de las distintas variables ver Anexo II).
 - b) Seguridad: efectos adversos.
- Diseño: informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas y ECAs.

Criterios de exclusión:

- Intervención: tratamiento con infliximab, etanercept, adalimumab o golimumab, a dosis distintas de las aprobadas por la EMA.
- Diseño: estudios de intervención no controlados, estudios de cohortes, casos clínicos, revisiones narrativas y editoriales.

Selección, lectura crítica de los estudios y extracción de datos

- 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 documentos que no cumplieron los criterios de inclusión.
- Se creó una base de datos en Access para estandarizar la extracción de los datos de los documentos incluidos. Los datos extraídos fueron las características basales de los pacientes incluidos en los ECAs, tamaño muestral, pérdidas, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de eficacia y seguridad y tipo de análisis. La extracción de los datos se realizó por dos investigadores, de manera independiente.
- Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa o cuantitativa de los estudios de eficacia y seguridad se realiza por dos evaluadores, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos en la revisión sistemática. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

Evaluación de la calidad

- La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas se realizó con la escala SIGN (8). La evaluación de la calidad de los ECAs se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del CASP, adaptadas por CASP España (CASPe) (9).

La escala SIGN para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas se divide en tres secciones: validez interna, valoración global del estudio y descripción del estudio.

La calidad de los ECAs valorada en función de su validez interna, se estableció puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas o dudosas (por no estar la información explícita en la metodología del estudio). La valoración general de la calidad de cada ECA se resume de la siguiente forma: calidad alta = 6; calidad media-alta = 5; calidad media = 4 y calidad baja = 3.

Síntesis de los datos y análisis estadístico

- En ausencia de ECAs que comparen los medicamentos anti-TNF, se utilizaron las comparaciones indirectas ajustadas de cada anti-TNF frente a un comparador común (grupo control o placebo), previa evaluación de la homogeneidad y similitud de los estudios considerados. Las comparaciones indirectas ajustadas se efectuaron mediante el método de Bucher *et al.* (10). Esta metodología mantiene la aleatorización inicial de los pacientes dentro de cada ensayo, con lo que se evitan los sesgos de las comparaciones indirectas naïve o no ajustadas (en las que sólo se utilizan los resultados del grupo intervención, sin tener en cuenta el grupo control).

Para determinar la existencia de similitud entre los estudios incluidos en las comparaciones indirectas de tratamientos, se consideraron las diferencias en los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, en las características basales de los pacientes y en las intervenciones realizadas.

Se emplearon los RR (datos procedentes de metanálisis o de ECAs) de las variables de eficacia de cada medicamento frente al comparador común. La calculadora del SIGN (11) se utilizó para la determinación del RR y su IC 95% de cada medicamento frente al comparador común. Posteriormente, mediante el software de comparaciones indirectas

ajustadas de la CADTH versión 1.0 (12), se obtuvo el RR y su IC 95% para cada par de medicamentos considerado en cada comparación indirecta ajustada. Si el IC 95% incluye el valor 1, se puede concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos medicamentos para la variable evaluada.

Actualización de la búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una actualización de las búsquedas bibliográficas de revisiones sistemáticas, metanálisis y de ECAs, en los que los anti-TNF se comparen de forma directa o de forma indirecta, en las bases de datos citadas anteriormente desde el 2 de noviembre de 2010 hasta el 16 de noviembre del 2012, con el objetivo de determinar si existe nueva evidencia que pudiera modificar las conclusiones del informe (Anexo III).

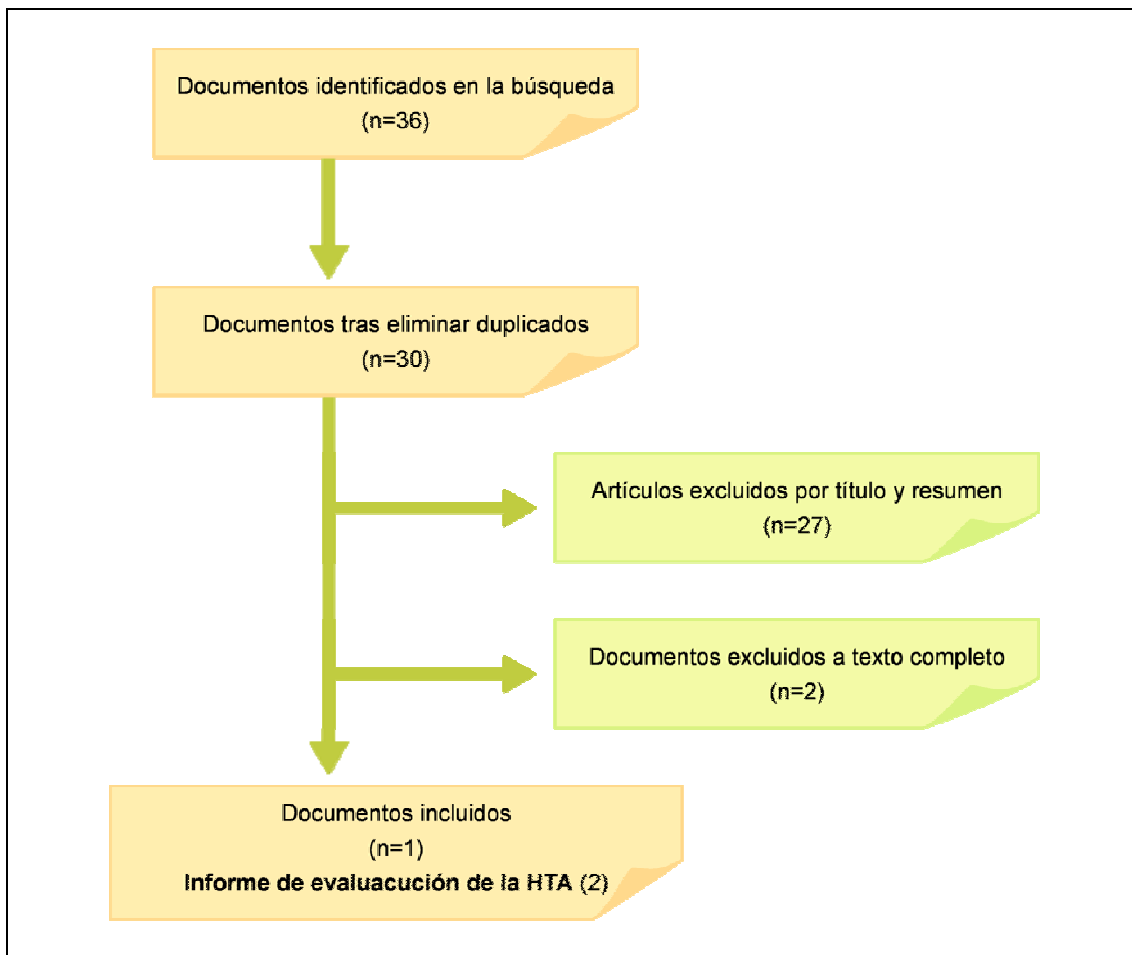
Resultados

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

En la búsqueda bibliográfica se localizaron 36 documentos en las diferentes bases de datos (7 en MEDLINE, 5 en EMBASE, 18 en el CRD y 6 en la Cochrane). En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática. De los documentos revisados, un artículo cumplió los criterios de inclusión.

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

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con anti-TNF en pacientes con EA activa



1.B. Informe de evaluación de la HTA

El objetivo del informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la HTA (2) fue comparar la eficacia clínica del tratamiento con infliximab, etanercept y adalimumab asociados al tratamiento convencional frente al tratamiento convencional en pacientes adultos con EA activa. Además, se comparó la eficacia de los anti-TNF entre sí.

Para responder al objetivo del informe de evaluación, los autores analizaron la evidencia disponible hasta noviembre de 2.005. Se realizó una revisión sistemática de la literatura, un metanálisis de comparaciones directas y un análisis de comparaciones indirectas ajustadas.

La calidad del informe de evaluación se consideró alta, según la escala del SIGN, debido a que la pregunta principal de investigación estuvo adecuadamente formulada y la metodología de búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fueron adecuadas (Anexo V).

1.B.1. Metodología del metanálisis de comparaciones directas y de las comparaciones indirectas ajustadas frente a un comparador común en el informe de evaluación de la HTA

La combinación de los resultados de los estudios, es decir, la estimación global del efecto, se realizó mediante la medida del RR de respuesta en el grupo de tratamiento activo en relación con el grupo placebo y su correspondiente IC del 95%. En ausencia de heterogeneidad significativa de los estudios, los resultados se combinaron utilizando un metanálisis con un modelo de efectos fijos. En caso de heterogeneidad se realizó un metanálisis con un modelo de efectos aleatorios.

Las comparaciones indirectas de los tres anti-TNF frente a un comparador común se estimaron mediante el método de Bucher *et al.* (10), para comparaciones indirectas ajustadas.

1.B.2. Estudios incluidos en el informe de evaluación de la HTA

Los criterios de selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron los siguientes:

- ECAs doble ciego, publicados a texto completo o como abstracts, realizados en pacientes adultos con EA.
- Tratamiento del grupo experimental: infliximab, etanercept o adalimumab.
- Tratamiento del grupo control: placebo asociado al tratamiento convencional (fisioterapia, AINEs, FAMEs o glucocorticoides), sin tratamiento con anti-TNF.
- Variables de resultado: respuesta basada en los criterios ASAS, actividad de la enfermedad determinada a través del índice BASDAI, funcionalidad valorada mediante el índice BASFI (o las determinaciones individuales de cada criterio) y efectos adversos.

Se excluyeron estudios con una duración inferior a 6 semanas y que no estuvieran publicados en inglés.

En la revisión sistemática de la literatura no se localizaron ECAs en los que los agentes biológicos se comparasen directamente.

Se incluyeron nueve ECAs que evaluaron el tratamiento con los distintos agentes biológicos frente a placebo, en pacientes adultos con EA activa. De estos ensayos, dos se realizaron con infliximab, cinco con etanercept y dos con adalimumab. Uno de los ECAs de etanercept no fue identificado en la búsqueda bibliográfica en las bases de datos referenciales.

Los datos procedían de la información aportada por la industria farmacéutica y fueron presentados al grupo evaluador como información confidencial, que no aparece en el informe.

En el metanálisis se incluyeron datos de ocho de los nueve ECAs, en al menos alguna variable. Se excluyó del metanálisis un ECA que evaluaba la eficacia de etanercept debido al pequeño tamaño muestral (n=33 pacientes) y al escaso periodo de seguimiento (6 semanas).

Para las comparaciones indirectas de los tres anti-TNF frente a un comparador común se emplearon los resultados obtenidos de los metanálisis de efectos fijos (para etanercept) y aleatorios (para infliximab y adalimumab).

1.B.3. Características de los estudios incluidos en el informe de evaluación de la HTA

En todos los estudios incluidos se comparó el tratamiento con un agente biológico frente a placebo. En ambos grupos, los pacientes continuaron recibiendo tratamiento convencional con AINEs asociados o no a FAMEs.

El estudio aportado por la industria farmacéutica incluía dos brazos de tratamiento con etanercept (50 mg/semanales y 25 mg/dos veces a la semana) y un tercer brazo con placebo. En la revisión sólo se consideró el brazo de etanercept de 25 mg dos veces a la semana (dosis autorizada en ficha técnica en el Formulario Nacional Británico en el momento de elaboración del informe de la HTA).

En la Tabla 3 se indican las principales características de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de la HTA.

La calidad de los ECAs incluidos en el informe de evaluación estuvo limitada por la descripción inadecuada de la aleatorización y del cegamiento y por diferencias entre los grupos en algunas características basales, como duración de la enfermedad, tratamiento concomitante o actividad de la enfermedad al inicio del estudio. En relación al tipo de análisis, en seis de los estudios se analizaron los datos con la población por ITT.

Los diferentes estudios presentaron una mediana de seguimiento que osciló entre 6 y 24 semanas.

En el índice BASDAI, los pacientes presentaron valores basales que oscilaron entre 3,0 y 6,6 y en el índice BASFI, entre 3,2 y 6,2.

El número total de pacientes incluidos en los estudios fue de 1381.

La mayoría de los estudios incluyeron un porcentaje elevado de hombres (entre el 70 y 90%). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la EA hasta el inicio de los estudios osciló entre 8 y 16 años. En el estudio de etanercept proporcionado por la industria no estuvo disponible la información sobre el tratamiento concomitante. En tres de los nueve ECAs no se indicó el tratamiento previo al estudio.

Entre los criterios de inclusión de los ECAs, sólo en los dos estudios de adalimumab se explicitó que los pacientes debían haber fracasado o ser intolerantes al tratamiento convencional. En los estudios restantes, sólo se indicó presencia de EA activa, pudiendo no haberse cumplido necesariamente de forma completa los criterios de fracaso al tratamiento convencional.

| Tabla 3. Características de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de la HTA | | | | | | | | |
|--|-----------------|--------------|----------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------|--------------|
| Intervención | Tamaño muestral | Hombres (%)* | Duración EA (años) * | Tratamiento previo (% pctes*) | Duración ECA (semana) | Tratamiento concomitante | BASDAI basal* | BASFI basal* |
| Infliximab | | | | | | | | |
| Infliximab 5 mg/Kg vs. placebo | 279 | 83 | 10,5 | nd | 18 | AINEs | 6,55 | 5,85 |
| | 70 | 66 | 15,7 | nd | 12 | AINEs | 6,40 | 5,25 |
| Etanercept | | | | | | | | |
| Etanercept 25 mg dos veces a la semana vs. placebo | 201 | 77 | 9,6 | AINEs (82) FAMEs (35) GC (14) | 12 | nd | 60,27 | 58,70 |
| | 33 | 73 | 13,2 | nd | 6 | AINEs | 6,55 | 54,47 |
| | 84 | 79 | 12,4 | AINEs (86) FAMEs (40) GC (15) | 12 | AINEs FAMEs GC | 59,80 | 5,75 |
| | 277 | 76 | 10,3 | AINEs (92) FAMEs (31) GC (14) | 24 | FAMES AINEs Analgésicos | 58,85 | 58,7 |
| | 40 | 78 | 13,5 | AINEs (87) FAMEs (37) GC (17) | 16 | AINEs FAMEs GC | 3,00 | 3,85 |
| Adalimumab | | | | | | | | |
| Adalimumab 40 mg cada 2 semanas vs. placebo | 315 | 75 | 10,9 | FAMEs (20) | 24 | FAMEs GC | 6,30 | 54,39 |
| | 82 | 79 | 13,3 | AINEs (90) GC (15) | 24 | FAMEs GC | 6,31 | 54,45 |
| * Valores correspondientes a la media entre los pacientes con anti-TNF y el grupo control. Los datos de las escalas BASDAI y BASFI, se indican como en los ECAs originales, con EVA de 0 a 10 o de 0 a 100. | | | | | | | | |

1.B.4. Resultados de eficacia y seguridad de la revisión sistemática del tratamiento con anti-TNF en EA

A continuación se detallan para cada una de las variables de eficacia, los resultados del metanálisis de comparaciones directas frente a placebo y del análisis de las comparaciones indirectas ajustadas. En ambos casos, los resultados se muestran mediante los RR y los IC del 95%.

En las Tablas 4 y 5 se presentan los resultados de comparaciones directas del tratamiento con agentes biológicos frente a placebo y en la Tabla 6, los resultados de comparaciones indirectas ajustadas de los tres anti-TNF para las variables respuesta ASAS20, ASAS50 y ASAS70.

1.B.4.a. Resultados de los metanálisis de las variables de eficacia

La variable principal de eficacia en siete de los ocho estudios incluidos fue la respuesta ASAS20, en la semana 12 o en la semana 24. Una mejora del 50% de la actividad de la enfermedad (BASDAI50) fue la variable principal evaluada en un estudio incluido en el metanálisis.

ASAS

Comparaciones directas de cada medicamento frente a placebo

Sólo se consideraron los resultados tras 12 semanas de tratamiento, debido a que en los dos ECAs de adalimumab, los pacientes podían pasar a “rescate temprano” tras este periodo de tiempo, es decir, los pacientes que recibían placebo pasaban a recibir tratamiento activo. Por tanto, de adalimumab no existían datos frente a placebo tras 24 semanas de tratamiento.

- **Infliximab**

Se observó que tras 12 semanas de tratamiento, una mejora del 20% en la respuesta ASAS era 3,56 veces más probable en los pacientes tratados con infliximab que en los que sólo recibían tratamiento convencional. Sin embargo, este dato se debe interpretar con cautela debido a la elevada heterogeneidad de los ECAs. Uno de los estudios de infliximab evaluó la respuesta ASAS40 y el otro el ASAS50, obteniéndose probabilidades (RR, respectivos) 2,38 y 8,24 veces superiores de alcanzar la respuesta con el grupo con tratamiento activo. En ninguno de los dos ECAs de infliximab se presentaron datos de la respuesta ASAS70.

- **Etanercept**

En la evaluación de la eficacia tras 12 semanas tratamiento con etanercept en pacientes con EA, para las variables ASAS20, ASAS50 y ASAS70, la probabilidad de alcanzar el criterio de respuesta fue entre dos y tres veces superior en los pacientes con tratamiento activo que en los que sólo recibían tratamiento convencional.

En dos de los ECAs de etanercept, en la variable ASAS70 no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, en el metanálisis con los cuatro estudios, la probabilidad de obtener una respuesta ASAS mayor del 70% fue tres veces superior en el grupo con etanercept más tratamiento convencional vs. tratamiento convencional.

- **Adalimumab**

En el análisis de adalimumab frente a placebo, tras 12 semanas de tratamiento se observaron tasas de mejora del 20% en la respuesta ASAS dos veces superiores, mejoras del 50% tres veces superiores y mejoras del 70% cinco veces mayores, en pacientes con EA con tratamiento activo.

Comparaciones indirectas ajustadas

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta ASAS, cuando se compararon entre sí los tres medicamentos anti-TNF (Tabla 6).

Índices BASDAI y BASFI

Comparaciones directas de cada medicamento frente a placebo

- **Etanercept**

El tratamiento con etanercept tras 12 semanas se asoció en el metanálisis, con una reducción del 18% de la variable BASDAI (WMD: -17,97; IC 95%: -23,37 a -12,58).

El análisis de la media del porcentaje de cambio en la escala BASFI, tras 12 semanas de tratamiento con etanercept se asoció con una reducción del 21% en el metanálisis (WMD: -21,46; IC 95%: -28,35 a -14,57), aunque, la heterogeneidad fue media-elevada ($I^2 = 57\%$).

- **Infliximab y adalimumab**

Los datos de infliximab y adalimumab no se expusieron en el informe para ninguna de las dos variables, a pesar de que los estudios considerados de ambos medicamentos estaban publicados.

Comparaciones indirectas ajustadas

En relación a la respuesta en las variables BASDAI y BASFI, en el análisis de comparaciones indirectas de los tres anti-TNF, se observaron diferencias entre adalimumab vs. infliximab y etanercept vs. infliximab tras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias tras 24 semanas de tratamiento en la comparación indirecta de etanercept e infliximab (datos no aportados).

En relación a la actividad de la EA y la funcionalidad de los pacientes, los datos del metanálisis de comparaciones directas y del análisis de comparaciones indirectas ajustadas, con los porcentajes de cambio a las 12 y 24 semanas, en los índices BASDAI y BASFI se consideraron información confidencial y no se indicaron en el informe de evaluación.

1.B.4.b. Resultados de seguridad

En general, los medicamentos anti-TNF evaluados fueron bien tolerados durante el periodo de estudio. La tasa global de efectos adversos fue ligeramente superior en los grupos de tratamiento activo frente a los grupos con placebo. Esta diferencia fue debida a una mayor frecuencia de reacciones en el punto de inyección e infecciones leves.

No se observaron diferencias significativas en la aparición de infecciones graves, tuberculosis o interrupciones del tratamiento debidas a efectos adversos.

| Tabla 4. Resultados de eficacia del metanálisis de efectos fijos de comparaciones directas frente a un grupo control a las 12 semanas de tratamiento | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|--------------|-----------------------|--------------------|-------------------|--------------|-----------------------|--------------------|-------------------|--------------|------------------------|-----------|
| Variables (12 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| Medicamento | n (nº de ECAs) | N (pctes) | ASAS20 RR (IC 95%) | I ² (%) | n (nº de ECAs) | N (pctes) | ASAS50 RR (IC 95%) | I ² (%) | n (nº de ECAs) | N (pctes) | ASAS70 RR (IC 95%) | I2 (%) |
| Infliximab | 2 | 348 | 4,11 (2,62 – 6,44) | 76,9* | 1 | 69 | 8,24 (2,05–33,13) | na | nd | nd | nd | - |
| Etanercept | 4 | 602 | 2,13 (1,73 – 2,63) | 0 | 4 | 602 | 3,53 (2,50 – 4,98) | 0 | 4 | 602 | 3,38 (2,10 – 5,45) | 0 |
| Adalimumab | 2 | 397 | 2,43 (1,76 – 3,35) | 34,1* | 2 | 397 | 3,22 (1,98 – 5,23) | 0 | 2 | 397 | 5,47 (2,43 – 12,31) | 0 |
| * En los casos de heterogeneidad alta y moderada, se realizó un metanálisis de efectos aleatorios (Tabla 5). | | | | | | | | | | | | |

| Tabla 5. Resultados de eficacia del metanálisis de efectos aleatorios de comparaciones directas frente a un grupo control a las 12 semanas de tratamiento | | | |
|--|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Medicamento | Variables (12 semanas) | | |
| | n (nº de ECAs) | N (pctes) | ASAS20 RR (IC 95%) |
| Infliximab | 2 | 348 | 3,56 (1,47-8,58) |
| Adalimumab | 2 | 397 | 2,29 (1,51-3,47) |

| Tabla 6. Resultados de las comparaciones indirectas ajustadas de los tres anti-TNF evaluados en la variable ASAS | |
|---|--------------------|
| Comparaciones indirectas ajustadas | |
| Variables | RR (IC 95%) |
| ASAS20 (12 semanas) | |
| adalimumab vs. etanercept | 1,08 (0,67-1,71) |
| adalimumab vs. infliximab | 0,64 (0,24-1,70) |
| etanercept vs. infliximab | 0,60 (0,24-1,48) |
| ASAS20 (24 semanas) | |
| etanercept vs. infliximab | 0,80 (0,44-1,42) |
| ASAS50 (12 semanas) | |
| adalimumab vs. etanercept | 0,91 (0,50-1,64) |
| adalimumab vs. infliximab | 0,39 (0,09-1,69) |
| etanercept vs. infliximab | 0,43 (0,10-1,79) |
| ASAS70 (12 semanas) | |
| adalimumab vs. etanercept | 1,62 (0,63-4,17) |

2.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs

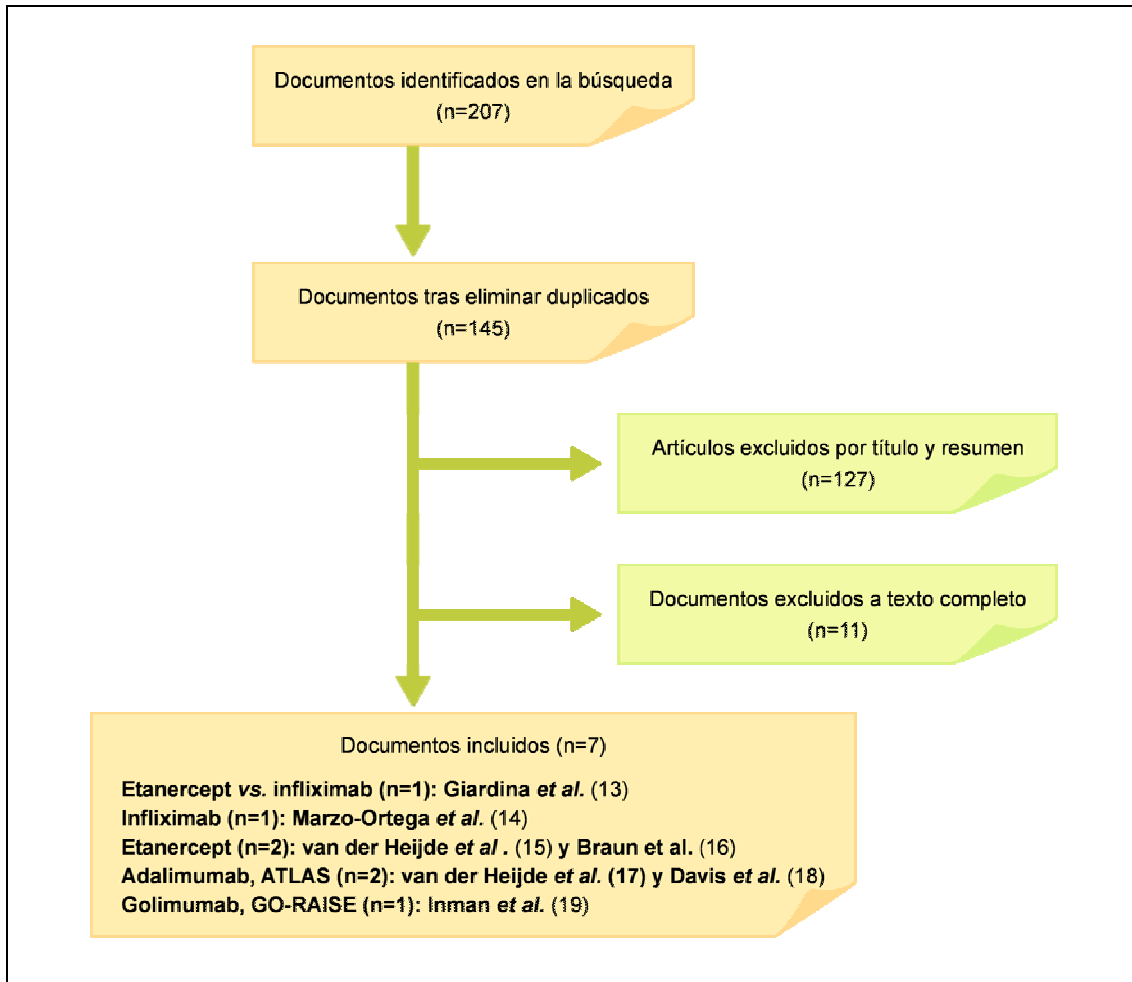
El informe de evaluación de la HTA (2), localizado en la búsqueda de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de agencias incluyó la literatura publicada hasta noviembre de 2005. Para actualizar el informe de evaluación se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de ECAs desde enero de 2005 hasta el 2 de noviembre de 2010.

Se localizaron 236 documentos (104 en MEDLINE y 132 EMBASE). Manualmente se eliminaron los artículos publicados entre enero y octubre de 2005 (29 referencias).

En la Figura 2 se representa el diagrama de flujo del proceso de selección de los ECAs en la revisión sistemática. De los documentos revisados, siete artículos cumplieron los criterios de inclusión.

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

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



2.B. ECAs evaluados en la actualización del informe de la HTA

Se han incluido siete artículos, un ECA de comparación directa de dos anti-TNF, Giardina *et al.* (13) y cuatro ECAs frente a placebo (14-19). El ECA ATLAS (17,18) y el estudio de etanercept (15,16) se publicaron cada uno de ellos en dos artículos. En cada ECA, un artículo especificaba los resultados asociados a calidad de vida y otro, el resto de las variables evaluadas.

Uno de estos ECAs, el estudio ATLAS (17), estaba incluido en el informe de la HTA como abstract y otro de ellos, el estudio de etanercept de van der Heijde *et al.* (15) también se incluyó en el informe de la HTA, como información procedente de la industria (estudio no publicado en el momento de elaboración del informe de la HTA).

2.B.1. ECA de comparación directa de anti-TNF

2.B.1.a. Descripción del ECA de etanercept vs. infliximab (13)

Sólo un ECA comparó de forma directa dos anti-TNF (infliximab y etanercept) en el tratamiento de EA activa (13). En las Tablas 7 y 8 se presentan las principales características del ECA.

La calidad del ECA fue baja, según la escala CASPE (Anexo V). Fue un ensayo abierto y unicéntrico. El análisis de eficacia incluyó a la población por ITT.

El número de pacientes aleatorizados fue de 50. Los pacientes recibieron etanercept 50 mg semanalmente o infliximab 5mg/Kg, las semanas 0, 2, 6 y posteriormente, cada 6 semanas. La mediana de seguimiento fue de 102 semanas.

Los pacientes incluidos en el ECA cumplían los criterios de New York modificados para el diagnóstico de la EA. Eran pacientes refractarios a AINEs y naïve para FAMEs y anti-TNF. Se excluyeron pacientes con anquilosis completa de columna.

Las características basales de los pacientes fueron similares en ambos grupos. El porcentaje de hombres fue del 79% y la duración media de la enfermedad fue de 15,5 años. No se especificó la medicación concomitante permitida en el ensayo.

| Tabla 7. Características del ECA de comparación directa (I) | | | | | | |
|--|---------|----|----|----------|----------------|-----------------------|
| Autor | Calidad | N | Na | Análisis | Aleatorización | Seguimiento (semanas) |
| Giardina (13) | baja | 50 | 50 | ITT | 1:1 | 102 |
| Calidad según CASPe [detallado en el Anexo V]. N = Tamaño muestral (n.º de pacientes randomizados). Na = Tamaño muestral utilizado en el análisis de eficacia. | | | | | | |

| Tabla 8. Características del ECA de comparación directa de dos anti-TNF (II) | | | | | | | | | | |
|--|---|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Autor | Tratamiento grupo A | Tratamiento grupo B | Tratamiento previo | Tratamiento concomitante permitido | Tratamiento concomitante no permitido | Hombres (%)* | duración enfermedad (años)* | dolor espalda basal (0-10 cm VAS)* | BASDAI basal (0-10 cm VAS)* | BASFI basal (0-10 cm VAS)* |
| Giardina (13) | infliximab 5mg/kg semanas 0,2,6 y posteriormente cada 6 semanas | etanercept 50mg semanales | no respuesta a AINE y naïve para FAME | no se indicó | no se indicó | 79 | 15,5 | 6,1 | 6,5 | 6,3 |
| * Valores correspondientes a la media entre pacientes con infliximab y etanercept. | | | | | | | | | | |

| Tabla 9. Resultados de eficacia a las 12 semanas y de seguridad en la semana 104, del ECA de comparación directa de dos anti-TNF | | | | |
|--|---------|---------|-----------------------|----------------------|
| Giardina (13) | ASAS 20 | ASAS 40 | media de cambio BASFI | % infecciones graves |
| Etanercept | 60% | 43% | -1,5 | 4 |
| Infliximab | 75% | 55% | -2,6 | 8 |
| p | ns | ns | s | ns |

2.B.1.b. Resultados de eficacia y seguridad del estudio comparativo

En la Tabla 9 se presentan los resultados de eficacia y seguridad del ECA de Giardina *et al.* (13). No se especificó cual fue la variable principal de eficacia. Se determinaron los porcentajes de pacientes que alcanzaron la respuesta ASAS20 y ASAS40 en las distintas semanas de evaluación, así como los valores de los índices BASFI y BASDAI.

No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento para las variables ASAS20, ni ASAS40 evaluadas en distintos periodos de tiempo.

En la semana 12, un mayor número de pacientes del grupo infliximab alcanzó una mejora significativa del BASDAI y BASFI, con respecto al grupo etanercept. Sin embargo, a partir de la semana 12, para todas las variables de eficacia analizadas se observó una convergencia en la respuesta de ambos brazos de tratamiento, hasta no observarse diferencias entre ambos grupos a partir de las 36 semanas de tratamiento.

Tras 104 semanas de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y etanercept, en ninguno de los efectos adversos observados, a excepción de las reacciones en el lugar de inyección.

2.B.2. ECAs frente a placebo

2.B.2.a. Descripción de los ECAs frente a placebo

Se localizaron cuatro ECAs (14-19) que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con anti-TNF asociado al tratamiento convencional frente a placebo más tratamiento convencional. En las Tablas 10 y 11 se presentan las principales características de los ECAs analizados.

La calidad fue media en un estudio (15) y media-alta en los tres estudios restantes (14,17,19) (Anexo V). En el estudio de Marzo-Ortega *et al.* (14) el tamaño muestral de los pacientes aleatorizados (n=42) fue muy inferior al del resto de los estudios. Además, el análisis no fue por ITT y no completaron el estudio un 17% de los pacientes (un 7% del grupo con tratamiento activo y un 36% del grupo placebo).

En relación al tipo de análisis, en dos de los ECAs se realizó el análisis de eficacia incluyendo a la población por ITT (17,19) y en los otros dos se presentaron los datos de eficacia con la población por ITT modificada (14,15).

El número total de pacientes incluidos en los estudios fue de 934.

La mediana de seguimiento en los diferentes estudios osciló entre 12 y 30 semanas. En dos de ellos (17,19), se produjo un “rescate temprano” para aquellos pacientes que, a mitad del periodo de seguimiento del estudio, no hubieran alcanzado una respuesta ASAS20. En ese caso, los pacientes del grupo placebo que cumplieron esta premisa iniciaron el tratamiento con el anti-TNF evaluado en el estudio.

En dos de los cuatro ECAs (15,19) no se permitió la inclusión de pacientes con anquilosis completa de columna, en el ECA ATLAS (17) se permitió la inclusión de estos pacientes, mientras que en el estudio de Marzo-Ortega *et al.* no se especificó (14).

En cuanto a las características basales de los pacientes, el porcentaje de hombres osciló entre el 73 y el 81%. La duración de la enfermedad estuvo entre 6,2 y 10,6 años. Los valores del índice BASDAI, oscilaron entre 6,1 y 6,6 cm, los valores del índice BASFI entre 5 y 6,3 cm y valores de dolor de espalda total entre 6,1 y 7,5 cm (todos los datos anteriores considerando una escala EVA del 0 al 10).

En tres de los ECAs (14,17,19) se especificó que los pacientes incluidos en el estudio eran refractarios a AINEs o FAMES. No se indicó el tratamiento previo en uno de los estudios (15).

En los ECAs ATLAS (17), GO-RAISE (19) y en el estudio de etanercept de van der Heijde *et al.* (15) se permitió como tratamiento concomitante sulfasalazina, MTX, hidroxicloroquina, corticoides orales y AINEs. En el estudio de Marzo-Ortega *et al.*, únicamente se permitieron AINEs y corticoides orales (14).

| Tabla 10. Características de los ECAs frente a placebo (I) | | | | | | |
|---|----------------|----------|-----------|-----------------|---------------|---|
| Autor | Calidad | N | Na | Análisis | Aleat. | Seguimiento (semanas) |
| Marzo-Ortega (14) | media-alta | 42 | 35 | ITTm | 2:1 | 30 |
| etanercept van der Heijde (15) Braun (16) | media | 361 | 356 | ITTm | 3:3:1 | 12 |
| ATLAS van der Heijde (17) Davis (18) | media-alta | 315 | 315 | ITT | 2:1 | 12 semanas como ECA y de la semanas 12 a la 24 rescate temprano * |
| GO-RAISE Inman** (19) | media-alta | 216 | 216 | ITT | 1,8:1 | 14 semanas.vs placebo y a partir de la semana 16, rescate temprano*** |

Calidad según CASPe (detallado en el Anexo V).
N = Tamaño muestral (nº de pacientes randomizados).
Na = Tamaño muestral utilizado en el análisis de eficacia.
* En el "rescate temprano" del ECA ATLAS, todos los pacientes reciben tratamiento activo.
** El ECA GO-RAISE se evaluaron dos dosis de golimumab frente a placebo. Sólo se indican los resultados de la dosis aprobada en ficha técnica (50mg mensuales).
*** En el "rescate temprano" del ECA GO-RAISE, todos los pacientes que reciben placebo pasaron a recibir golimumab 50 mg mensuales. Los pacientes con tratamiento activo con golimumab 50 mg mensuales, en el "rescate temprano" aumentaron la dosis a 100 mg mensuales.

| Tabla 11. Características de los ECAs frente a placebo (II) | | | | | | | | | | |
|---|---|---------------------------|---|--|--|--------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Autor | Tratamiento grupo anti-TNF | Tratamiento grupo control | Tratamiento previo | Tratamiento concomitante permitido | Tratamiento concomitante no permitido | Hombres (%)* | duración enfermedad (años)* | dolor espalda total (0-10 cm VAS)* | BASDAI Basal (0-10 cm VAS*) | BASFI Basal (0-10 cm VAS)* |
| Marzo-Ortega (14) | Infliximab 5 mg/kg semanas 0,2,6,14 y 22 + MTX 7,5 mg/sem | placebo + MTX 7,5 mg/sem | no respuesta a AINEs o FAME | AINEs y corticoides orales, todos reciben ácido fólico | otros FAMES, corticoides intrarticulares e intramusculares | 81 | 9 | 6,2 | 6,7 | 6,4 |
| etanercept van der Heijde (15) Braun (16) | etanercept (50 mg/sem o 25 mg/2 veces en semana) | placebo | no se especificó | sulfasalazina, MTX, hidroxicloroquina, corticoides orales, AINEs | anti-TNF, otros FAMES | 74 | 9,4 | 6,3 | 6,1 | 5,9 |
| ATLAS van der Heijde (17) Davis (18) | adalimumab 40mg cada 2 semanas | placebo | intolerancia o falta de respuesta a uno o más AINEs, no respuesta a uno o más FAMES | sulfasalazina, MTX, hidroxicloroquina, prednisona, AINEs | anti-TNF, ciclosporina, azatioprina, otros FAMES, corticoides intraarticulares | 75 | 10,6 | 6,5 | 6,3 | 5,4 |
| GO-RAISE Inman (19) | golimumab 50mg s.c./mes | placebo | no respuesta a AINEs o FAMES | sulfasalazina, MTX, hidroxicloroquina, prednisona, AINEs | anti-TNF, inmunosupresores, otros FAMES, leflunomida | 73 | 6,2 | 7,5 | 6,6 | 5 |

* Valores correspondientes a la media entre los pacientes con anti-TNF y grupo control.

| Tabla 12. Resultados de eficacia y seguridad de los ECAs frente a placebo | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|--------------------|----|--|----------------|---|--|----------------------|---|--|------------------------------|---|-----------------------|----------------------|---|
| Autor | ASAS20 anti-TNF (%) | ASAS20 control (%) | p | ASAS40 anti-TNF (%) | ASAS40 control | p | ASAS 5/6 anti-TNF (%) | ASAS 5/6 control (%) | p | Remisión parcial anti-TNF (%) | Remisión parcial control (%) | p | BASDAI50 anti-TNF (%) | BASDAI50 control (%) | p |
| Marzo-Ortega (14) | 71 (semana 10) | 28 (semana 10) | s | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 50 (semana 30) | 21 (semana 30) | ns | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| etanercept van der Heijde (15) | 74,2 (dosis 50 mg) | 37,3 | s | 58,1 (dosis 50mg) | 21,6 | s | 70,3 (dosis 50 mg) | 27,5 | s | 31,6 (dosis 50mg) | 5,9 | s | 60 (dosis 50mg) | 19,6 | s |
| | 71,3 (dosis 25 mg) | | | 53,3 (dosis 25 mg) | | | 72 (dosis 25mg) | | | 21,3 (dosis 25mg) | | | 58 (dosis 25mg) | | |
| ATLAS van der Heijde (17) | 58,2 | 20,6 | s | 39,9 | 13,1 | s | 48,6 | 13,1 | s | 20,7 | 3,7 | s | 45,2 | 15,9 | s |
| GO-RAISE Inman (19) | 59,4 | 21,8 | s | No se aportó el valor numérico, sólo gráfico | | s | No se aportó el valor numérico, sólo gráfico | | s | No se aportó el valor numérico, sólo gráfico | | s | 45,9 | 15,4 | s |

| Tabla 12. Resultados de eficacia y seguridad de los ECAs frente a placebo (continuación) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------------|----|------------------------|-----------------------|----|---|---|----|-----------------------|---------------------|----|-----------------------|----------------------|----|
| Autor | cambio BASFI anti-TNF | cambio BASFI placebo | p | cambio BASDAI anti-TNF | cambio BASDAI placebo | p | infecciones anti-TNF (%) | infecciones placebo (%) | p | Cambio ASQoL anti-TNF | Cambio ASQoL | p | Cambio SF-36 anti-TNF | Cambio SF-36 placebo | p |
| Marzo-Ortega (14) | -1,72 (semana 10) | +0,1 (semana 10) | s | -3,11 (semana 10) | -1,38 (semana 10) | s | Infecciones del TRS 7 | Infecciones del TRS 14,3 | ns | -6,5 (semana 10) | +0,5 (semana 10) | s | - | - | - |
| | -1,64 (semana 30) | -0,32 (semana 30) | ns | -1,85 (semana 30) | -0,84 (semana 30) | ns | | | | -5,5 (semana 30) | +1 (semana 30) | ns | | | |
| etanercept van der Heijde (15) | No se aportó el valor numérico, sólo gráfico | | s | - | - | - | Cualquier infección 22,6 TRS 7,7 (dosis 50 mg) | Cualquier infección 23,5 TRS 13,7 | ns | - | - | - | 8 dominios | 8 dominios | s* |
| Braun (16) | | | | | | | Cualquier infección 22,0 TRS 8,0 (dosis 25 mg) | | | | | | | | |
| ATLAS van der Heijde (17) | - | - | - | -2,6 | -0,8 | s | Cualquier infección 31,7 Infecciones graves 0,0 (semana 24) | Cualquier infección 21,5 Infecciones graves 0,9 (semana 24) | ns | -3,2 | -1,0 | s | CSF 6,9 | CSF 1,6 | s* |
| Davis (18) | | | | | | | | | | | | | 8 dominios | 8 dominios | s* |
| GO-RAISE Inman (19) | -1,4 | 0,1 | s | - | - | - | Infecciones graves 0,0 TRS 13,8 (semana 24) | Infecciones graves 1,3 TRS 7,8 (semana 24) | ns | - | - | - | CSF 7,3 CSM 1,5 | CSF 2,4 CSM 0,1 | s |

+ significativo para siete de los dominios; * significativo para seis de los dominios.

2.B.2.b. Resultados de eficacia y seguridad de los ECAs frente a placebo

Los principales resultados de eficacia y seguridad de los ECAs se presentan en la Tabla 12.

En los estudios de etanercept, adalimumab y golimumab se evaluó la calidad de vida con el cuestionario de salud SF-36. En los tres casos se observó una mejora estadísticamente significativa con respecto a placebo. Para adalimumab y golimumab los cambios en el CSF, con ambos anti-TNF fueron similares. En el caso de adalimumab y etanercept también se describieron los cambios en cada uno de los ocho dominios del cuestionario SF-36, los cuales, igualmente, alcanzaron valores próximos entre sí.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar cada anti-TNF con el grupo placebo, en la tasa de infecciones del TRS, ni en las infecciones graves.

2.B.3. Comparaciones indirectas ajustadas, mediante el método de Bucher *et al.*

Para comparar la eficacia relativa de los anti-TNF disponibles para el tratamiento de la EA, lo idóneo sería disponer de ECAs de buena calidad que comparasen directamente las distintas alternativas. Sin embargo, en la actualización del informe de evaluación la HTA sólo se ha localizado un ECA en el que se compararon directamente dos de los cuatro agentes biológicos autorizados para el tratamiento de pacientes adultos con EA activa.

Por tanto, en ausencia de este tipo de ensayos, para realizar estimaciones de la eficacia relativa, se realizó en este informe un análisis de comparaciones indirectas ajustadas mediante el método de Bucher *et al.* (10). Para que se considere apropiado el empleo esta metodología es necesario que las características de los sujetos de los estudios, el diseño metodológico de los mismos y la terapia de grupo de control sean similares. No existen métodos estadísticos para determinar esta homogeneidad, por lo que el único criterio es una valoración cualitativa de las características de los ECAs.

Sólo se han incluido en el análisis de comparaciones indirectas ajustadas el estudio ATLAS (17), el estudio de etanercept de van der Heijde *et al.* (15) y el ECA GO-RAISE (19). El ECA de Marzo-Ortega *et al.* (14) no se incluyó en el análisis de comparaciones indirectas ajustadas debido al pequeño tamaño muestral (n=42) y al elevado porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento (17%).

El estudio de Giardina *et al.* (13) es el primer ensayo de comparación directa entre agentes biológicos anti-TNF en el tratamiento de la EA y podría haberse combinado con las comparaciones indirectas ajustadas en un metanálisis de comparaciones mixtas de tratamientos. Sin embargo, se ha excluido en el análisis de eficacia relativa de los anti-TNF de este informe, por su baja calidad y por los problemas metodológicos del estudio como aleatorización dudosa (se indicó 'asignación alternativa'), bajo tamaño muestral, estudio abierto y unicéntrico.

En la Tabla 13 se indican los RR y sus respectivos IC del 95% de cada medicamento frente a placebo, en los ECAs de la actualización bibliográfica de la HTA. Los valores se determinaron utilizando la calculadora de RR del SIGN (11).

En la Tabla 14 se indican los RR y sus respectivos IC del 95%, calculados mediante el software de comparaciones indirectas ajustadas de la CADTH (12).

| Tabla 13. Determinación del RR e IC 95% de cada medicamento frente a placebo, con los datos de los ECAs de la actualización bibliográfica de la HTA | |
|--|--------------------|
| RR (IC 95%) de cada anti-TNF frente a placebo | |
| Variables | RR (IC 95%) |
| BASDAI50 (12 semanas) | |
| etanercept | 3,00 (1,69-5,31) |
| adalimumab | 2,84 (1,79-4,51) |
| golimumab (14 semanas) | 2,97(1,71-5,15) |

| Tabla 14. Comparaciones indirectas ajustadas | |
|---|--------------------|
| Comparaciones indirectas ajustadas | |
| Variables | RR (IC 95%) |
| BASDAI50 (12 semanas) | |
| adalimumab vs. etanercept | 0,95 (0,45-1,98) |
| adalimumab vs. golimumab | 0,96 (0,47-1,96) |
| etanercept vs. golimumab | 1,01 (0,47-2,24) |

En relación al índice BASDAI50, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres medicamentos anti-TNF en el tratamiento de pacientes adultos con EA activa, basándose en comparaciones indirectas ajustadas.

3. Comparaciones indirectas ajustadas

El ECA ATLAS y el estudio de etanercept, ambos incluidos en la actualización bibliográfica, habían sido considerados en el informe de la HTA (uno de ellos fue incluido como *abstract* y el otro, con los datos aportados por la industria). Finalmente, se han realizado las comparaciones indirectas ajustadas con los RR obtenidos de los metanálisis de efectos fijos o aleatorios (según la heterogeneidad en cada caso) del informe de la HTA, y con los datos del ECA GO-RAISE de golimumab.

En el ECA GO-RAISE, sólo se dispone del valor numérico de la variable ASAS20. Por lo que sólo ha sido posible realizar las comparaciones indirectas ajustadas de los cuatro anti-TNF para la variable respuesta ASAS20.

En la Tabla 15 se indica el RR y el IC del 95% de golimumab frente a placebo. Se determinó utilizando la calculadora de RR del SIGN (11). En la Tabla 16 se indican los RR y sus respectivos IC del 95%, calculados mediante el software de comparaciones indirectas ajustadas de la CADTH (12).

En relación al respuesta ASAS20, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro medicamentos anti-TNF, en el tratamiento de pacientes adultos con EA activa, basándose en el análisis de comparaciones indirectas ajustadas.

| Tabla 15. Determinación del RR e IC 95% de golimumab frente a placebo | |
|--|--------------------|
| ASAS20 (12 semanas) | RR (IC 95%) |
| golimumab (14 semanas) | 2,73 (1,75-4,24) |

| Tabla 16. Comparaciones indirectas ajustadas | |
|---|--------------------|
| Comparaciones indirectas ajustadas | |
| ASAS20 (12 semanas) | RR (IC 95%) |
| adalimumab vs. etanercept | 1,08 (0,67-1,71) |
| adalimumab vs. golimumab | 0,84 (0,46-1,54) |
| adalimumab vs. infliximab | 0,64 (0,24-1,70) |
| etanercept vs. infliximab | 0,60 (0,24-1,48) |
| etanercept vs. golimumab | 0,78 (0,48-1,27) |
| infliximab vs. golimumab | 1,30 (0,49-3,50) |

Conclusiones

Sólo se ha localizado un ECA que compara dos anti-TNF (etanercept vs. infliximab). Por tanto, en ausencia de este tipo de ensayos, para la evaluación comparada de la eficacia y seguridad de los diferentes anti-TNF en el tratamiento de pacientes con EA activa, se han considerado las comparaciones indirectas ajustadas frente a placebo.

- No se observan diferencias significativas en la eficacia entre infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab en relación a la respuesta ASAS20 y al índice BASDAI50.
- No se observan diferencias significativas en la seguridad entre infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab en relación a la incidencia de infecciones graves e interrupción del tratamiento debido a efectos adversos.

Referencias

1. Montilla Salas J, Muñoz Gomáriz E, Collantes E. Metaanálisis de la eficacia del tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante. *Reumatol Clin*. 2007;3(5):204-12.
2. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11(28).
3. Ficha técnica Remicade®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]. [citado 11 oct 2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tOal9J1E>).
4. Ficha técnica Enbrel®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]. [citado 11 oct 2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tOb5FM8l>).
5. Ficha técnica Humira®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]. [citado 11 oct 2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tObDM76w>).
6. Ficha técnica Cimzia®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]. [citado 11 oct 2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tOcOfqIU>).
7. Ficha técnica Simponi®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]. [citado 11 oct 2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5tObjN6WN>).
8. Methodology checklist 1: Systematic reviews and meta-analyses. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [Internet]. [citado 28 sep 2010]. URL: <http://cys.bvsalud.org/lildbi/docsonline/1/7/171-sign50annexc.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5t56ww0aD>).
9. Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de ensayos clínicos. [Internet]. [citado 28 oct 2008]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buEb9m6J>).
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
11. Risk calculator. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [Internet]. [citado 24 nov 2010]. URL: <http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5uThIAmLX>).

12. Indirect Treatment Comparison Software Application. Canadian Agency for Drugs and Technologies. [Internet]. [citado 23 nov 2010]. URL: <http://www.cadth.ca/index.php/en/itc-user-guide>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5uSAoH30R>).
13. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30(11):1437-40.
14. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1568-75.
15. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van dH-B, I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1572-7.
16. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology.* 2007;46(6):999-1004.
17. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-46.
18. Davis JC, Revicki D, van der Heijde D, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(6):1050-7.
19. Inman RD, Davis J, van der HD, Diekman L, Sieper J, Sung IK, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402-12.
20. Guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. BSR Guidelines for prescribing TNFá Blockers in Adults with Ankylosing Spondylitis. [Internet]. 2004. [citado 17 nov 2010]. URL: http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2009/p/prescribing_tnf_alpha_blockers_in_adults_with_ankylosing_spondylitis.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5uJBb7bWZ>).
21. ESPOGUÍA. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. [Internet]. [citado 23 nov 2010]. URL: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/Espoguia/EspoguiaESP.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5uTlxc7r>).
22. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
23. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
24. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Toyos FJ, Navarro-Sarabia F. Adaptación transcultural y validación de una versión en español de un instrumento específico para medir calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con espondilitis anquilosante: el ASQoL. *Reumatol Clin.* 2006;2:64-9.
25. Migliore A, Broccoli S, Bizzi E, Lagana B. Indirect comparison of the effects of anti-TNF biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. *J Med Econ.* 2012;15(3):473-80.

26. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, Basch A, Tebib J, Gossec L, et al. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1756-61.
27. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):678-81.
28. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: Results of a fifty-four-week study. *Arthritis Care Res.* 2006;55(5):812-6.
29. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4005-14.
30. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Care Res.* 2008;59(9):1270-8.
31. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1218-21.
32. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GTD, Ballal S, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2030-7.
33. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis J. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: Results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol.* 2008;35(7):1346-53.
34. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1981-91.
35. Visvanathan S, van der HD, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):175-82.
36. Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res.* 2010;62(9):1266-71.
37. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1926-8.

Anexos

Anexo I. Estrategias de búsqueda

A. Estrategias de búsqueda de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias

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. *Tumor Necrosis Factor-alpha/
5. or/1-4
6. *Spondylitis, Ankylosing/
7. (spondyl* and (ankylo* or rheumatoid)).ti.
8. or/6-7
9. and/5,8
10. (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or scopus.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/)))
11. 9 and 10

EMBASE

- #1. (anti-tnf OR tnf-alpha inhibitor? OR infliximab or remicade or etanercept or enbrel or adalimumab or humira or certolizumab or cimzia or golimumab or simponi):ti
- #2. 'tumor necrosis factor alpha'/mj
- #3. #1 OR #2
- #4. 'ankylosing spondylitis'/mj
- #5. (spondyl* and (ankylo* or rheumatoid)):ti
- #6. #4 OR #5
- #7. #3 AND #6

#8. ('meta analysis'/de or 'systematic review'/de or ('meta *2 analysis' or metaanalys* or 'systematic *2 review ' or 'systematic *2 overview') OR ((Cancerlit or Cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or cinhal or 'science citation index' or bids):ab) OR ("reference lists" or bibliography or hand-search or 'hand-searches' or "manual search" or "relevant journals") OR (('data extraction' or 'selection criteria' or 'study selection' or 'data synthesis'):ab)) NOT (Letter:it or editorial:it or note:it or (animal/de not (human/de and animal/de)))

#9. #7 AND #8

CRD Databases (DARE, HTA, NHS EED)

#1. spondyl*:ti AND (ankylo*:ti OR rheumatoid:ti)

#2. infliximab OR remicade OR etanercept OR enbrel OR adalimumab OR humira OR certolizumab OR cimzia OR golimumab OR simponi OR tnf* OR anti-tnf*

#3. #1 and #2

Cochrane Library

spondyl* and (ankylo* or rheumatoid)

B. Estrategias de búsqueda de ECAs

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. *Tumor Necrosis Factor-alpha/
5. or/1-4
6. *Spondylitis, Ankylosing/
7. (spondyl* and (ankylo* or rheumatoid)).ti.
8. or/6-7
9. and/5,8
10. (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or Trial*.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))
11. 9 and 10
12. limit 11 to yr="2005 -Current"

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 alpha'/mj

3. #1 OR #2
4. 'ankylosing spondylitis'/mj
5. spondyl*:ti AND (ankylo*:ti OR rheumatoid: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*: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'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
9. #7 AND #8 AND [embase]/lim AND [2005-2011]/py

Anexo II.

Criterios de New York modificados para el diagnóstico de la EA (2)

- Criterios radiológicos: sacroilitis, grado II bilateral o grado III o IV unilateral.
- Criterios clínicos (dos de los tres siguientes):
 - c) dolor de espalda leve y rigidez durante más de 3 meses que mejora con el ejercicio, pero no con el reposo.
 - d) limitaciones de la movilidad de la columna lumbar en las zonas sagital y frontal.
 - e) limitaciones de la expansión torácica relativa a los valores normales según edad y género.

EA activa (20)

La enfermedad espinal activa se define como:

- BASDAI \geq 4 cms.
- dolor espinal EVA (en la última semana) \geq 4 cms.

Ambos en dos ocasiones, tras al menos cuatro semanas de cualquier cambio de tratamiento.

Evaluación de la EA (21)

La actividad de la EA, en la evaluación de la respuesta terapéutica se valora con el índice BASDAI. Este índice se compone del resultado sobre las EVAs de fatiga, dolor axial, dolor articular periférico, entesitis y rigidez matutina (y duración de la rigidez). En este índice se basan las variables clínicas más utilizadas en la literatura médica: BASDAI50 y ASAS20.

- BASDAI50: Mejoría \geq 50% del índice BASDAI en relación a una determinación previa.
- Respuesta ASAS20: se define como una mejora relativa de al menos el 20% y absoluta de al menos una unidad en tres de los siguientes cuatro dominios, sin empeoramiento \geq 20% y \geq 1 unidad del dominio restante:
 - f) valoración global de la enfermedad por el paciente, medida en una EVA de 0 a 10.
 - g) valoración del dolor por el paciente en una EVA de 0 a 10.
 - h) valoración de la función física con el índice BASFI en una escala de 0 a 10.
 - i) valoración de la inflamación de la columna (0, ausente; 10, muy intensa), determinada mediante la media de los últimos dos ítems del índice BASDAI.
- La respuesta ASAS40 se define de forma análoga al ASAS20, pero con una mejoría de al menos el 40% y \geq 2 unidades (en una escala de 0 a 10), sin empeoramiento ninguno del dominio restante.
- Se considera remisión parcial ASAS a la existencia de un valor no mayor de dos unidades en cada uno de los cuatro dominios del ASAS (escala de 0 a 10).
- Los pacientes respondedores con un ASAS 5/6 se definen como los pacientes que presentan una mejoría superior al 20% en cinco de los siguientes seis dominios: los cuatro dominios del ASAS 20, niveles de proteína C reactiva y movilidad espinal, determinada mediante la prueba de Schober's.

El índice de BASFI es la herramienta más utilizada para la valoración de la función física en pacientes con EA. Este índice validado consta de 10 preguntas en las que valora la capacidad del paciente para desenvolverse con la enfermedad.

El daño estructural y la progresión de la enfermedad se evalúan mediante pruebas radiográficas.

Índice BASDAI (22)

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta.

Todas las preguntas se refieren a la última semana.

- ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

 ausente muy intensa
- ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?

 ausente muy intenso
- ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?

 ausente muy intenso
- ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

 ausente muy intenso
- ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

 ausente muy intensa
- ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

 0 horas 1 horas 2 o más horas

Índice BASFI (23)

Por favor marque con una X el recuadro que representa su respuesta.

Todas las preguntas se refieren a la última semana.

1. ¿Puede ponerse los calcetines (o medias) sin la ayuda de otros medios externos?

fácilmente imposible

2. ¿Puede agacharse a recoger un bolígrafo del suelo sin la ayuda de otros medios?

fácilmente imposible

3. ¿Puede alcanzar un objeto elevado sin la ayuda de alguien o de otros medios?

fácilmente imposible

4. ¿Puede usted levantarse de una silla sin utilizar las manos o alguna otra ayuda?

fácilmente imposible

5. ¿Puede usted darse la vuelta en la cama sin ayuda?

fácilmente imposible

6. ¿Puede permanecer de pie durante 10 minutos sin sentir molestias?

fácilmente imposible

7. ¿Puede subir 12-15 escalones poniendo sólo un pie en cada uno de ellos sin utilizar el pasamano o algún otro tipo de apoyo?

fácilmente imposible

8. ¿Puede usted mirar por encima de su hombro sin tener que volverse?

fácilmente imposible

9. ¿Puede realizar actividades que requieran esfuerzo: ejercicio, deporte, jardinería?

fácilmente imposible

10. ¿Puede realizar actividades durante todo el día, en el hogar o en el trabajo?

fácilmente imposible

Cuestionario específico de calidad de vida para pacientes con EA (ASQoL) (24)

Las siguientes frases han sido pronunciadas por pacientes con espondilitis anquilosante. Por favor, léelas detenidamente y responda sí o no según la frase se corresponda o no a su situación EN ESTE MOMENTO.

- | | |
|---|---|
| 1. Mi estado de salud me impide ir a algunos sitios | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 2. A veces tengo ganas de llorar | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 3. Tengo dificultad para vestirme | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 4. Tengo que hacer un esfuerzo para realizar tareas en casa | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 5. Me es imposible dormir | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 6. No puedo realizar actividades con la familia o amigos | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 7. Siempre me siento cansado/a | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 8. Tengo que dejar lo que estoy haciendo para descansar | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 9. Tengo dolor insoportable | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 10. Me lleva mucho tiempo arrancar por la mañana | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 11. Soy incapaz de realizar tareas en casa | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 12. Me canso fácilmente | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 13. Con frecuencia me siento frustrado/a | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 14. El dolor siempre está ahí | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 15. Me siento un/a perdedor/a | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 16. Me cuesta trabajo lavarme el pelo | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 17. Mi enfermedad me baja la moral | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |
| 18. Me preocupa desmoralizar a la gente de mi alrededor | Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> |

Anexo III: Resultados de la actualización de la búsqueda bibliográfica periodo 2010-2012

Tras eliminar duplicados se han obtenido un total de 113 documentos en la actualización de las búsquedas bibliográficas en las diferentes bases de datos, desde el 2 de noviembre de 2010 hasta el 16 de noviembre de 2012.

Se ha localizado una revisión sistemática con metanálisis que, debido a la ausencia de ECAs de comparación directa entre los distintos agentes biológicos, compara de forma indirecta etanercept, infliximab y adalimumab (tres de los cuatro fármacos biológicos indicados para espondilits anquilosante) (25). Se incluyen tres de los ECAs considerados en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la *Health Technology Assessment* incluido en este informe (2). Las comparaciones indirectas se realizan empleando estadística bayesiana (comparaciones mixtas de tratamientos) (25). Los resultados son comparables a los obtenidos en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la *Health Technology Assessment*, por lo que no se afectan las conclusiones realizadas en este informe.

Anexo IV. Referencias excluidas por título y resumen y referencias excluidas tras lectura a texto completo

1.A. Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de revisiones sistemáticas y metanálisis

| Motivos de exclusión | MEDLINE + EMBASE + CRD + IME |
|--|------------------------------|
| Otros diseños | 12 |
| No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática | 8 |
| No coincide con el objetivo de la revisión sistemática | 5 |
| Protocolo de una revisión sistemática | 1 |
| Idioma distinto a inglés o español | 1 |
| TOTAL | 27 |

1. B. Artículos excluidos tras la lectura del texto completo

| Estudio | Motivos de exclusión |
|---|--|
| Montilla Salas <i>et al.</i> (1) | No se agruparon los resultados por medicamento, ni se compararon los anti-TNF entre sí. Sólo se indicaron los datos de los anti-TNF como grupo frente a placebo. |
| Fouque-Aubert <i>et al.</i> (26) | |

2.A. Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de ECAs

| Motivos de exclusión | MEDLINE + EMBASE |
|--|------------------|
| Otros diseños | 80 |
| No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática | 14 |
| No coincide con el objetivo de la revisión sistemática | 18 |
| Dosis del anti-TNF no aprobada en ficha técnica | 2 |
| Abstracts | 4 |
| Evaluación de otras variables | 4 |
| Comparación de dos dosis de anti-TNF | 3 |
| Idioma distinto a inglés o español | 2 |
| TOTAL | 127 |

2.B. Artículos excluidos tras la lectura del texto completo

| Estudio | Motivos de exclusión |
|-----------------------------------|--|
| Haibel et al. (2006) (27) | Los 15 pacientes del estudio de intervención no controlado recibieron inicialmente adalimumab 40 mg cada 2 semanas. Aquellos pacientes que no alcanzaron una mejora del 50% del índice BASDAI recibieron adalimumab 40 mg semanalmente, a partir de la semana 12 (dosis no autorizada en ficha técnica). |
| Cantini et al. (28) | Estudio de 23 pacientes resistentes o intolerantes a terapia previa con infliximab, que recibieron etanercept 50 mg/semana durante 54 semanas. |
| Lambert et al. (29) | Pacientes de uno de los ECAs incluidos en el informe de la HTA. En este estudio no se evaluaron las variables de eficacia clínica de interés definidas en esta revisión sistemática. Se realizó resonancia magnética nuclear de las articulaciones y se determinó la puntuación SPARCC (<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>) para las articulaciones. |
| Braun et al. (30) | Estudio de extensión de 102 semanas de uno de los ECAs incluidos en el informe de la HTA. Todos los pacientes recibieron infliximab a partir de la semana 24. |
| van der Heijde et al. (31) | Pacientes del ECA ATLAS. En este estudio se analizaron exclusivamente los resultados de eficacia y seguridad del subgrupo de 11 pacientes con anquilosis espinal total. |
| Maksymowych et al. (32) | Pacientes de uno de los ECAs incluidos en el informe de la HTA. En este estudio no se evaluaron las variables de interés definidas en esta revisión sistemática para determinar la eficacia clínica. Se determinaron distintos biomarcadores. |
| Revicki et al. (33) | Pacientes del ECA ATLAS. En este estudio se recogieron algunas de las variables descritas por el paciente y se correlacionaron con la calidad de vida. |
| Haibel et al. (2008) (34) | El ECA evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con espondiloartritis axial. Se excluyeron aquellos pacientes con sacroilitis definida radiográficamente, requisito de los criterios de New York modificados. |
| Visvanathan et al. (35) | Pacientes de uno de los ECAs incluidos en el informe de la HTA. En este estudio no se evaluaron las variables de eficacia clínica de interés. Se determinó la densidad mineral ósea de la cadera y de la columna, así como los niveles de distintos biomarcadores, como fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina. |
| Deodhar et al. (36) | Pacientes del ECA GO-RAISE. En este estudio se analizó una variable no definida como variable de interés en esta revisión sistemática para determinar la eficacia clínica (alteraciones del sueño). |
| Barkham et al. (37) | ECA que comparaba etanercept vs. placebo y en el cual los datos de las variables de eficacia clínica no están disponibles. Se determinó la inestabilidad laboral. |

Anexo V: Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Evaluación de la calidad del informe de evaluación de la HTA

| McLeod et al. (2) | |
|---|--|
| Sección 1: VALIDEZ INTERNA | |
| <p><i>En una revisión sistemática adecuadamente realizada.</i></p> <p><i>Los criterios se cumplen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Adecuadamente.</i> • <i>Parcialmente.</i> • <i>No se cumple adecuadamente.</i> • <i>No indicado.</i> • <i>No aplicable.</i> | |
| 11.1 | <p>¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Población: pacientes adultos con EA activa. • Intervención: infliximab, etanercept o adalimumab + tratamiento convencional. • Comparador: tratamiento convencional (AINEs, fisioterapia, FAMEs o glucocorticoides), sin tratamiento con anti-TNF. • Resultados: <p><i>Eficacia:</i> respuesta basada en los criterios ASAS, actividad de la enfermedad determinada a través del índice BASDAI, capacidad funcional mediante el índice BASFI, dolor u otros síntomas o calidad de vida (mediante el cuestionario SF-36 o escalas específicas para pacientes con EA).</p> <p><i>Seguridad:</i> efectos adversos</p> • Diseño: ECAs doble ciego, publicados a texto completo o como abstracts. En ausencia de suficiente información procedente de ECAs, podían incluirse estudios no aleatorios (por ej., fase I). <p>Se cumple adecuadamente.</p> |
| 11.2 | <p>¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Descripción de las bases de datos donde han realizado la búsqueda bibliográfica: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, DARE, EMBASE, base de datos de la HTA, ISI Web of Science y MEDLINE.</i> <p>Además, se revisaron las referencias de los estudios incluidos y la información aportada por la industria.</p> <p>Inicialmente, se decidió considerar la información no publicada procedente de abstracts de congresos de sociedades de reumatología (BSR, EULAR y ACR). Posteriormente, considerando el escaso beneficio adicional de la inclusión de los mismos y debido al volumen de información localizada a través de la búsqueda en las bases de datos, se consideró no incluir abstracts adicionales en la revisión sistemática. Todos los abstracts que se incluyeron en la revisión sistemática estaban indexados y fueron identificados en las bases de datos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Período de inclusión: hasta noviembre de 2005. • Descripción de los criterios de inclusión: ver apartado 1.1. • Descripción de los criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> – ECAs que sólo proporcionarán análisis o datos intermedios. – ECAs que proporcionarán sólo datos de un subgrupo de pacientes. – ECAs en desarrollo. – ECAs en los que el número de pacientes tratados o el estadio de la enfermedad no se estuviera especificado. – ECAs con una duración inferior a 6 semanas. – ECAs no publicados en inglés. <p>Descripción del método de evaluación de la calidad de los estudios individuales seleccionados: La calidad de los estudios fue evaluada de forma independiente por dos evaluadores utilizando los criterios del CRD. Las discrepancias entre los evaluadores se resolvieron mediante discusión.</p> <p>Descripción del proceso de selección de estudios: La selección inicial de los artículos, a partir de título y abstract y la extracción de datos fue realizada por tres evaluadores. Los datos fueron extraídos por uno de ellos a una base de datos en Access y un segundo evaluador revisó la extracción de los mismos. En los anexos del informe de la HTA se detallaron los motivos de exclusión de los artículos.</p> <p>Se cumple adecuadamente.</p> |

| McLeod <i>et al.</i> (2) (continuación) | | |
|--|--|---|
| Sección 1: VALIDEZ INTERNA | | |
| 11.3 | ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes? | <ul style="list-style-type: none"> • ¿Se describen las estrategias de búsqueda de cada una de las bases de datos consultadas? Ver apartado 1.2. • ¿Se indica que se realizó una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes? <p>Se revisaron las referencias de los estudios incluidos. También realizaron una búsqueda manual en abstracts de tres congresos de reumatología (desde el año 2.003 hasta enero de 2.005) (BSR, EULAR y ACR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Se indica que se realizó una búsqueda en registros de ensayos clínicos? <p>Se buscó en la <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>. Se cumple adecuadamente.</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 por pares, utilizando los criterios del CRD, con ítems sobre la aleatorización, cegamiento, comparabilidad de los grupos de tratamiento y pérdidas de pacientes durante el estudio. • ¿Se indica si los estudios fueron enmascarados y anonimizados antes de la lectura crítica por una persona independiente? No se indicó. • ¿Se describe la concordancia entre evaluadores? No se describió. <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). | <p>Los ECAs de adalimumab incluyeron exclusivamente pacientes que cumplieron los criterios BSR para tratamiento con anti-TNF. Esto no se detalló en los ECAs de etanercept e infliximab y podría afectar a la comparabilidad de los resultados obtenidos.</p> <p>Los ECAs se consideraron comparables y se realizó un metanálisis con las diferentes variables. También se realizó un análisis de subgrupos considerando los distintos anti-TNF.</p> <p>Además, se utilizaron dos modelos de metanálisis: uno que asumía la ausencia de correlación entre las variables medidas en diferentes puntos temporales y otro longitudinal que asumió correlación temporal.</p> <p>Se analizó cuantitativamente la heterogeneidad de los ECAs y se utilizó un modelo de efectos aleatorios cuando esta heterogeneidad se consideró relevante para detectar posibles desviaciones del modelo de efectos fijos.</p> <p>Se excluyeron del metanálisis los periodos en los que se permitió cambiar de placebo a tratamiento con anti-TNF ("rescate temprano").</p> <p>Se cumple adecuadamente</p> |
| Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO | | |
| 22.1 | Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó - | <p>Sesgo de Publicación: ++ Sesgo de Localización: ++ Sesgo de base de datos: ++ Sesgo de citación: ++ Sesgo de publicación múltiple: ++ Sesgo de inclusión: ++</p> |
| 22.2 | En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio? | na. |
| Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO | | |
| 33.1 | ¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática? | ECAs doble ciego. |
| 33.2 | ¿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. | <p>Los medicamentos anti-TNF son superiores a placebo en el tratamiento de la EA activa en pacientes adultos y mejoran la capacidad funcional de los pacientes, así como los síntomas principales de la EA (dolor, fatiga y rigidez). No existen diferencias clínicamente relevantes entre los tres anti-TNF evaluados en el tratamiento de pacientes adultos con EA activa.</p> |

Calidad de los ECAs incluidos en la evaluación de eficacia y seguridad

| | Van der Heijde <i>et al.</i> (15) | Marzo Ortega <i>et al.</i> (14) | ATLAS van der Heijde <i>et al.</i> (17) | GO-RAISE Inman <i>et al.</i> (19) | Giardina <i>et al.</i> (13) |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------|
| ¿Son válidos los resultados del ensayo? | | | | | |
| Preguntas de eliminación | | | | | |
| 1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? | No sé | Sí | No sé | Sí | No sé |
| 3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? | No | No | Sí | Sí | Sí |
| Preguntas de detalle | | | | | |
| 4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio? | Sí | Sí | Sí | Sí | No |
| 5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? | Sí | Sí | Sí | No | Sí |
| 6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo? | Sí | Sí | Sí | Sí | No sé |

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

