

Comparación de la eficacia de agentes biológicos e inhibidores de JAK en el tratamiento de la espondilitis anquilosante en adultos: protocolo de una revisión sistemática y metaanálisis en red

GARCÍA GIMÉNEZ I¹, MONTERO PÉREZ O², FENIX-CABALLERO S³, ALEGRE-DEL-REY EJ³.

1. Hospital Juan Ramon Jiménez, Unidad de Gestión Clínica Farmacia Hospitalaria.

2. Institut Català d'Oncologia, Pharmacy department.

3. Hospital Universitario de Puerto Real, Pharmacy department.

Fecha de recepción: 26/01/2023 - Fecha de aceptación: 27/02/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

Introducción: La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática que suele causar inflamación en distintas zonas de la columna vertebral y puede provocar rigidez con el tiempo. Los fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se utilizan en los casos en los que la enfermedad no se controla con antiinflamatorios no esteroideos. Actualmente, hay 9 fármacos indicados para el tratamiento de la EA: adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, ixekizumab, secukinumab, upadacitinib y tofacitinib. Esta revisión sistemática pretende comparar la eficacia de los nueve fármacos utilizados actualmente contra la EA en pacientes adultos y establecer si todos ellos podrían considerarse alternativas de beneficio clínico similar.

Métodos y análisis: Se realizarán búsquedas en Pubmed y

EMBASE desde el inicio hasta septiembre de 2022. Se considerarán los ensayos controlados aleatorios (ECA) de adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, ixekizumab, secukinumab, upadacitinib y tofacitinib, en pacientes adultos con EA y que midan ASAS40 ($\geq 40\%$ de mejoría y una mejoría absoluta con respecto al valor basal de la *Assessment in SpondyloArthritis international Society*). El riesgo de sesgo se evaluará mediante *Cochrane Risk of Bias Tool* para ECA.

Se realizará un metanálisis en red mediante método bayesiano, utilizando un modelo de efectos aleatorios, y la heterogeneidad se evaluará estadísticamente mediante la prueba estadística I^2 . Se usará la metodología ATE (alternativas terapéuticas equivalentes) para evaluar la posibilidad de considerar estos medicamentos como equivalentes a nivel de eficacia.

Palabras clave: espondilitis anquilosante; enfermedades reumáticas; agentes antirreumáticos; productos biológicos.

Comparison of the efficacy of biologic agents and JAK inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis in adults: a protocol of a systematic review and network meta-analysis

SUMMARY:

Introduction: Ankylosing spondylitis (AS) is a rheumatic disease that usually causes inflammation in different areas of the spine and may cause stiffness over time. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs are used in cases in which disease is not controlled with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nowadays, there are 9 drugs indicated for the treatment of AS: adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab

pegol, golimumab, ixekizumab, secukinumab, upadacitinib and tofacitinib. This systematic review aims to compare the efficacy of the nine currently used drugs against AS in adult patients and to establish whether all of them could be considered alternatives of similar clinical benefit.

Methods and analysis: Pubmed and EMBASE will be searched from inception to September 2022. Randomised controlled trials (RCT) of adalimumab, inflixi-

mab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, ixekizumab, secukinumab, upadacitinib and tofacitinib, in adult patients with AS and measuring ASAS40 ($\geq 40\%$ improvement and an absolute improvement from baseline of the *Assessment in Spondylo Arthritis international Society*) will be considered. Risk of bias will be assessed using the *Cochrane Risk of Bias Tool* for RCTs.

A Bayesian network meta-analysis will be performed using a random effects model, and heterogeneity will be statistically assessed using the I^2 statistical test. The ATE (Alternative Therapeutic Equivalents) methodology will be used to assess the possibility of considering these drugs as equivalent in terms of efficacy.

Keywords: Spondylitis, Ankylosing; rheumatic diseases; antirheumatic agents; biological products.

✉ Ignacio García Giménez · C/ Ronda Norte S/N, 21005, Huelva, España.

✉ Mail: ignacio.garcia.gimenez.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática que suele causar inflamación en distintas zonas de la columna vertebral y puede provocar rigidez con el paso del tiempo. Perteneció al grupo de patologías conocidas como espondiloartropatías^{1,2}. El dolor de espalda y la rigidez pueden aparecer de forma esporádica o continua. Otras zonas del cuerpo (rodillas, hombros, caderas, tobillos, costillas) pueden verse afectadas, apareciendo sintomatología en ellas³.

En la actualidad, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) se utilizan en los casos en que la enfermedad no se controla con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)⁴. Dentro de los FAMEb, existen dos grupos de fármacos según su mecanismo de acción, que están indicados para el tratamiento de la EA: los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab) y los fármacos inhibidores de la interleucina-17 (IL-17) (ixekizumab, secukinumab). Recientemente se han aprobado otros fármacos con un mecanismo de acción diferente. Se trata de los inhibidores de la Janus kinasa (JAK), upadacitinib y tofacitinib.

En 2016, *Betts KA et al* publicaron un metanálisis en red (NMA) que comparaba adalimumab, infliximab, golimumab, etanercept, certolizumab pegol y secukinumab. Sin embargo, ixekizumab, upadacitinib y tofacitinib no estaban disponibles en ese momento⁵. En 2020, *Deodhar et al* realizaron otro NMA, en el que se incluyeron los fármacos previamente listados con la excepción de upadacitinib⁶. Recientemente, *Cao Z et al.* realizaron un NMA frecuentista, que incluía los nueve fármacos (anti-TNF, inhibidores de la IL-17 e inhibidores de JAK) aprobados en la EA, pero con las limitaciones inherentes a un NMA basado en métodos frecuentistas. Además, los resultados se expresaron por superficie bajo la curva de la clasificación acumulada (SUCRA por sus siglas en inglés), que es un método habitualmente utilizado para definir resultados en NMA, pero que ignora si las diferencias entre tratamientos son clínicamente significativas⁷.

El objetivo de este estudio es revisar sistemáticamente y comparar la eficacia de los nueve fármacos actualmente utilizados contra la EA en pacientes adultos mediante un metaanálisis bayesiano en red y establecer, mediante la metodología ATE (alternativas terapéuticas equivalentes), si todos ellos podrían considerarse alternativas de beneficio clínico similar.

MÉTODOS Y ANÁLISIS

Este protocolo se ha elaborado de acuerdo con la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses protocols* (PRISMA-P)⁸ y este metaanálisis en red se realizó de acuerdo con la guía PRISMA-NMA⁹.

Bases de datos

Se realizará una búsqueda bibliográfica exhaustiva en dos bases de datos: Pubmed y EMBASE. Se incluirán todos los artículos publicados desde su inicio hasta el 26 de septiembre de 2022. Sólo serán incluidos estudios en español e inglés.

Registro del estudio

Esta revisión sistemática propuesta fue registrada en PROSPERO (CRD42022366852).

Criterios de elegibilidad

- Participantes: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de EA; se excluirán pacientes pediátricos. Pacientes diagnosticados de espondiloartritis axial no radiográfica serán excluidos.

- Intervención: Se incluirán estudios de tratamiento con adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib o upadacitinib.
- Comparador: Otros FAMEb (anti-TNF, inhibidores de IL-17 o inhibidores de JAK) utilizados en la EA o placebo. Estudios sobre fármacos biosimilares serán excluidos.
- Variable: La variable elegida es ASAS40 ($\geq 40\%$ de mejora y una mejora absoluta con respecto al valor basal de la *Assessment in SpondyloArthritis international Society*) medida como resultado principal o secundario en el ensayo clínico aleatorizado a las 12-16 semanas del inicio del tratamiento. ASAS40 es una magnitud superior de la respuesta clínica en comparación con ASAS20 y es la elegida por la Agencia Europea del Medicamento¹⁰. Es más sólida y relevante que ASAS20 pero no tan exigente como ASAS70, alcanzado por un número muy limitado de pacientes
- Diseño de los estudios: Sólo se incluirán ensayos controlados aleatorizados, doble ciego, de fase II o III. Se excluirán revisiones, editoriales, artículos de opinión, estudios cualitativos y casos clínicos. También se excluirán los estudios cuasiexperimentales y no experimentales, como los estudios de cohortes, de casos y controles y de intervenciones tipo antes-después. No se incluirán estudios abiertos.

Extracción de datos

Dos revisores independientes realizarán el cribado de elegibilidad de todos los títulos y resúmenes disponibles, resolviéndose cualquier diferencia mediante discusión o por un tercer revisor. En caso de duda, los revisores evaluarán la elegibilidad del texto completo. Los estudios excluidos se clasificarán según el motivo de exclusión y se eliminarán las citas duplicadas.

Evaluación del riesgo de sesgo

Se evaluará la calidad metodológica de cada ensayo mediante la *Cochrane Risk of Bias Tool* para ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El sesgo se evaluará como grado alto, bajo o dudoso para elementos individuales de cinco dominios (selección, realización, desgase, notificación y otros)¹¹. Cualquier desacuerdo se resolverá mediante discusión entre los dos investigadores y/o se consultará a un tercer investigador en caso necesario.

Síntesis de datos y análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo de los resultados. Se tabulará un resumen de los ECA incluidos, incluyendo información relevante como: autor del artículo o nombre del ensayo, año de publicación, diseño del estudio, intervención y comparador, número de pacientes en cada brazo del estudio, medición del ASAS40, tiempo en el que se mide el ASAS40, criterios de inclusión de los estudios (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] ≥ 4 , dolor de espalda ≥ 4 , respuesta inadecuada o intolerancia a ≥ 2 AINE), edad de los pacientes, porcentaje de pacientes incluidos naives a FAMEb y porcentaje de pacientes tratados previamente con FAMEb (anti-TNF), tratamiento concomitante permitido en el estudio y calidad de los estudios incluidos. También se recogerá una lista de los estudios excluidos y los motivos.

La heterogeneidad se evaluará gráficamente con *forest plot* y estadísticamente mediante la prueba estadística I^2 , y se llevará a cabo un NMA. El NMA se elaborará mediante método bayesiano, utilizando un modelo de efectos aleatorios.

El NMA bayesiano se realizará utilizando la aplicación

informática *Metalnsight*¹². Este software realiza cálculos estadísticos bayesianos con el paquete R gemtc versión 0.8-2 y el paquete R BUGSNET versión 1.0.3. Se calcularán la odds ratio y el intervalo de confianza del 95% para cada comparación de tratamientos.

Se utilizará la metodología de Alternativas Terapéuticas de Equivalencia (ATE) para evaluar si dos fármacos pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes de eficacia¹³, en función de si la diferencia de eficacia entre ellos supera un intervalo delta previamente establecido. También deben evaluarse la seguridad y otras consideraciones que puedan ser relevantes para el tratamiento.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Se aplicará el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia de los ECA se clasificará en 4 niveles: muy baja, baja, moderada o alta.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática y NMA busca comparar la eficacia de todas las moléculas existentes y autorizadas hasta la fecha para el tratamiento de la EA en adultos. El desarrollo de nuevas moléculas y la generación de evidencia mediante ensayos clínicos que otorgan nuevas indicaciones ha permitido que se disponga actualmente de nueve fármacos para tratar esta patología. Sin embargo, las incorporaciones más recientes al arsenal terapéutico de la EA, tales como los inhibidores de JAK, presentan menor evidencia disponible, no sólo de efectividad en esta patología, sino también en seguridad a largo plazo, sobre todo si los comparamos con fármacos como adalimumab o infliximab, con mayor experiencia de uso. Además, en muchas ocasiones, la autorización de un fármaco por parte de las agencias reguladoras para su uso en una patología no requiere un comparador activo en los ensayos clínicos. Esto último se traduce en una ausencia de ensayos clínicos que comparen de forma directa la eficacia y seguridad entre fármacos, y se recurra en su defecto a comparaciones indirectas, tales como los metanálisis.

Los metaanálisis son los estudios más apropiados para generar evidencia en la comparación de diferentes fármacos de manera indirecta, pero a pesar de indicarnos las diferencias en la eficacia de los fármacos, no nos sirven para señalar si esas diferencias son clínicamente relevantes o, por el contrario, no tendrán impacto en la práctica clínica y pueden considerarse equivalentes en eficacia o en seguridad.

Para establecer diferentes fármacos como alternativas terapéuticas equivalentes, lo más apropiado es disponer de ensayos clínicos de equivalencia que demuestren una eficacia similar en función de un rango de equivalencia clínica previamente establecido. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones no se dispondrá de esa clase de ensayos y será habitual encontrarse en la situación en la que, valorando la evidencia de mayor calidad disponible, no se disponga de resultados objetivos que indiquen por cuál de los dos fármacos es preciso decantarse. En estas ocasiones, la metodología ATE permite comparar las distintas opciones terapéuticas en ausencia de comparaciones directas para considerarlas como alternativas en eficacia y/o seguridad, y así elegir el tratamiento óptimo según criterios de eficiencia en aquellos casos en los que resulten alternativas terapéuticas equivalentes. La aplicación de la metodología ATE supone un apoyo en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual o en la elaboración de guías de práctica clínica.

Ética y difusión: Los datos no están vinculados a individuos, no se requiere aprobación ética. Los datos se presentarán en conferencias internacionales y en revistas especializadas.

Contribuciones de los autores: SFC y EAdR concibieron el estudio. IGG y OMP redactaron el protocolo de revisión sistemática y metaanálisis. SFC diseñó la estrategia de búsqueda. IGG, OMP y SFC redactaron el manuscrito. IGG, OMP, SFC y EAdR revisaron el manuscrito. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: An update. Vol. 30, Current Opinion in Rheumatology. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 137–43.
- Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. J Autoimmun. 2014;48–49:128–33.
- Ennifer J, Orman DG, Ack EES, Ohn J, Avis CD. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor . <http://dx.doi.org/bvsspa.idm.oclc.org/101056/NEJMoa012664> [Internet]. 2009 Oct 7 [cited 2022 Mar 26];346(18):1349–56. Available from: <https://www.nejm-org.bvsspa.idm.oclc.org/doi/full/10.1056/NEJMoa012664>
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Feb 14];76(6):978–91. Available from: <https://ard.bmj.com/content/76/6/978>
- Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. Rheumatol Ther [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Mar 25];3(2):323. Available from: <http://pmc/articles/PMC5127962/>
- Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Nov 13];39(8):2307. Available from: <http://pmc/articles/PMC7338808/>
- Cao Z, Guo J, Li Q, Li Y, Wu J. Optimal Biologic Drugs for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Results from a Network Meta-Analysis and Network Metaregression. Biomed Res Int [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 9];2022. Available from: <http://pmc/articles/PMC9279076/>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2021 Sep 1;74(9):790–9.
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. <https://doi.org/107326/M14-2385> [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2023 Jan 9];162(11):777–84. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M14-2385>
- Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis End of consultation (deadline for comments). 2017 [cited 2023 Jan 12]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
- Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2023 Jan 9];366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.4898>
- Owen RK, Bradbury N, Xin Y, Cooper N, Sutton A. Metalnsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. Res Synth Methods [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jan 7];10(4):569–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jrsm.1373>
- Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. Med Clin (Barc). 2014 Jul 22;143(2):85–90.

