



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis tratados sin éxito con productos biológicos: una revisión sistemática y un metanálisis en red (Revisión)

Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA

Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA.

Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis

(Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis tratados sin éxito con productos biológicos: una revisión sistemática y un metanálisis en red).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591.

DOI: [10.1002/14651858.CD012591](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012591).

www.cochranelibrary.com/es

Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis tratados sin éxito con productos biológicos: una revisión sistemática y un metanálisis en red (Revisión)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Resumen de los resultados]

Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis tratados sin éxito con productos biológicos: una revisión sistemática y un metanálisis en red

Jasvinder A Singh¹, Alomgir Hossain², Elizabeth Tanjong Ghogomu³, Amy S Mudano⁴, Lara J Maxwell⁵, Rachele Buchbinder⁶, Maria Angeles Lopez-Olivo⁷, Maria E Suarez-Almazor⁷, Peter Tugwell^{8a}, George A Wells^{9b}

¹Department of Medicine, Birmingham VA Medical Center, Birmingham, AL, USA. ²Cardiovascular Research Methods Centre, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Canada. ³Bruyère Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Canada. ⁴Department of Medicine - Rheumatology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA. ⁵Centre for Practice-Changing Research (CPCR), Ottawa Hospital Research Institute (OHRI), The Ottawa Hospital - General Campus, Ottawa, Canada. ⁶Monash Department of Clinical Epidemiology, Cabrini Hospital, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Malvern, Australia. ⁷Department of General Internal Medicine, The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. ⁸Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada. ⁹Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada

^aJoint senior author. ^bJoint senior author

Contacto: Jasvinder A Singh, Department of Medicine, Birmingham VA Medical Center, Faculty Office Tower 805B, 510 20th Street South, Birmingham, AL, 35294, USA. jasvinder.md@gmail.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Enfermedades Musculoesqueléticas.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 3, 2017.

Referencia: Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis (Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis tratados sin éxito con productos biológicos: una revisión sistemática y un metanálisis en red). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591. DOI: [10.1002/14651858.CD012591](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012591).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Los fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad (FARME: denominados productos biológicos) son efectivos para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR); sin embargo, hay pocos estudios que los comparen de manera directa. Esta revisión sistemática, metanálisis estándar y metanálisis en red actualizan el resumen Cochrane de 2009, "Productos biológicos para la artritis reumatoide (AR)" y agrega nuevos datos. Esta revisión se centra en el tratamiento con productos biológicos o tofacitinib en pacientes con AR tratados previamente sin éxito con productos biológicos.

Objetivos

Comparar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los productos biológicos (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) y tofacitinib de molécula pequeña versus comparador (placebo o metotrexato [MTX] / otros FARME) en pacientes con AR, tratados previamente sin éxito con productos biológicos.

Métodos

El 22 de junio de 2015, se hicieron búsquedas de ensayos controlados aleatorios (ECA) en CENTRAL, MEDLINE y Embase y en registros de ensayos (registro de ensayos de la OMS, Clinicaltrials.gov). La selección de los artículos, la extracción de los datos y las evaluaciones del riesgo de sesgo y GRADE se realizaron por duplicado. Se estimaron los cálculos directos con intervalos de confianza (IC) del 95% mediante el metanálisis estándar. Se usó un enfoque de comparación de tratamientos mixtos (CTM) bayesiano para el MER con intervalos creíbles

(ICr) del 95%. Se convirtieron los odds ratios (OR) a cocientes de riesgos (CR) para facilitar la comprensión. Además se presentaron los resultados en medidas absolutas como diferencia de riesgos (DR) y el número necesario a tratar para lograr un resultado beneficioso adicional (NNTB). Los resultados medidos incluyeron cuatro efectos beneficiosos (ACR50, funcionalidad medida por la puntuación del Health Assessment Questionnaire [HAQ], remisión definida como DAS < 1,6 o DAS28 < 2,6, enlentecimiento de la progresión radiográfica) y tres efectos perjudiciales (retiros debido a eventos adversos, eventos adversos graves y cáncer).

Resultados principales

Esta actualización incluye nueve nuevos ECA para un total de 12 ECA que incluyeron a 3364 participantes. El comparador fue placebo sólo en tres ECA (548 participantes), MTX u otros FARME tradicionales en seis ECA (2468 participantes) y otros productos biológicos en tres ECA (348 participantes). Hubo datos disponibles de cuatro productos biológicos de factor de necrosis tumoral (FNT): (certolizumab pegol (1 estudio; 37 participantes), etanercept (3 estudios; 348 participantes), golimumab (1 estudio; 461 participantes), infliximab (1 estudio; 27 participantes)), tres productos biológicos no relacionados con el FNT (abatacept (3 estudios; 632 participantes), rituximab (2 estudios; 1019 participantes) y tocilizumab (2 estudios; 589 participantes)); sólo hubo un estudio sobre el tofacitinib (399 participantes). La mayoría de los ensayos (10/12) duró menos de 12 meses.

Se consideró que el 33% de los estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo para la generación de la secuencia de asignación, la ocultación de la asignación y el cegamiento, el 25% tuvo bajo riesgo de sesgo de desgaste, el 92% tuvo riesgo de sesgo incierto de informe selectivo y el 92% tuvo bajo riesgo de sesgo de desequilibrio inicial importante. La calidad de las pruebas se disminuyó para la mayoría de los resultados a moderada o baja debido a las limitaciones de los estudios, la heterogeneidad, o la poca frecuencia de ensayos con comparador directo.

Monoterapia con productos biológicos versus placebo

En comparación con placebo, los productos biológicos se asociaron con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la AR, como se demostró por una mayor ACR50 y tasas de remisión de la AR. El CR fue de 4,10 para la ACR50 (IC del 95%: 1,97 a 8,55; evidencia de calidad moderada); DR de beneficio absoluto 14% (IC del 95%: 6% a 21%); y NNTB = 8 (IC del 95%: 4 a 23). el CR para la remisión de la AR fue 13,51 (IC del 95%: 1,85 a 98,45; un estudio disponible; evidencia de calidad moderada); DR de beneficio absoluto 9% (IC del 95%: 5% a 13%); y NNTB = 11 (IC del 95%: 3 a 136). Los resultados de los retiros debido a eventos adversos y los eventos adversos graves no mostraron diferencias estadística ni clínicamente significativas. No hubo estudios disponibles para el análisis de la funcionalidad medida por el HAQ, la progresión radiográfica ni los resultados del cáncer. No hubo suficientes datos de ninguno de los resultados para analizar subgrupos.

Producto biológico + MTX versus comparador activo (MTX / otros FARME tradicionales)

En comparación con MTX / otros FARME tradicionales, el producto biológico + MTX se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la ACR50, la funcionalidad medida mediante el HAQ y las tasas de remisión de la AR en las comparaciones directas. El CR para la ACR50 fue 4,07 (IC del 95%: 2,76 a 5,99; evidencia de alta calidad); DR de beneficio absoluto 16% (10% a 21%); NNTB = 7 (IC del 95%: 5 a 11). Las puntuaciones del HAQ mostraron una mejoría con una diferencia de medias (DM) de 0,29 (IC del 95%: 0,21 a 0,36; evidencia de alta calidad); DR de beneficio absoluto 9,7% de mejoría (IC del 95%: 7% a 12%); y NNTB = 5 (IC del 95%: 4 a 7). y NNTB = 20,73 (IC del 95%: 4,13 a 104,16), entre el grupo de producto biológico + MTX en comparación con MTX / otros FARME. evidencia de calidad moderada); DR de beneficio absoluto 10% (IC del 95%: 8% a 13%); y NNTB = 17 (IC del 95%: 4 a 96), entre el grupo de producto biológico + MTX en comparación con MTX / otros FARME. No hubo estudios de la progresión radiográfica. Los resultados no fueron significativamente diferentes desde el punto de vista clínico ni estadístico para los retiros debido a eventos adversos o a eventos adversos graves y no fueron concluyentes para el cáncer.

Monoterapia con tofacitinib versus placebo

No había datos publicados.

Tofacitinib + MTX versus comparador activo (MTX)

En un estudio, en comparación con MTX, el tofacitinib + MTX se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la ACR50 (CR 3,24; IC del 95%: 1,78 a 5,89; DR de beneficio absoluto 19% (IC del 95%: 12% a 26%); NNTB = 6 (IC del 95%: 3 a 14); evidencia de calidad moderada) y en la funcionalidad medida por el HAQ, DM 0,27 de mejoría (IC del 95%: 0,14 a 0,39); DR de beneficio absoluto 9% (IC del 95%: 4,7% a 13%), NNTB = 5 (IC del 95%: 4 a 10); evidencia de alta calidad). Las tasas de remisión de la AR no fueron significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico, pero la diferencia observada puede ser clínicamente significativa (CR 15,44 [IC del 95%: 0,93 a 256,1]; evidencia de alta calidad); DR de beneficio absoluto 6% (IC del 95%: 3% a 9%); No pudo calcularse el NNTB. No hubo estudios de la progresión radiográfica. No hubo diferencias estadística ni clínicamente significativas en los retiros debido a eventos adversos ni los eventos adversos graves, y los resultados no fueron concluyentes para el cáncer.

Conclusiones de los autores

La administración de productos biológicos (con o sin MTX) o tofacitinib (con MTX) se asoció con efectos beneficiosos clínica y estadísticamente significativos (ACR50, HAQ, remisión) en comparación con placebo o un comparador activo (MTX / otros FARME tradicionales) entre los pacientes con AR tratados previamente sin éxito con productos biológicos.

Ningún estudio examinó la progresión radiográfica. Los resultados no fueron clínica ni estadísticamente significativos para los retiros debido a eventos adversos y a eventos adversos graves y no fueron concluyentes para el cáncer.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Productos biológicos o tofacitinib para la artritis reumatoide

Pregunta de la revisión

Se estudiaron los efectos de los productos biológicos en pacientes con artritis reumatoide (AR) cuyo tratamiento anterior con productos biológicos no tuvo éxito, ya sea debido a la falta de efectos beneficiosos o a la ocurrencia de efectos secundarios, o ambos. Hubo un total de 12 estudios (hasta junio de 2015) con datos disponibles de cuatro de los productos biológicos de factor de necrosis tumoral (FNT) (certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) y tres de los productos biológicos no FNT (abatacept, rituximab y tocilizumab); sólo un estudio proporcionó datos para el tofacitinib.

Qué es la AR y qué son los productos biológicos y el tofacitinib?

En la AR el sistema inmunológico, que normalmente combate la infección, ataca el recubrimiento articular y provoca inflamación. Si la inflamación no se trata daña la articulación y puede provocar discapacidad. Los productos biológicos y tofacitinib son fármacos que pueden reducir la inflamación articular, mejorar los síntomas y prevenir algún daño articular.

La revisión muestra que en las personas con AR:

- Los productos biológicos solos o en combinación con metotrexato (MTX), un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME), mejora los signos (articulaciones dolorosas o inflamadas) y los síntomas de la AR, la funcionalidad y probablemente las probabilidades de remisión de la AR (desaparición de los síntomas), según pruebas de calidad alta y moderada (disminuidas por la imprecisión).
- Tofacitinib en combinación con MTX, probablemente mejora los signos y los síntomas de la AR (articulaciones dolorosas o inflamadas) y la funcionalidad, según pruebas de calidad alta y moderada (disminuidas por la imprecisión).
- Con frecuencia no se cuenta con información precisa acerca de los efectos secundarios ni las complicaciones. Lo anterior es particularmente cierto con los efectos secundarios poco frecuentes pero graves. Debido a la falta de datos y a las pruebas de baja calidad no hay seguridad con respecto al efecto de los productos biológicos y tofacitinib sobre el riesgo de cáncer, eventos adversos graves y retiros debido a eventos adversos.

Mejor estimación de lo que les sucede a los pacientes con AR que toman productos biológicos o tofacitinib:

ACR50 (número de articulaciones con sensibilidad y tumefacción, dolor y discapacidad)

Monoterapia con productos biológicos versus placebo: 18 de 100 pacientes con una monoterapia biológica presentaron mejoría en los síntomas versus cuatro de 100 con placebo (mejoría absoluta del 14%).

Producto biológico + MTX versus MTX / otros FARME tradicionales: 21 pacientes de 100 con producto biológico + MTX presentaron mejoría en los síntomas de la AR en comparación con cinco pacientes de 100 con MTX / FARME (mejoría absoluta del 16%).

Tofacitinib + MTX versus MTX: 28 pacientes de 100 con tofacitinib + MTX presentaron mejoría en los síntomas de la AR en comparación con nueve pacientes de 100 con MTX / FARME (mejoría absoluta del 19%), según un estudio.

Remisión (DAS < 1,6 o DAS 28 < 2,6)

Monoterapia con productos biológicos versus placebo: en 102 pacientes de 1000 con productos biológicos desaparecieron los síntomas de la AR en comparación con ocho pacientes de 1000 con placebo (mejoría absoluta del 9%).

Producto biológico + MTX versus MTX / otros FARME tradicionales: en 104 pacientes de 1000 con producto biológico + MTX desaparecieron los síntomas de la AR en comparación con tres pacientes de 1000 con MTX / FARME (mejoría absoluta del 10%).

Tofacitinib + MTX versus MTX: en 56 pacientes de 1000 con tofacitinib + MTX desaparecieron los síntomas de la AR en comparación con cero pacientes de 1000 con MTX / FARME (mejoría absoluta del 6%), según un estudio.

Progresión de la destrucción radiográfica

No había estudios disponibles para el análisis.

Retiro del fármaco debido a eventos adversos

Monoterapia con productos biológicos versus placebo: 32 pacientes de 1000 con productos biológicos informaron retiros debido a eventos adversos versus 42 de 1000 con placebo (1% de menos retiros).

Producto biológico + MTX versus MTX / otros FARME tradicionales: 38 pacientes de 1000 con producto biológico + MTX informaron retiros debido a eventos adversos en comparación con ocho de 1000 pacientes con MTX / FARME (5% de más retiros).

Tofacitinib +MTX versus MTX: no hubo diferencias en los retiros debido a eventos adversos entre los pacientes con tofacitinib + MTX y los pacientes con MTX / FARME, ambos cinco pacientes de 100, según un estudio.

Eventos adversos graves

Hubo una diferencia del 1% al 3% de menos eventos adversos graves en todas las comparaciones en comparación con los pacientes con MTX / FARME.

Cáncer

Producto biológico + MTX versus MTX / otros FARME tradicionales: hubo una diferencia menor del 1% del riesgo de cáncer entre producto biológico + MTX y MTX / FARME; cinco de 1000 con producto biológico + MTX y cero con MTX / FARME desarrolló cáncer, aunque hubo escasos estudios disponibles.