The left side of the slide features a vertical decorative element consisting of several thin, light blue vertical bars of varying widths. To the right of these bars are five dark blue circles of different sizes, arranged in a vertical line that tapers towards the bottom. The largest circle is at the top, and the smallest is at the bottom.

# **SIMPOSIO PRO-CURAR**

**María Eugenia Lara**

**Hospital Británico**

# **Risk of Malignancies in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Therapy**

A Meta-analysis

JAMA, September 5, 2012—Vol 308, No. 9



## OBJETIVO:

- Evaluar el riesgo de malignidad en pacientes con Artritis Reumatoidea bajo tratamiento con agentes biológicos.

✓ Adalimumab

✓ Etanercept

✓ Infliximab

✓ Certolizumab

✓ Golimumab

✓ Abatacept

✓ Anakinra

✓ Tocilizumab



# MÉTODOS

- *Fuentes:*

- MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science
- Abstracts de ACR y EULAR

Desde el inicio hasta 6 de junio 2011

- Ovid Auto Alerts hasta 9 de julio 2012
- Búsqueda manual: referencias de RCT y revisiones sistemáticas



# MÉTODOS

## *Límites*

- Humanos
- Idiomas: inglés, francés y español

## *Selección de los estudios*

- 4 pares de revisores independientes
- Desacuerdos: consenso, revisor externo como jurado



# MÉTODOS

## Criterios de inclusión

- Seguridad de cualquier biológico contra placebo o DMAR
- Sólo pacientes con AR
- Mínimo de seguimiento: 24 semanas

## Criterios de exclusión

- No describieran eventos adversos
- Estudios abiertos sin grupo control



# MÉTODOS

- *Extracción de los datos y Análisis de Calidad*

Fue realizado en forma independiente por 2 revisores y chequeado por otros 2.

Discrepancias: consenso o tercero como jurado

- El *riesgo de sesgo* fue evaluado por 2 revisores, se clasificaron en 3 categorías:

- Bajo riesgo
- Alto riesgo
- Riesgo no claro: falta de información para definir riesgo



# MÉTODOS

- *Síntesis y análisis de los datos*

- Peto Odds ratio

- Riesgo relativo

- Corrección de continuidad

- Análisis de sensibilidad:

- Intención de tratar

- Calidad de los estudios

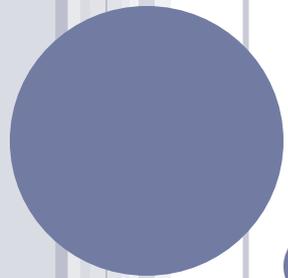
- Dosis

- Tiempo de exposición a la droga ( $\leq 1$  año ó  $> 1$  año)

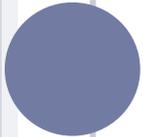
- Sin terapia de rescate antes de la semana 24

- Excluyendo estudios que no reportaron malignidad y aquellos controlados sin terapia concomitante

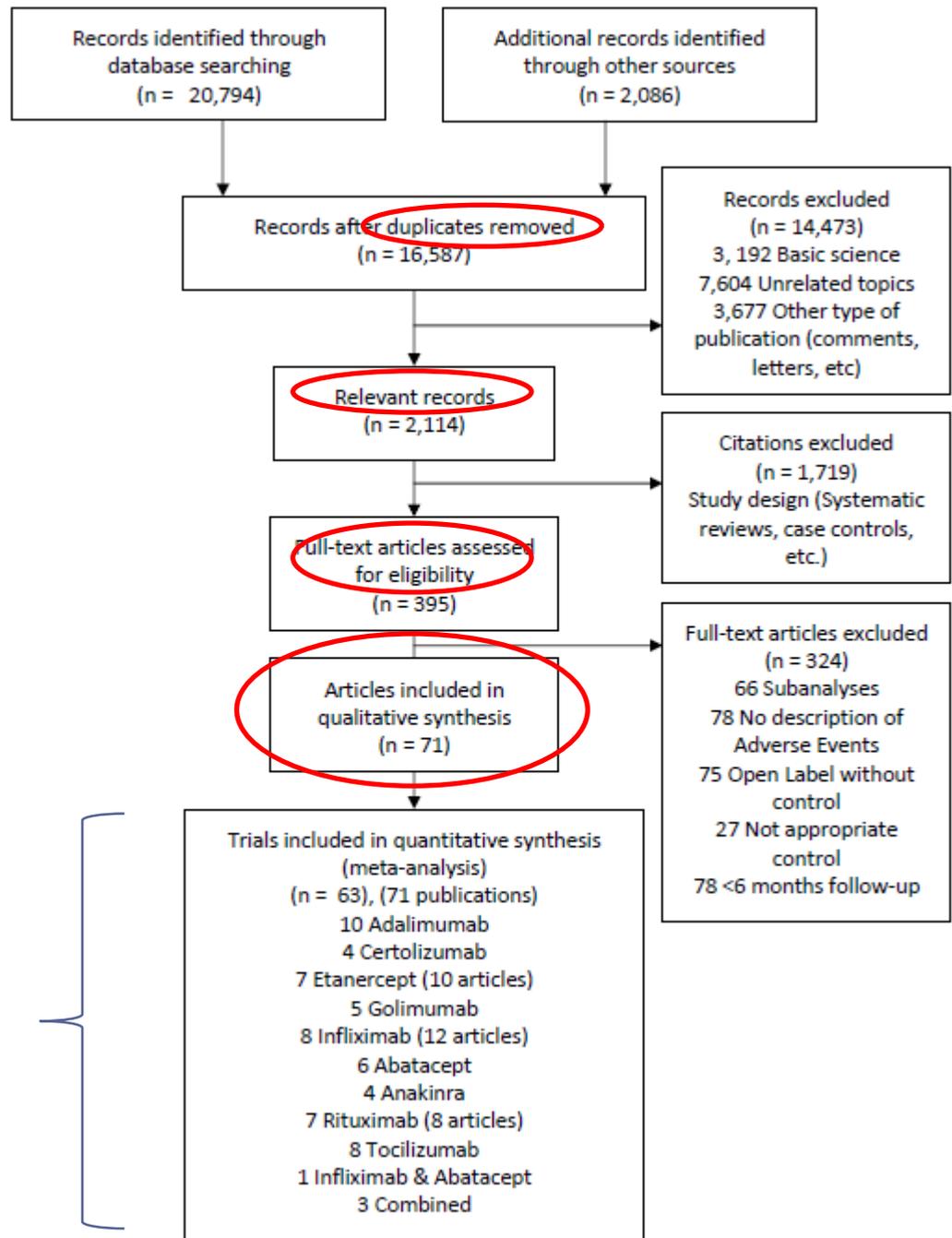




# RESULTADOS



# Diagrama de selección de los estudios



Se incluyeron en el análisis cuantitativo:

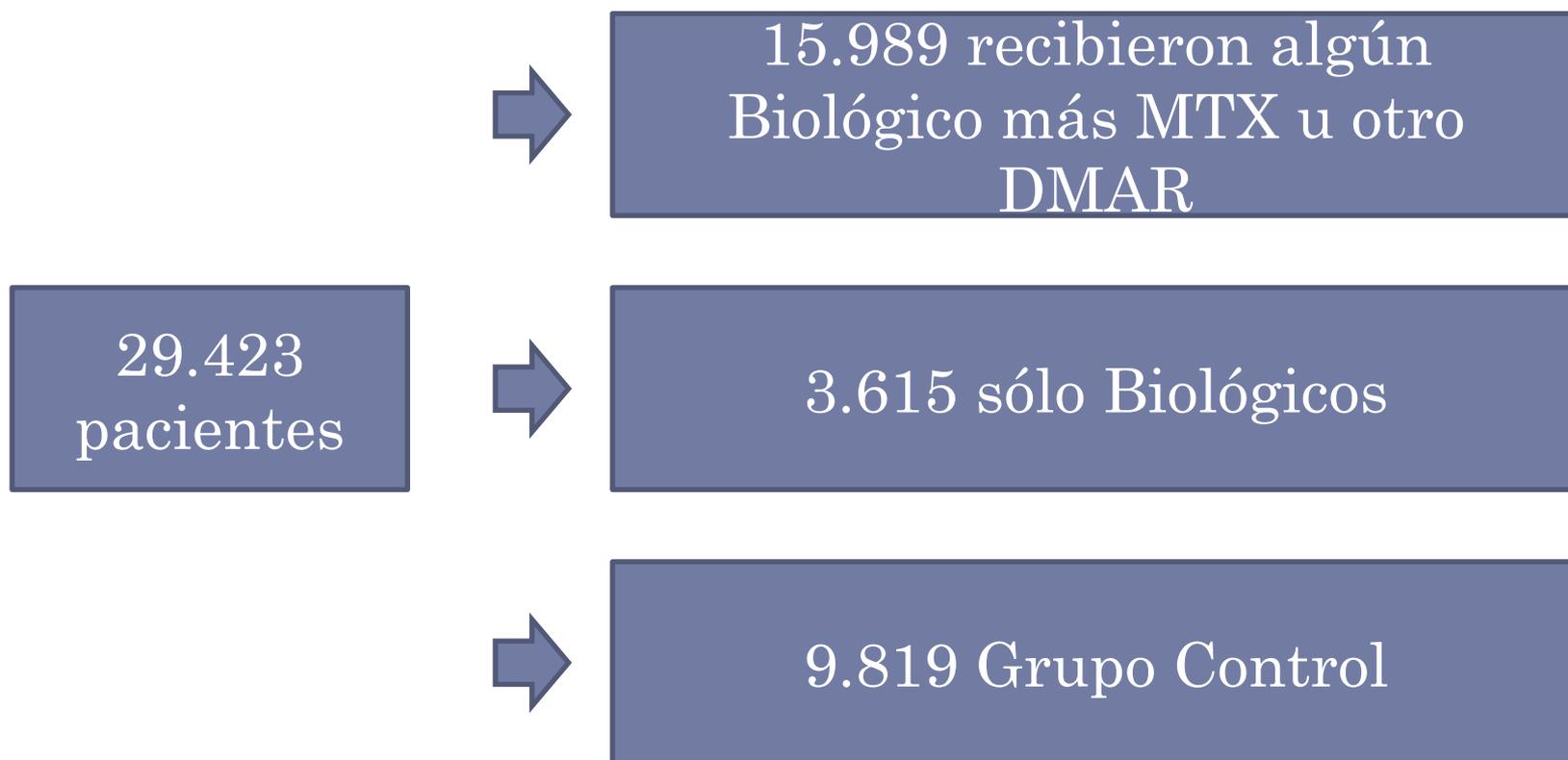
- 63 estudios
- 29.423 pacientes

## CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

- Seguimiento: 24 – 156 semanas
- Múltiples dosis de cada biológico
- Tamaño muestral: 20 - 1.399 pacientes
- 100% multicéntricos
- El 66% son estudios multinacionales



# CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS



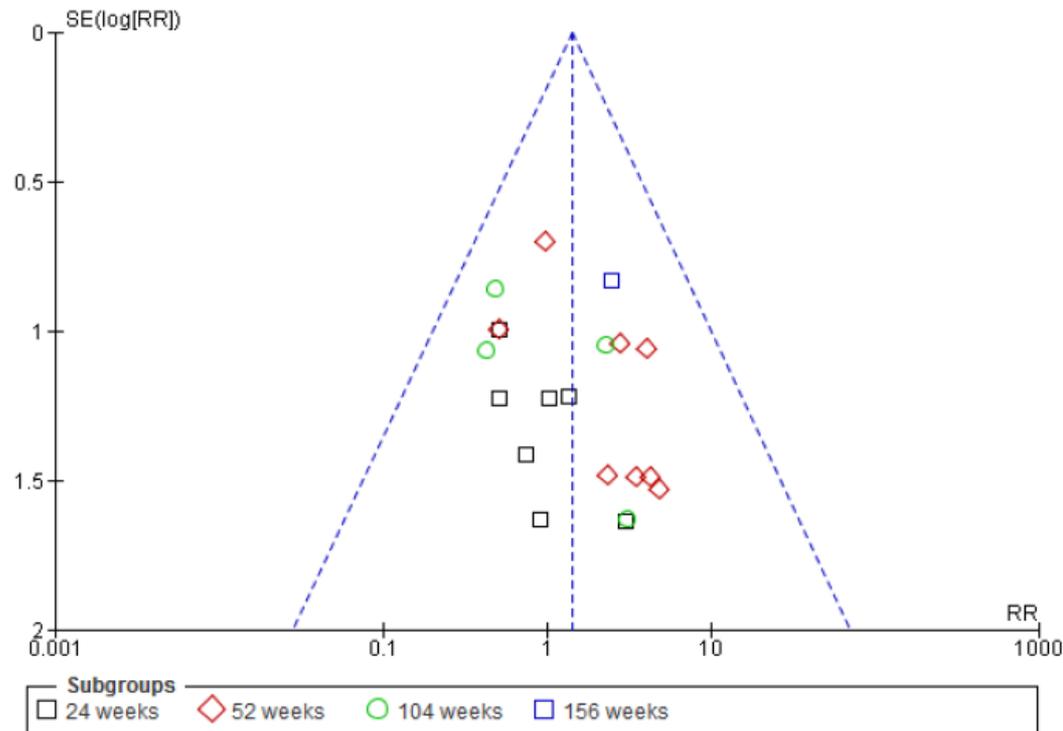
# CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

- **50** estudios incluyeron pacientes con enfermedad activa y falla a DMAR
- **13** estudios incluyeron pacientes naive de MTX
- **79%** de los pacientes eran de raza blanca
- **76%** mujeres
- Edad media **44.8-56.5 años**
- Duración media de la enfermedad **0.35-13 años**



# ¿SESGO DE PUBLICACIÓN?

**eFigure 2a.** Funnel Plot of Comparison TNF- $\alpha$  Inhibitors Combined With MTX (or Any Other DMARD) Versus Placebo Plus MTX (or Any Other DMARD)



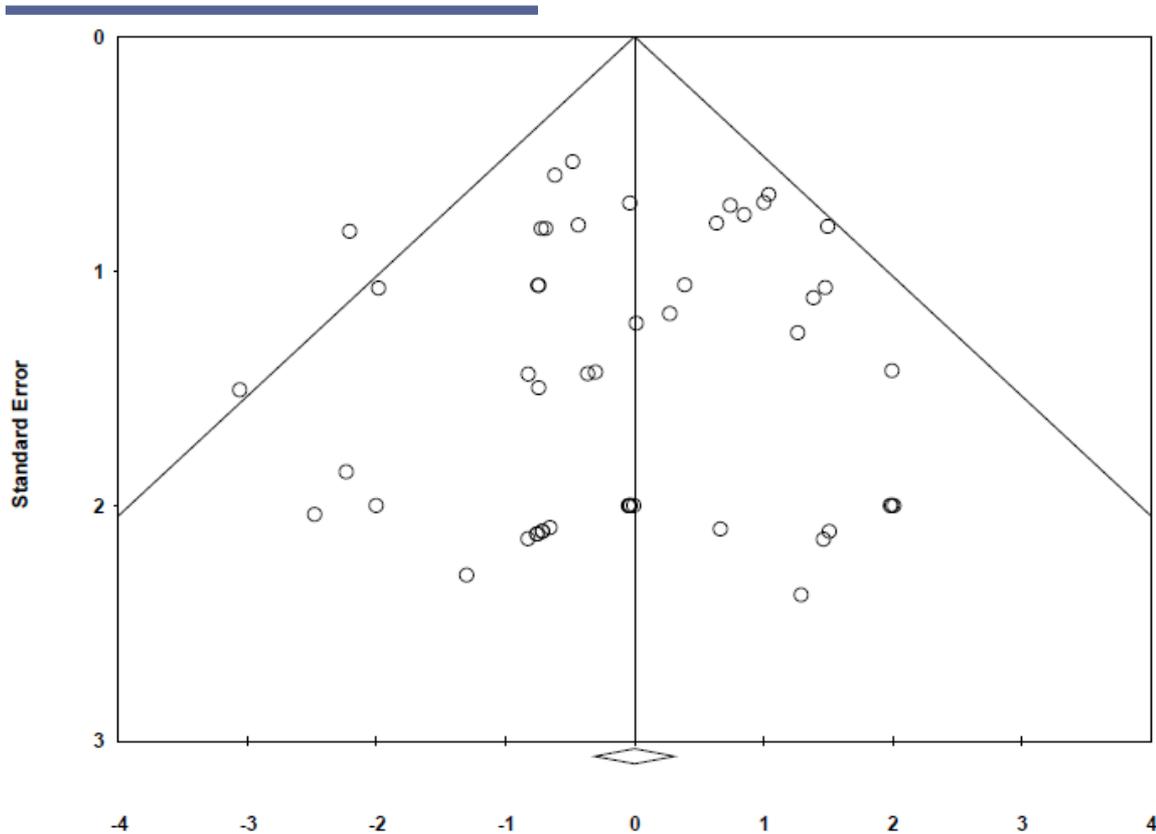
Análisis de 29 trabajos.

Gráfico simétrico: ausencia de sesgo de publicación.



# ¿SESGO DE PUBLICACIÓN?

eFigure 2b. Funnel Plot of BRM Combined With MTX (or Any Other DMARD) Versus Placebo Plus MTX (or Any Other DMARD)

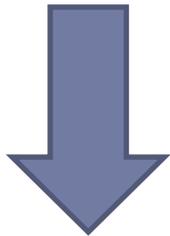


Análisis de 50 trabajos. Gráfico simétrico.



# RESULTADOS

29.423 pacientes



211 desarrollaron tumores durante el estudio

**23/3.615** en el grupo Biológicos monoterapia

**123/15.989** Terapia combinada

**65/9.819** Grupo Control



# RESULTADOS

211 tumores

118 tumores sólidos

48 tumores de piel, 4  
melanomas

14 linfomas

26 no especificados

5 hematológicos: MM,  
Leucemias



# RESULTADOS

**Table 1.** Risk of Malignancy (All Types Combined) in Patients Treated With TNF Inhibitors

Intervention	No. of Participants (No. of Studies)	Cumulative Malignancy Incidence, No. With Malignancy/No. Included in Safety Analysis		Peto OR (95% CI)	Relative Risk (95% CI) <sup>a</sup>	Continuity Correction, Peto OR (95% CI) <sup>b</sup>
		BRMs	Control			
Adalimumab alone vs placebo or methotrexate <sup>c</sup>						
At 24 weeks <sup>42,43</sup>	896 (2)	4/699	3/197	0.28 (0.05-1.7)	0.32 (0.02-4.6)	0.28 (0.05-1.7)
At 104 weeks <sup>44</sup>	531 (1)	4/274	4/257	0.94 (0.23-3.8)	0.94 (0.24-3.7)	0.94 (0.23-3.8)
Pooled <sup>d</sup>	1427 (3)	8/973	7/454	0.60 (0.20-1.8)	0.61 (0.16-2.3)	0.60 (0.20-1.8)
All TNF inhibitors + DMARD vs DMARD <sup>c</sup>						
At 24 weeks <sup>24,25,35,45-47,51,52,62,65-67</sup>	3720 (12)	11/2355	6/1365	0.93 (0.34-2.6)	0.85 (0.33-2.2)	0.87 (0.36-2.1)
At 52 weeks <sup>36,39,48,49,53,59,63,64,66,69</sup>	5075 (10)	39/3458	8/1617	2.1 (1.1-3.9) <sup>e</sup>	1.8 (0.82-3.8)	2.0 (1.1-3.8) <sup>e</sup>
At 104 weeks <sup>19,37,38,40,44,56,57,70-73</sup>	1890 (6)	13/977	12/913	0.89 (0.36-2.2)	0.85 (0.30-2.4)	0.87 (0.37-2.0)
At 156 weeks <sup>58,60,61</sup>	459 (1)	5/231	2/228	2.4 (0.53-10.5)	2.5 (0.48-12.6)	2.4 (0.53-10.5)
Pooled <sup>d</sup>	11 144 (29)	68/7021	28/4123	1.5 (0.95-2.3)	1.3 (0.77-2.1)	1.4 (0.91-2.1)

Riesgo atribuible porcentual 52%

# RESULTADOS

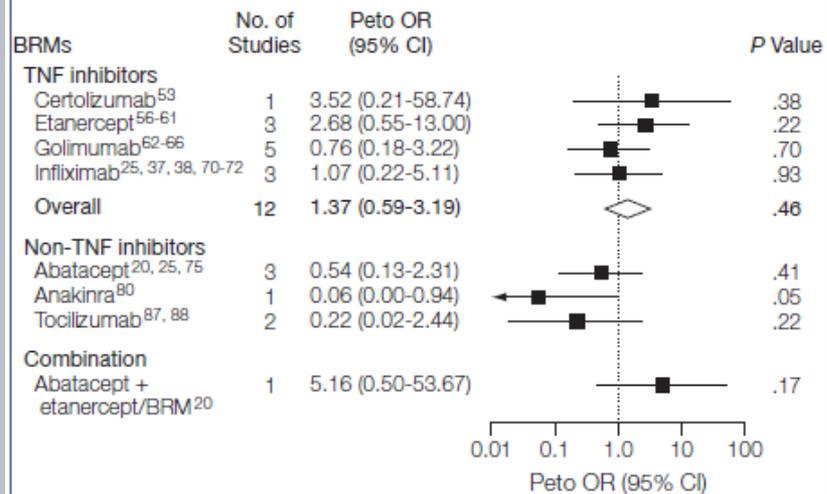
**Table 2.** Risk of Malignancy (All Types Combined) in Patients Treated With Non-TNF Inhibitor BRMs

Intervention	No of Participants (No. of Studies)	Cumulative Malignancy Incidence, No. With Malignancy/No. Included in Safety Analysis		Peto OR (95% CI)	Relative Risk (95% CI) <sup>a</sup>	Continuity Correction, Peto OR (95% CI) <sup>b</sup>
		BRMs	Control			
Abatacept alone vs placebo alone At 32 weeks <sup>74</sup>	56 (1)	1/28	0/28	7.4 (0.15-372.4)	3.0 (0.13-70.6)	7.4 (0.15-372.4)
Abatacept + DMARD vs placebo + DMARD At 24 weeks <sup>25,30,75</sup>	996 (3)	1/634	1/362	0.70 (0.04-11.7)	0.71 (0.04-11.2)	0.60 (0.08-4.5)
At 52 weeks <sup>20,76,77</sup>	2435 (3)	9/1545	7/890	0.64 (0.23-1.8)	0.65 (0.25-1.7)	0.64 (0.23-1.8)
Pooled <sup>c</sup>	3431 (6)	10/2179	8/1252	0.65 (0.24-1.7)	0.66 (0.27-1.6)	0.63 (0.25-1.6)
Anakinra alone vs placebo alone At 24 weeks <sup>78</sup>	472 (1)	2/351	0/121	3.9 (0.16-92.3)	1.7 (0.08-35.8)	3.8 (0.16-92.3)
Anakinra + methotrexate vs placebo + methotrexate At 24 weeks <sup>79-81</sup>	2319 (3)	5/1711	7/608	0.11 (0.03-0.45) <sup>d</sup>	0.22 (0.07-0.66) <sup>d</sup>	0.11 (0.03-0.46) <sup>d</sup>

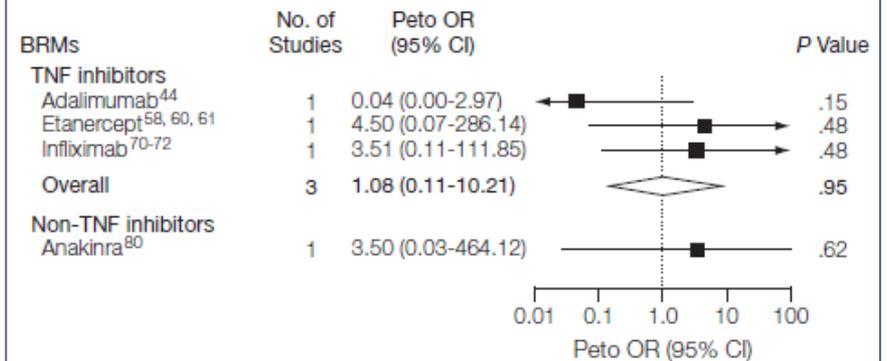


# RESULTADOS

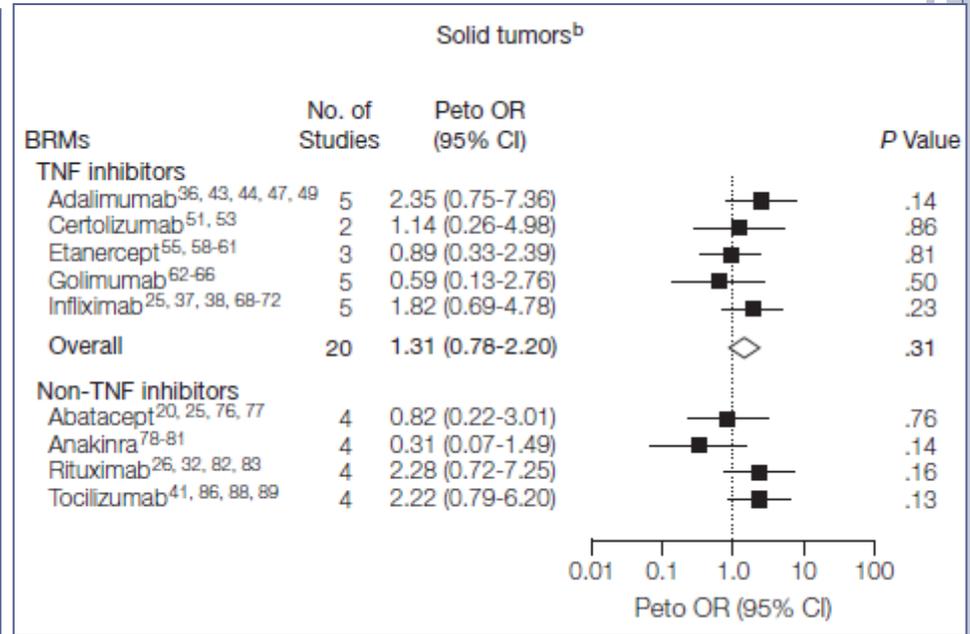
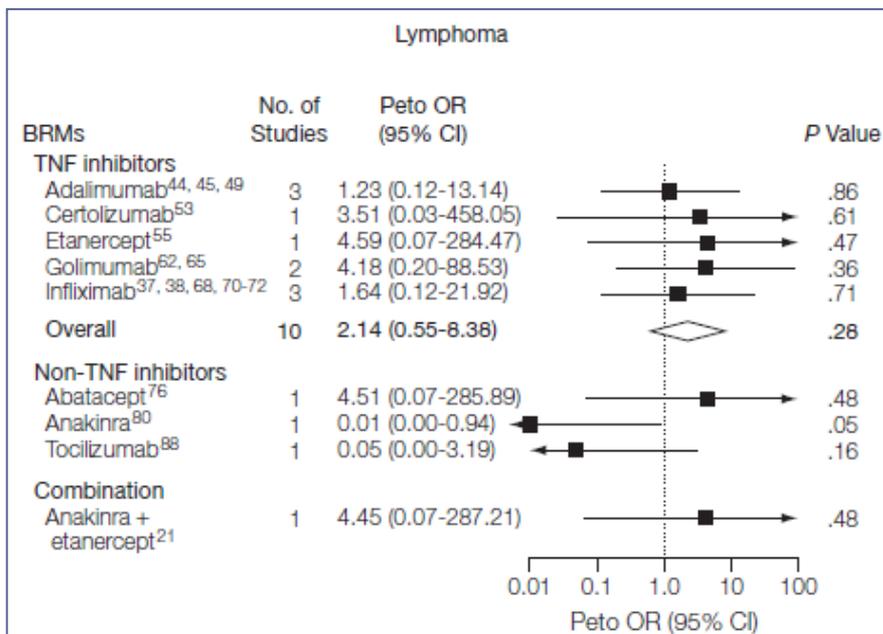
Skin cancer, nonmelanoma<sup>a</sup>



Skin cancer, melanoma<sup>a</sup>

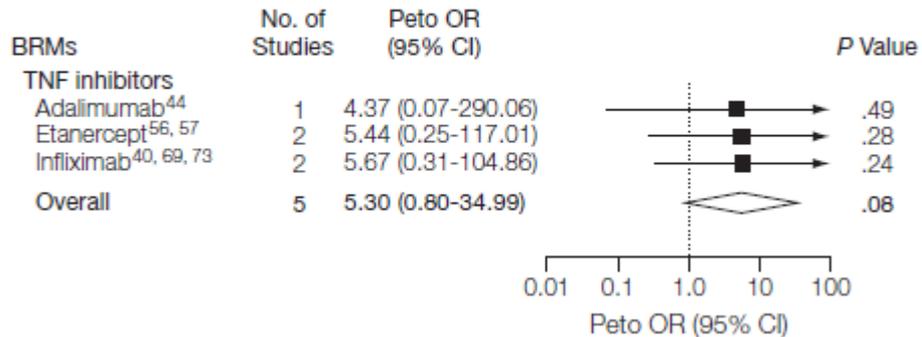


# RESULTADOS

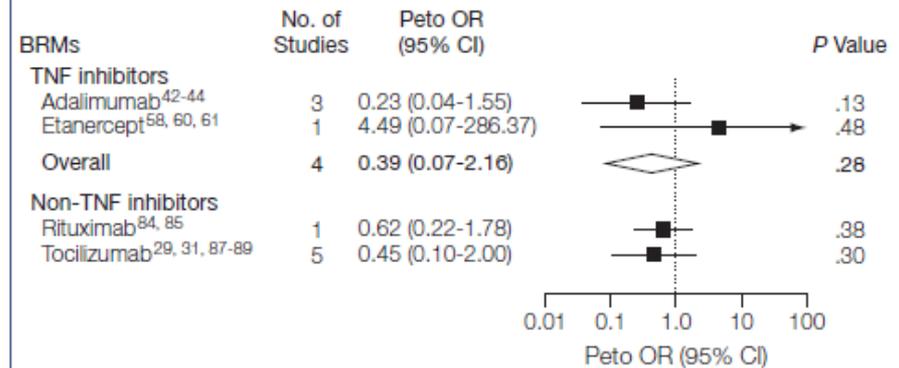


# RESULTADOS

## Other hematologic malignancies<sup>c</sup>



## Unspecified malignancies



# CONCLUSIONES

- *Los hallazgos NO demostraron un incremento de riesgo de malignidad en pacientes, con Artritis Reumatoidea, que recibieron tratamiento con Biológicos por lo menos por 24 semanas.*



# FORTALEZAS DEL METAANÁLISIS

1. ¿Fue enfocada la revisión hacia una pregunta clínica concreta?

**Sí.**

**Risk of Malignancies in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Therapy**  
A Meta-analysis

Because these biologic agents interfere with the immune system, concerns exist regarding their safety, specifically with respect to infections and malignancies. The US Food and Drug Administration (FDA) has recommended adding a warning label concerning risk of malignancy to all TNF inhibitors because of the increase in cases of spontaneous lymphoma in children and adolescents in the Adverse Event Reporting System database.<sup>4</sup>



# FORTALEZAS DEL METAANÁLISIS

2. ¿Fueron apropiados los criterios de selección e inclusión de artículos?

**Sí.**

- Estudios Randomizados Controlados
- Población: Pacientes con AR
- Intervención: Biológicos
- Resultados medidos: Malignidad



# FORTALEZAS DEL METAANÁLISIS

3. ¿Es probable que se hayan perdido estudios relevantes e importantes?

**No.**

- Bases de datos electrónicas
- Resúmenes ACR y EULAR
- Búsqueda manual
- Referencias bibliográficas
- Contacto con investigadores



# FORTALEZAS DEL METAANÁLISIS

4. ¿Se valoró la validez y calidad de los estudios incluidos?

**Sí.**

Riesgo de sesgo: 3 categorías

Bajo riesgo



# FORTALEZAS DEL METAANÁLISIS

5. ¿Son reproducibles las valoraciones de los estudios?

**Sí.**

- 76% Mujeres
- 79% Raza blanca
- Edad media 44.8-56.5 años
- Duración media de la enfermedad 0.35-13 años

