



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis reumatoide que nunca han recibido metotrexato: una revisión sistemática y un metanálisis en red (Revisión)

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

Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Maxwell LJ, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis

(Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis reumatoide que nunca han recibido metotrexato: una revisión sistemática y un metanálisis en red).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 5. Art. No.: CD012657.

DOI: [10.1002/14651858.CD012657](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012657).

www.cochranelibrary.com/es

Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis reumatoide que nunca han recibido metotrexato: 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 reumatoide que nunca han recibido metotrexato: una revisión sistemática y un metanálisis en red

Jasvinder A Singh¹, Alomgir Hossain², Amy S Mudano³, Elizabeth Tanjong Ghogomu⁴, Maria E Suarez-Almazor⁵, Rachele Buchbinder⁶, Lara J Maxwell⁷, 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. ³Department of Medicine - Rheumatology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA. ⁴Bruyère Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Canada. ⁵Department of General Internal Medicine, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. ⁶Monash Department of Clinical Epidemiology, Cabrini Hospital, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Malvern, Australia. ⁷Centre for Practice-Changing Research (CPCR), Ottawa Hospital Research Institute (OHRI), The Ottawa Hospital - General Campus, Ottawa, Canada. 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 5, 2017.

Referencia: Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Maxwell LJ, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis (Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis reumatoide que nunca han recibido metotrexato: una revisión sistemática y un metanálisis en red). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012657. DOI: [10.1002/14651858.CD012657](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012657).

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

RESUMEN

Antecedentes

Los fármacos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad (productos biológicos) son muy efectivos para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR); sin embargo, hay pocos estudios que comparen los productos biológicos de manera directa. Para actualizar el Resumen Cochrane de 2009 se realizaron una revisión sistemática, un metanálisis estándar y un metanálisis en red (MAR). Esta revisión se centra en pacientes adultos con AR que no han recibido metotrexato (MTX), o sea, que reciben por primera vez un agente modificador de la enfermedad.

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 (metotrexato [MTX] / otros FARME) en pacientes con AR, que no han recibido tratamiento con metotrexato.

Métodos

En junio 2015, se hicieron búsquedas de ensayos controlados aleatorios (ECA) en CENTRAL, MEDLINE y Embase y en registros de ensayos. Se utilizaron los métodos Cochrane estándar. Para los metanálisis tradicionales se calcularon los odds ratios (OR) y las diferencias de medias (DM) junto con los intervalos de confianza (IC) del 95%, y para el metanálisis en red (MAR) los intervalos de credibilidad (ICr) del 95% mediante un enfoque bayesiano de comparaciones de tratamientos mixtos. Los OR se convirtieron a cocientes de riesgos (CR) para

facilitar la comprensión. Además se presentan los resultados en medidas absolutas como diferencia de riesgos (DR) y el número necesario a tratar para lograr un resultado beneficioso adicional o perjudicial (NNTB/NNTD).

Resultados principales

Diecinueve ECA con 6485 participantes cumplieron con los criterios de inclusión (incluidos los cinco estudios de la revisión original de 2009), y hubo datos disponibles de cuatro productos biológicos FNT (adalimumab (seis estudios, 1851 participantes), etanercept (tres estudios, 678 participantes), golimumab (un estudio, 637 participantes) e infliximab (siete estudios, 1363 participantes)) y dos productos biológicos no FNT (abatacept (un estudio, 509 participantes); y rituximab (un estudio, 748 participantes)).

Menos del 50% de los estudios se consideraron con bajo riesgo de sesgo para la generación de la secuencia de asignación, la ocultación de la asignación y el cegamiento, el 21% tuvo bajo riesgo de informe selectivo, el 53% tuvo bajo riesgo de sesgo de desgaste y el 89% tuvo bajo riesgo de sesgo de desequilibrio inicial grave. Tres ensayos utilizaron monoterapia biológica, o sea, sin MTX. No hubo ensayos en los que el comparador fuera solamente placebo y no hubo ensayos de tofacitinib. La duración de los ensayos varió de seis a 24 meses. La mitad de los ensayos incluyeron participantes con AR temprana (menos de dos años de duración) y la otra mitad incluyó a participantes con AR establecida (dos a diez años).

Producto biológico + MTX versus comparador activo (MTX (17 ensayos (6344 participantes))/MTX + metilprednisolona 2 ensayos (141 participantes))

En los metanálisis tradicionales hubo evidencia de calidad moderada que se disminuyó por la inconsistencia con la que los productos biológicos con MTX se asociaron con un efecto beneficioso significativo desde el punto de vista estadístico y clínico versus el comparador, como se demostró por la ACR50 (escala del American College of Rheumatology) y las tasas de remisión de AR. Para la ACR50, los productos biológicos con MTX mostraron un cociente de riesgos (CR) de 1,40 (IC del 95%: 1,30 a 1,49), diferencia absoluta del 16% (IC del 95%: 13% a 20%) y un NNTB = 7 (IC del 95%: 6 a 8). Para las tasas de remisión de la AR, los productos biológicos con MTX mostraron un CR de 1,62 (IC del 95%: 1,33 a 1,98), diferencia absoluta del 15% (IC del 95%: 11% a 19%) y un NNTB = 5 (IC del 95%: 6 a 7). Los productos biológicos con MTX también se asociaron con un efecto beneficioso estadísticamente significativo, pero no clínicamente significativo, en la función física (evidencia de calidad moderada disminuida por la inconsistencia), con una mejoría en las puntuaciones del HAQ de -0,10 (IC del 95%: -0,16 a -0,04 en una escala de 0 a 3), diferencia absoluta -3,3% (IC del 95%: -5,3% a -1,3%) y un NNTB = 4 (IC del 95%: 2 a 15).

No se observó evidencia de diferencias entre los productos biológicos con MTX en comparación con MTX para la progresión radiográfica (evidencia de baja calidad, disminuida por imprecisión e inconsistencia), ni para los eventos adversos graves (evidencia de calidad moderada, disminuida por imprecisión). Según evidencia de baja calidad, los resultados no fueron concluyentes para los retiros debido a eventos adversos (CR de 1,32; pero el intervalo de confianza del 95% incluyó la posibilidad de efectos perjudiciales importantes, 0,89 a 1,97). Los resultados para el cáncer tampoco fueron concluyentes (OR de Peto 0,71; IC del 95%: 0,38 a 1,33) y la evidencia se disminuyó a baja calidad por imprecisión grave.

Producto biológico sin MTX versus comparador activo (MTX 3 ensayos (866 participantes))

No hubo evidencia de diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente importantes en la ACR50, el HAQ, la remisión, (evidencia de calidad moderada para estos efectos beneficiosos, disminuida por imprecisión), retiros debido a eventos adversos y eventos adversos graves (evidencia de baja calidad para estos efectos perjudiciales, disminuida por imprecisión grave). Todos los estudios fueron de monoterapia biológica FNT y ninguno de monoterapia biológica no FNT. No se midió la progresión radiográfica.

Conclusiones de los autores

En los participantes con AR que no habían recibido MTX, hubo evidencia de calidad moderada de que, en comparación con MTX solo, los productos biológicos con MTX se asociaron con efectos beneficiosos absolutos y relativos clínicamente significativos en tres de los resultados de eficacia (ACR50, puntuaciones del HAQ y tasas de remisión de la AR). No fue evidente un efecto beneficioso con respecto a menos progresión radiográfica con los productos biológicos con MTX (evidencia de baja calidad). Se encontró evidencia de calidad baja a moderada de que el tratamiento con productos biológicos con MTX no se asoció con ningún aumento del riesgo de eventos adversos graves en comparación con MTX, pero los resultados no fueron concluyentes para los retiros debido a eventos adversos y el cáncer a los 24 meses.

La monoterapia biológica FNT no fue significativamente diferente desde el punto de vista estadístico ni clínico del MTX en ninguno de los resultados (evidencia de calidad moderada), y no hubo datos disponibles para la monoterapia biológica no FNT.

Se concluye que el uso de productos biológicos con MTX en poblaciones que no han recibido MTX tiene efectos beneficiosos y que hay evidencia pequeña/no concluyente de efectos perjudiciales. Se necesitan más datos del tofacitinib, la progresión radiográfica y los efectos perjudiciales en esta población de pacientes para evaluar completamente la eficacia comparativa y la seguridad.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Productos biológicos para la artritis reumatoide (AR) en pacientes que no se han tratado previamente con metotrexato (MTX)

Pregunta de la revisión

Productos biológicos o tofacitinib para pacientes con artritis reumatoide que nunca han recibido metotrexato: una revisión sistemática y un metanálisis en red (Revisión)

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

Se estudiaron los efectos beneficiosos y perjudiciales de los productos biológicos o tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide (AR) que no se han tratado previamente con metotrexato (MTX), en ensayos realizados hasta junio de 2015. Hubo datos disponibles de cuatro productos biológicos FNT (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab) y dos productos biológicos no FNT (abatacept, rituximab).

¿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. Sin tratamiento, la inflamación puede provocar daño a las articulaciones y discapacidad. Los productos biológicos o tofacitinib son fármacos que pueden reducir la inflamación/daño a las articulaciones y mejorar los síntomas.

La revisión muestra que en las personas con AR:

- Los productos biológicos (abatacept, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab) en combinación con MTX probablemente mejoran los signos y los síntomas de la AR (articulaciones dolorosas e inflamadas), las probabilidades de remisión de la AR (desaparición de los síntomas) y probablemente mejoren levemente la capacidad funcional. La confianza en los resultados se disminuyó debido a preocupaciones con respecto a la inconsistencia de algunos resultados.
- Los productos biológicos en combinación con MTX pueden lograr poco o ningún cambio en el riesgo de eventos adversos graves o en los retiros debido a eventos adversos. La confianza en los resultados se disminuyó debido a preocupaciones con respecto a la inconsistencia de algunos resultados y la falta de datos.
- A menudo no se cuenta con información precisa acerca de los efectos secundarios y las complicaciones. Debido a la falta de datos, no hay seguridad acerca del efecto de los productos biológicos sobre el riesgo de cáncer.
- Los productos biológicos FNT (adalimumab, etanercept, golimumab) solos (sin combinarse con MTX) probablemente logran poco o ningún cambio en los signos y los síntomas de la AR o en las probabilidades de remisión de la AR (no hubo datos de los productos biológicos no FNT solos).

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

ACR50 (American College of Rheumatology 50: número de articulaciones con sensibilidad y tumefacción, dolor y discapacidad):

Producto biológico + MTX versus MTX: 56 pacientes de 100 que recibieron un producto biológico (en combinación con MTX) presentaron mejoría en la AR en comparación con 40 pacientes de 100 que recibieron MTX (mejoría del 16%).

Monoterapia biológica (productos biológicos FNT) versus MTX: 35 pacientes de 100 que recibieron un producto biológico presentaron mejoría en la AR en comparación con 37 pacientes de 100 que recibieron MTX (reducción del 2%)

Remisión (DAS < 1,6 o DAS 28 < 2,6)

Producto biológico + MTX versus MTX: en 37 pacientes de 100 que tomaron un producto biológico (en combinación con MTX) desaparecieron los síntomas de la AR en comparación con 22 pacientes de 100 que recibieron MTX (mejoría del 15%).

Monoterapia biológica (productos biológicos FNT) versus MTX: en 22 pacientes de 100 que tomaron un producto biológico desaparecieron los síntomas de la AR en comparación con 20 pacientes de 100 que recibieron MTX (mejoría del 2%).

Progresión de la lesión de la enfermedad medida con rayos X (en una escala de 0 a 448)

Producto biológico + MTX versus MTX: los pacientes que tomaron un producto biológico (en combinación con MTX) mostraron una progresión radiográfica de 0,45 puntos en comparación con los que recibieron MTX, que mostraron una progresión de 3 puntos (reducción del 0,5%).

No hubo estudios de monoterapia biológica.

Retiro del fármaco debido a eventos adversos

Producto biológico + MTX versus MTX: siete pacientes de 100 que tomaron un producto biológico (en combinación con MTX) se retiraron del estudio debido a eventos adversos en comparación con cinco de 100 pacientes que tomaron MTX (2% más).

Monoterapia biológica (productos biológicos FNT) versus MTX: seis pacientes de 100 que tomaron un producto biológico se retiraron del estudio debido a eventos adversos en comparación con seis de 100 pacientes que tomaron MTX (diferencia del 0%).

Eventos adversos graves

Producto biológico + MTX versus MTX: 11 pacientes de 100 que tomaron un producto biológico (en combinación con MTX) informaron eventos adversos graves en comparación con diez pacientes de 100 que tomaron MTX (1% más eventos adversos graves).

Monoterapia biológica (productos biológicos FNT) versus MTX: tres pacientes de 100 que tomaron un producto biológico informaron eventos adversos graves en comparación con siete pacientes de 100 que tomaron MTX (4% menos eventos adversos graves).

Cáncer

El mismo número de pacientes (uno de 100) informó cáncer con el producto biológico (solo y en combinación con MTX) y el comparador MTX. Sin embargo, hubo pocos eventos de cáncer por lo que se necesita precaución al interpretar este resultado.