



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 021-DETS-IETSI-2021**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB INTRAVENOSO PARA EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA  
CON FALLA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF,  
ANTI-CD20 Y SINTÉTICO-ESPECÍFICOS**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**



*Setiembre, 2021*



## EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI - EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
6. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Revisor, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.

## REVISOR CLÍNICO

- Víctor Roman Pimentel Quiroz - Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de tocilizumab intravenoso para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa con falla o intolerancia al tratamiento con anti-TNF, anti-CD20 y sintético-específico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 021-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACR	<i>American college of rheumatology.</i>
AR	Artritis reumatoide.
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas.
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.</i>
CONITEC	<i>Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus</i>
DAS28	<i>Disease activity score-28.</i>
CDAI	<i>Clinical disease activity index.</i>
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
EA	Eventos adversos.
EAS	Eventos adversos serios.
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EMA	<i>European Medicines Agency.</i>
FARME	Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
G-I-N	<i>The Guidelines International Network.</i>
GPC	Guía de práctica clínica.
HAQ-DI	<i>Health assessment questionnaire-disability index.</i>
HR	Hazard ratio.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.






DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-DETS-IETSI-2021  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB INTRAVENOSO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA  
CON FALLA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF, ANTI-CD20 Y SINTÉTICO-ESPECÍFICO

IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care.</i>
MA	Metaanálisis.
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence.</i>
NIH	<i>National Institutes of Health.</i>
OCEBM	<i>Oxford Centre for Evidence Based Medicine</i>
PICO	Acrónimo de: Paciente, intervención, comparación, resultado.
sIL-6R	receptores de la interleucina -6 soluble
mIL-6R	receptores de membrana de la interleucina -6
RS	Revisión sistemática.
SDAI	<i>Simplified disease activity index</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network.</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium.</i>
TNF	Factor de necrosis tumoral.



## CONTENIDO

	<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>6</b>
	<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
	A. ANTECEDENTES .....	9
	B. ASPECTOS GENERALES .....	11
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES: Tocilizumab .....	12
	<b>III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>14</b>
	A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	14
	B. TÉRMINOS DE BUSQUEDA.....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
	<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	17
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	19
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	19
	ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	27
	<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>32</b>
	<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>37</b>
	<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>39</b>
	<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>40</b>
	<b>IX. ANEXO .....</b>	<b>47</b>
	ANEXO N°1: Condiciones de uso .....	47
	<b>X. MATERIAL SUPLEMENTARIO .....</b>	<b>48</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, inflamatoria, degenerativa y progresiva de las articulaciones. La AR es una enfermedad de baja prevalencia. Dos estudios realizados en localidades peruanas reportaron prevalencias del 0.5 % y 1.27 % en los años 2009 y 2018 respectivamente. La AR no tiene cura, pero puede ser controlada con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). No obstante, alrededor del 30 % a 40 % de estos pacientes, presentan intolerancia o falla a los FARME.
- A la fecha, en EsSalud, los pacientes con AR cuentan con FARME convencionales (leflunomida, sulfasalazina y metrotexato); FARME biológicos de tipo anti-TNF (etanercept e infliximab), anti-CD20 (rituximab) y sintético-específicos (tofacitinib). Sin embargo, algunos pacientes han presentado intolerancia o falla a todas las opciones terapéuticas antes mencionadas; enmarcándose en un contexto de vacío terapéutico. Por ello, algunos especialistas de la institución consideran que el uso de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-6, podría ser de beneficio para estos pacientes.
- El objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del tocilizumab, comparado con placebo o la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con AR activa y falla o intolerancia al tratamiento con anti-TNF (etanercept e infliximab), anti-CD20 (rituximab) y sintético-específicos (tofacitinib).
- Luego de la búsqueda sistemática de evidencia, se incluyeron tres guías de práctica clínica (GPC), elaboradas por *The Hong Kong Society of Rheumatology* (HKSR), la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y la *Thai Rheumatism Association* (TRA), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (Norihiro Nishimoto et al. 2004) que evaluó el uso de tocilizumab versus placebo en pacientes con falla a más de un FARME (sin especificar qué tipos de FARME se utilizaron).
- Las tres GPC (HKSR, EULAR y TRA) recomiendan el uso de FARME biológicos o sintético-específicos en pacientes con falla al tratamiento previo con FARME biológicos o sintético-específicos. Adicionalmente, las GPC señalan que los pacientes con falla a un FARME pueden beneficiarse con el uso de otros FARME que utilicen diferente mecanismo de acción. En ese sentido, tocilizumab al ser un FARME de tipo anti-IL6, podría ser una alternativa para la población de interés del presente dictamen. No obstante, debe tenerse en cuenta que las recomendaciones de estas GPC se basaron en estudios que evaluaron varios tipos de FARME (no solo tocilizumab) en pacientes que fallaron a uno o más FARME (no necesariamente



los utilizados por la población de interés del presente dictamen). Por lo tanto, la evidencia que sustenta dichas recomendaciones podría no ser generalizable a la población objetivo del presente dictamen.



- El ECA doble ciego de Nishimoto et al. evaluó el uso de tocilizumab versus placebo en 164 pacientes con falla a uno o más FARME. Luego de 12 semanas de seguimiento, el grupo tocilizumab presentó mayor cantidad de pacientes con respuesta ACR20<sup>1</sup> (78 % vs 11 %;  $p < 0.001$ ), ACR50 (40 % versus 2 %;  $p < 0.001$ ) y ACR70 (16 % versus 0 %;  $p = 0.002$ ). Asimismo, según el puntaje DAS28, el grupo tocilizumab tuvo mayor cantidad de pacientes con respuesta "buena" (18 % versus 0 %;  $p = 0.001$ ) y "buena a moderada" (91 % versus 19 %;  $p < 0.001$ ). La tasa de eventos adversos serios (EAS) fue igual para ambos grupos (4 % tocilizumab versus 4 % placebo).
- El ECA de Nishimoto et al. presenta limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados. En primer lugar, no se describen los procesos utilizados para la asignación aleatoria de la intervención y la conservación del doble ciego. Además, se observa una alta tasa de pérdida durante el seguimiento, lo cual incrementa el riesgo de sesgo. Por otro lado, el seguimiento fue de 12 semanas, pero el tratamiento de los pacientes con AR es de larga duración, por lo que es posible que en el largo plazo la incidencia de eventos adversos (EA) y EAS aumente, afectando el perfil de seguridad de tocilizumab. Finalmente, este ensayo fue financiado por la empresa farmacéutica fabricante de tocilizumab, lo cual aumenta la probabilidad de que el sesgo introducido beneficie a tocilizumab (Lundh et al. 2017). Por todo lo mencionado, los resultados de este estudio son insuficientes para formular conclusiones sólidas sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab, especialmente en el largo plazo.
- Los estudios que sustentaron la autorización de comercialización de tocilizumab, por parte de la FDA y la EMA, para el tratamiento de pacientes con AR muestran que, su seguridad es menor a la de placebo (y esta diferencia incrementa con el tiempo) (G. Jones et al. 2010; Emery et al. 2008; Smolen et al. 2008; Genovese et al. 2008; Kremer et al. 2011). Por otro lado, la evidencia evaluada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 sugiere que tocilizumab y tofacitinib (última línea de tratamiento utilizada



<sup>1</sup> El puntaje de ACR fue dicotomizado según el puntaje alcanzado (20, 50 o 70 puntos). Estos puntajes significan que el paciente ha mejorado en 20 %, 50 % o 70 %, respectivamente, en el conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas y en 3 de los 5 dominios evaluados con el instrumento ACR (evaluación global del paciente, evaluación global del médico, medida de la capacidad funcional, escala de dolor analógica visual y velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva).

en EsSalud) tendrían similar eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes adultos con AR con falla o intolerancia a FARME anti-TNF y anti-CD20. Esto quiere decir que, ante la falla al tratamiento con tofacitinib, es razonable considerar a tocilizumab como una alternativa a considerar; dada su similitud en eficacia y seguridad; pero diferente mecanismo de acción.



- Los especialistas de EsSalud resaltan que tocilizumab utiliza un mecanismo de acción diferente al de otros los FARME disponibles en EsSalud para el tratamiento de pacientes con AR y que el riesgo de EAS asociados al uso de tocilizumab es conocido; por lo que pueden ser manejados efectivamente por los especialistas. Por lo tanto, en un contexto de vacío terapéutico para una enfermedad degenerativa y progresiva que puede generar serias discapacidades en los pacientes no tratados, tocilizumab podría ser considerada una alternativa de tratamiento viable.

- Para el presente dictamen se valoraron los siguientes aspectos: i) la AR es una enfermedad crónica, degenerativa y sin una terapia curativa, ii) actualmente, EsSalud no cuenta con una alternativa de tratamiento para estos pacientes (vacío terapéutico), iii) las tres GPC incluidas en el dictamen sugieren que los pacientes que presentan falla a un FARME biológico o sintético-específico podrían beneficiarse al cambiar a otro FARME (biológico o sintético-específico) con diferente mecanismo de acción, iv) tocilizumab es un FARME anti-IL-6; el cual es un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos utilizados por la población de interés del presente dictamen, v) los resultados del ECA de Nishimoto et al. sugieren que tocilizumab podría generar beneficio al paciente en términos de la respuesta ACR20, ACR50, ACR80 y DAS28 en el corto plazo (12 semanas) y vi) el perfil de seguridad de tocilizumab es similar al de otros FARME actualmente disponibles en EsSalud, y vii) en línea con lo mencionado, los especialistas consideran que el diferente mecanismo de acción de tocilizumab y la capacidad de manejar los EA de forma eficaz, convierten a tocilizumab como una alternativa viable para el tratamiento de la población objetivo del presente dictamen.




- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide activa con falla o intolerancia al tratamiento con FARME biológicos anti-TNF (etanercept e infliximab), FARME biológicos anti-CD20 (rituximab) y FARME sintético-específicos (tofacitinib), según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.






## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES




El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de tocilizumab, comparado con placebo o la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) activa con falla o intolerancia al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos anti-TNF (etanercept e infliximab), FARME biológicos anti-CD20 (rituximab) y FARME sintético-específicos (tofacitinib).



Previamente, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, se evaluó el uso de tofacitinib, abatacept, tocilizumab y adalimumab en pacientes adultos con AR y falla al tratamiento con anti-TNF (etanercept e infliximab) y anti-CD20 (rituximab). Esta evaluación concluyó con la aprobación de tofacitinib, por su mejor perfil de costo de oportunidad. No obstante, existen pacientes que presentan falla o intolerancia a todos los FARME actualmente disponibles en EsSalud (incluyendo tofacitinib). Así, el médico especialista en reumatología William Almirón Tapia del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial Tacna, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico tocilizumab, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, con la siguiente pregunta PICO inicial:

**Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Asistencial Tacna**



<b>P</b>	Adulto femenino con AR activa de moderada a severa con intolerancia a un tratamiento previo con antagonista del factor de necrosis tumoral (a-TNF) y anti-CD20 presentando insuficiencia cardiaca “de novo” tras administración de etanercept y empeoramiento de esta luego de la administración de infliximab, rituximab y tofacitinib.
<b>I</b>	Tocilizumab
<b>C</b>	No existe comparador
<b>O</b>	Control de los signos y síntomas, evitar la progresión de la enfermedad y consecuente daño articular y extraarticular. Mejoría en la funcionalidad física y calidad de vida.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Víctor Roman Pimentel Quiroz, médico especialista en reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; además

de los representantes del equipo técnico del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados. Además, la presente pregunta PICO facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. De esta manera la versión final de la pregunta PICO es:



**Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista**

<b>P</b>	Paciente adulto con artritis reumatoide activa con falla o intolerancia* al tratamiento con anti-TNF (etanercept e infliximab), anti-CD20 (rituximab) y tofacitinib.
<b>I</b>	Tocilizumab intravenoso (8 mg/kg).
<b>C</b>	Placebo o mejor terapia de soporte.
<b>O</b>	Clinimetría: puntaje ACR*, DAS28 <sup>‡</sup> , SDAI <sup>§</sup> , CDAI* Funcionalidad: HAQ-DI <sup>¶</sup> Calidad de vida Eventos adversos



\*Definida en función de los efectos secundarios inaceptables que ocasionaron la discontinuación del tratamiento.

\* *American College of Rheumatology Score*, instrumento que cuantifica la eficacia de los tratamientos en pacientes con artritis reumatoide. El instrumento toma en cinco criterios: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, medida de la capacidad funcional, escala de dolor analógica visual y velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva. Un paciente alcanza una respuesta ACR 20 cuando tiene al menos una mejoría del 20 % tanto en el conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas y al menos una mejoría del 20 % en 3 de los siguientes 5 dominios.

‡ *Disease Activity score-28*, sistema desarrollado y validado por *The European League Against Rheumatism (EULAR)* para medir el progreso y la mejora de la artritis reumatoide luego de un tratamiento, evaluando 28 articulaciones. Los valores del puntaje DAS28 van de 0 a 9.4, mientras más alto el valor significa una mayor actividad de la enfermedad; y un valor < 2.6 indica remisión de la enfermedad. Por otro lado, en la evaluación de la respuesta al tratamiento, se emplean tres categorías: buena ( $\geq 1.2$  y actividad baja), moderada ( $>0.6$  y  $<1.2$  y actividad baja o moderada o cambio de  $\geq 1.2$  y actividad alta o moderada) y sin respuesta (cambio  $<0.6$  o  $<1.2$  y actividad alta).


§ *Simplified Disease Activity Index*, herramienta para medir el nivel de actividad de la enfermedad. Rangos de 0.1 a 86. Valores  $\leq 3.3$  indican remisión, valores de 3.4 a 11 indican actividad baja, valores entre 11 y 26 indican actividad moderada, y valores  $> 26$  indican actividad alta.

\* *Clinical Disease Activity Index*, versión simplificada del índice SDAI. Rango de valores 0.1 a 76. Valores  $\leq 2.8$  indican remisión, valores de 2.8 a 10 indican actividad baja, valores entre 10 y 22 indican actividad moderada, y valores  $> 22$  indican actividad alta.


¶ *Health Assessment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis- Disability Index*, versión simplificada del índice HAQ. Rango de valores 0 a 3. Siendo 0 no incapacidad y 3 máxima discapacidad.




## B. ASPECTOS GENERALES



Los aspectos generales de la AR se detallan a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Brevemente, la AR es una enfermedad crónica, inflamatoria, degenerativa y progresiva de las articulaciones; pero también afecta el tejido conectivo, los músculos, tendones y el tejido fibroso (WHO 2020). En los países desarrollados, la prevalencia de esta enfermedad oscila entre el 0.3 % y el 1 %; siendo más frecuente en mujeres (WHO 2020). En Latinoamérica y el Caribe, en el 2017, la prevalencia reportada de AR oscilaba entre el 0.5 % y el 1.6 % (Massone et al. 2017). En Perú, no existen datos epidemiológicos nacionales sobre la AR; sin embargo, dos estudios realizados en localidades peruanas, publicados en el 2007 y 2018, reportaron prevalencias del 0.5 % y 1.27 % respectivamente (Gamboa-Cárdenas et al. 2009; Vega-Hinojosa, Cardiel, y Ochoa-Miranda 2018).



La AR es una enfermedad que no tiene cura, pero se han desarrollado opciones de tratamientos que tienen como objetivo la disminución sostenida de la actividad de la enfermedad (Ajeganova y Huizinga 2017; Joseph y Atul 2008). Actualmente, en la terapia de la AR, se emplean los FARME convencionales, biológicos, y sintético-específicos. Los FARME convencionales, como metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y sulfasalazina, son considerados la primera línea de tratamiento de la AR y también son usados como terapia combinada con otros FARME (Wang, Mu, y Xu 2015; Smolen et al. 2017). Sin embargo, se ha reportado que, después de dos años de tratamiento, 66 % de los pacientes con AR, tratados con metotrexato, tuvo que discontinuar el tratamiento por respuesta inadecuada o toxicidad. De ellos, la mayoría también presentó falla a otros FARME convencionales (78 % a sulfasalazina y 87 % a leflunomida) (van der Kooij et al. 2007). Esta situación promovió el desarrollo de los FARME biológicos y los sintético-específicos (Lai, Ling, y Ho 2019).



Los FARME biológicos y sintético-específicos son productos creados a partir de células vivas modificadas genéticamente en factores claves para la inflamación (Lai, Ling, y Ho 2019). La rápida expansión de este tipo de medicamentos promovió terapias con diferentes mecanismos de acción. Entre los FARME biológicos, los principales son: los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), los inhibidores de interleucina-6 (anti-IL-6) y los agentes de depleción de las células B (anti-CD20). Entre los FARME sintético-específicos, los principales son los inhibidores de la janus quinasa (anti-JAK) (Lai, Ling, y Ho 2019). La selección de la terapia con FARME dependerá de varios factores; tales como: la severidad de la enfermedad, el tiempo de la enfermedad, y la respuesta del paciente a la terapia previa (Moreland y Cannella 2020).



Los pacientes con falla o intolerancia<sup>2</sup> a los FARME convencionales, son tratados con FARME biológicos (Bergrath et al. 2017). Los FARME biológicos de tipo anti-TNF, son frecuentemente usados en pacientes con intolerancia o falla al FARME convencional metrotexato (Moots y Naisbett-Groet 2012). No obstante, entre el 30 % y 40 % de los pacientes presenta falla o intolerancia a los agentes anti-TNF (Moots y Naisbett-Groet 2012). Si se observa falla en el tratamiento con un FARME biológico de tipo anti-TNF, se puede usar otro FARME con el mismo o diferente mecanismo de acción (Rubbert-Roth et al. 2019).

Actualmente, en EsSalud, los pacientes con AR son tratados con FARME convencionales como: leflunomida, sulfasalazina y metrotexato. De acuerdo con el Petitorio Farmacológico de EsSalud, de presentarse falla al tratamiento con FARME convencionales, se cuenta con FARME biológicos de tipo anti-TNF (etanercept e infliximab) y anti-CD20 (rituximab). Adicionalmente, mediante el Dictamen Preliminar N.º 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, se aprobó el uso de tofacitinib para el tratamiento de los pacientes que con falla a los tratamientos con los FARME biológicos anti-TNF y anti-CD20 (IETSI-EsSalud 2018). Sin embargo, existen pacientes que presentan falla o intolerancia a todas las opciones terapéuticas antes mencionadas; enmarcándose en un contexto de vacío terapéutico. Por este motivo, los especialistas consideran que, en estos casos, tocilizumab sería una opción de tratamiento.



Por lo expuesto, el presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de tocilizumab, en comparación con placebo o la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con AR activa y falla o intolerancia al tratamiento con FARME biológicos de tipo anti-TNF (etanercept e infliximab), FARME biológicos anti-CD20 (rituximab) y FARME sintético-específicos (tofacitinib).

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: Tocilizumab

Tocilizumab (ACTEMRA) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el receptor de interleucina 6. Tocilizumab actúa uniéndose a los receptores de IL-6 soluble (sIL-6R) y de membrana (mIL-6R); inhibiendo la señalización mediada por IL-6 (FDA 2020).

Tocilizumab cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes adultos con AR activa moderada o severa que han tenido respuesta inadecuada a uno o más tratamientos con FARME (FDA 2020). Además, cuenta con aprobación de la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de pacientes

<sup>2</sup> Definida en función de los efectos secundarios inaceptables que ocasionaron la discontinuación del tratamiento.



adultos con AR activa moderada o severa y con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento previo con uno o más FARME (EMA 2020). Adicionalmente, la EMA indica que tocilizumab puede ser dado en monoterapia en caso de intolerancia a metrotexato o en quienes la continuación del tratamiento con metrotexato es inapropiado (EMA 2020). El esquema de tratamiento de tocilizumab intravenoso es de 8 mg/kg cada cuatro semanas (EMA 2020).

Los eventos adversos (EA) reportados con mayor frecuencia por el uso de tocilizumab son las infecciones serias debidas a: bacterias, micobacterias, hongos, virus, protozoos u otros organismos oportunistas. Las infecciones serias más comunes son: neumonía, infección del tracto urinario, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. Entre las infecciones oportunistas se encuentran: tuberculosis, criptococosis, aspergilosis, candidiasis y neumocistosis. Tocilizumab no debe administrarse en pacientes con infección activa, incluyendo infecciones localizadas. Por otro lado, deben valorarse los riesgos y beneficios de utilizar tocilizumab en pacientes con: infecciones crónicas o recurrentes, antecedente de exposición a tuberculosis, antecedente de infecciones oportunistas serias, residencia o que van a viajar a áreas endémicas de tuberculosis, u otras condiciones que pueden predisponerlos a una infección (FDA 2020).

En Perú, tocilizumab cuenta con las siguientes autorizaciones de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID):

**Tabla 3.** Registro Sanitario de tocilizumab intravenoso.


Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Condición de venta	Vigencia
BE00552	ACTEMRA 80 mg/4 ml	Concentrado para solución para perfusión intravenosa	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	Receta médica	*
BE00559	ACTEMRA 200 mg/10 ml	Concentrado para solución para perfusión intravenosa	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	Receta médica	*

\*La vigencia del RS de este producto se tendrá prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria.


El sistema informático SAP R/3-EsSalud señala que el precio unitario mínimo de un vial de 200 mg/10 ml de tocilizumab intravenoso es S/ 1,507.23 (Fecha de compra 05/10/2020). Por lo tanto, considerando un régimen de tocilizumab de 8 mg/kg cada cuatro semanas para un paciente de 70 kg, el costo de la terapia por un año (39 inyecciones) sería aproximadamente de S/ 58,781.97 por paciente.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de literatura científica con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab, comparado con placebo, para el tratamiento de pacientes adultos con AR activa con falla o intolerancia al tratamiento con FARME biológicos anti-TNF (etanercept e infliximab), FARME biológicos anti-CD20 (rituximab) y FARME sintético-específicos (tofacitinib).



La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, LILACS y The Cochrane Library. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC). También se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y en las páginas web de sociedades especializadas en AR, como The American College of Rheumatology, The Australian Rheumatology Association, y The Canadian Rheumatology Association. Asimismo, se recolectó información sobre el medicamento de interés del presente dictamen en las páginas web de la EMA y FDA. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados en una revista científica.



#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

Las estrategias de búsqueda elaboradas fueron específicas para cada una de las bases de datos empleadas (Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario). Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con

el objetivo de identificar estudios publicados luego del 25 de enero del 2021 (fecha de realización de la búsqueda bibliográfica).

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La metodología de tipo escalonada fue empleada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos (en inglés o español) se realizó en el siguiente orden: Guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Respecto a las GPC, se incluyeron solo aquellas publicadas después de 2009; año en que tocilizumab fue autorizado, por primera vez, para el tratamiento de pacientes adultos con AR (EMA 2020). Adicionalmente, solo se incluyeron GPC que hayan utilizado sistemas de gradación para clasificar el nivel de recomendación y el nivel de evidencia.

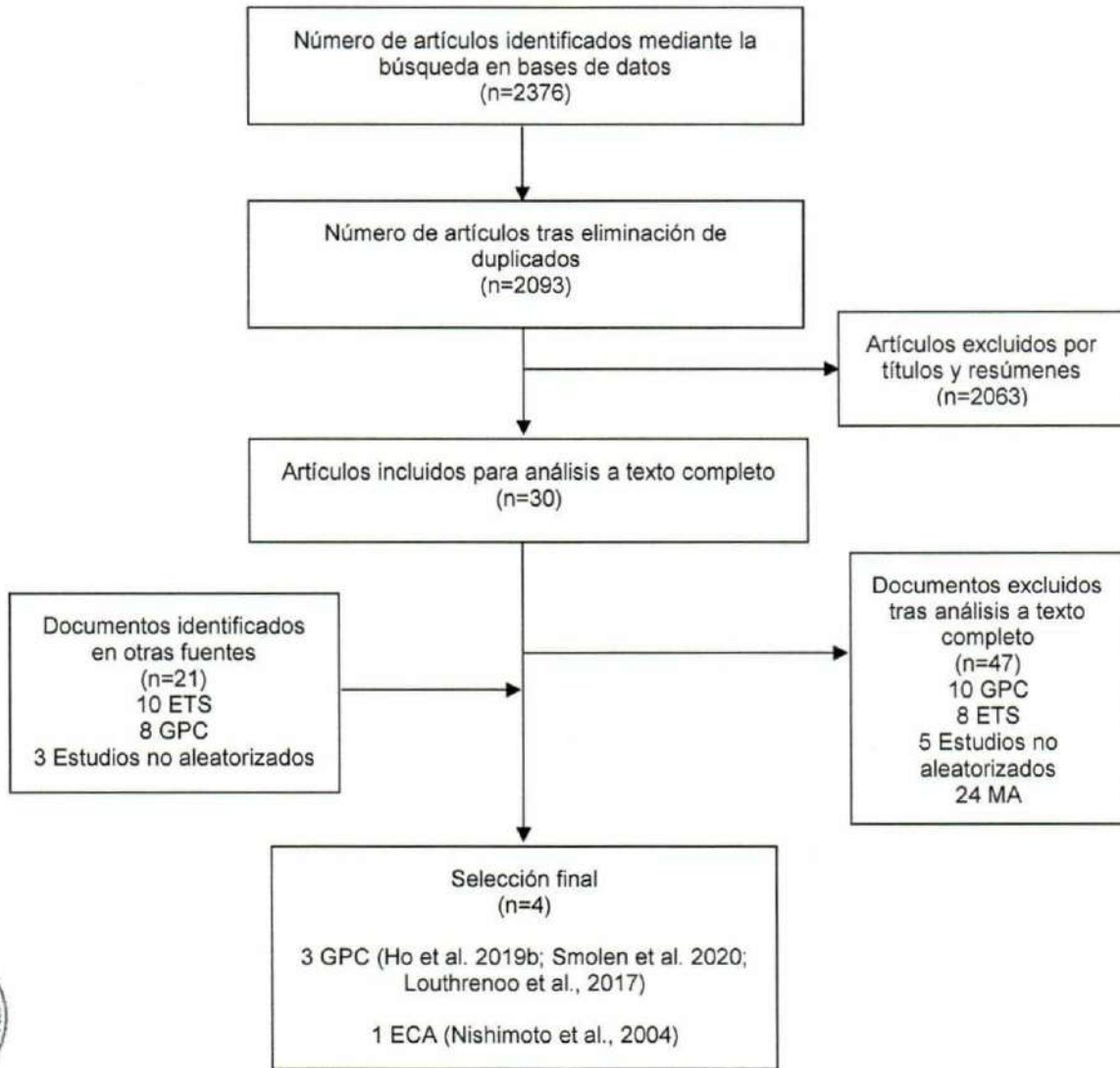
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados y luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de los estudios se llevó a cabo, primero, revisando los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, se realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados y se seleccionaron aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO. La selección par de los documentos fue realizada por dos evaluadores del equipo técnico de IETSI-EsSalud de manera independiente.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



#### IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado, MA=metaanálisis



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación; siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Smolen et al., 2020. "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update" (Smolen et al. 2020).
- Ho et al., 2019. "Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology" (Ho et al. 2019).
- Louthrenoo et al., 2017. "2016 updated Thai Rheumatism Association Recommendations for the use of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis" (Louthrenoo et al. 2017).

#### Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las GPC descritas a continuación fueron excluidas porque no formulan recomendaciones para pacientes con falla/intolerancia a FARME biológicos y FARME sintético- específicos (tofacitinib).

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Rheumatoid arthritis in adults: management" (NICE 2018).
- Mota et al., 2018. "2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis" (Mota et al. 2018).
- Singh et al., 2016. "2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis" (Singh et al. 2016).
- Secretaría de salud de México. Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del adulto – 2010 (Secretaría de salud de México 2010).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). "Management of early rheumatoid arthritis" – 2011 (SIGN 2011).



- Singh et al., 2012. "2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) Recommendations for the use of Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs and Biologics in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA)" (Singh et al. 2012).
- Bykerk et al., 2012. "Canadian Rheumatology Association (CRA) Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs" (Bykerk et al. 2012).
- Koike et al., 2009. "Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis" (Koike et al. 2009).

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias

#### Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las ETS descritas a continuación fueron excluidas porque tocilizumab no fue evaluado en la población de interés del presente dictamen: pacientes adultos con AR activa con falla o intolerancia al tratamiento con FARME biológicos anti-TNF (etanercept e infliximab), FARME biológicos anti-CD20 (rituximab) y FARME sintético-específicos (tofacitinib).

- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). "Biologics for rheumatoid arthritis" (IQWiG 2019).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "Drugs for the Management of Rheumatoid Arthritis: Clinical Evaluation" (CADTH 2018).
- Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). "Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Artritis Reumatoide Refractaria" (MINSAL 2018).
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). "Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: Effectiveness & Value, Evidence Report" (ICER 2017).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "CEDAC FINAL RECOMMENDATION: TOCILIZUMAB (Actemra-Hoffmann-La Roche Limited) – Indication: Rheumatoid Arthritis" (CADTH 2010).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). "Tocilizumab, 20mg/ml concentrate for solution for injection (RoActemra)" (SMC 2010).



- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis" (NICE 2012).



### Revisiones Sistemáticas

No se encontraron RS, con o sin MA, que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

### Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Nishimoto et al., 2004. "Treatment of Rheumatoid Arthritis with Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody" (Norihiro Nishimoto et al. 2004).

### Ensayos clínicos en curso o no publicados


No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondan a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Ho et al., 2019. "Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology" (Ho et al. 2019)



La presente GPC es una actualización de las recomendaciones de The Hong Kong Society of Rheumatology (HKSR) realizadas en el año 2011. El objetivo de esta guía fue integrar a la práctica clínica los nuevos FARME disponibles.

Respecto a la elaboración de la GPC, un grupo de especialistas en AR formularon una serie de pautas para el manejo de la AR. La GPC no describe el proceso de búsqueda y selección de la evidencia científica utilizada para la formulación de estas pautas de manejo de la AR. Luego, las pautas formuladas fueron enviadas a todos los especialistas de la HKSR para que determinen si estaban a favor o en contra de estas.

Los autores de la guía emplearon el sistema GRADE para la gradación de la calidad de la evidencia y para determinar la fuerza de las recomendaciones. De esta manera, los niveles de calidad de la evidencia fueron:

- Alto, alta confianza en que el verdadero efecto está cerca al efecto estimado.
- Moderado, confianza moderada en que el verdadero efecto está cerca al efecto estimado.
- Bajo, confianza limitada en el efecto estimado, el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado.
- Muy bajo, muy poca confianza en el efecto estimado, el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente del efecto estimado

Por otro lado, los niveles de la fuerza de recomendación fueron:

- Fuerte, la mayoría de las personas bien informadas estaría de acuerdo con lo recomendado, y ninguna o sólo una porción pequeña de personas no estaría de acuerdo.
- Débil, la mayoría de las personas bien informadas recomendarían el plan de acción, pero una minoría sustancial no lo recomendaría.

### Recomendaciones

- **Recomendación 19.** Si un FARME biológico falla, puede considerarse cambiar a otro FARME biológico o un FARME sintético-específico (nivel de la recomendación: fuerte; nivel de la evidencia: alta).

Esta recomendación fue sustentada con dos RS con MA que reportaron que, en pacientes que han fallado a terapias previas con FARME biológico, cambiar a otro FARME biológico o sintético específico es efectivo (Schoels et al. 2012; Singh et al. 2017). La RS de Singh et al. incluyó sólo un ECA que evaluó el uso de tocilizumab en combinación con metrotexato (diferente a la intervención de interés del presente dictamen) (Emery et al. 2008). Por otro lado, la RS de Schoels et al. incluyó cuatro ECA que evaluaron tocilizumab como monoterapia (Norihiro Nishimoto et al. 2004; G. Jones et al. 2010; N. Nishimoto et al. 2009; Norihiro Nishimoto et al. 2007). De ellos, solo el estudio de Nishimoto et al. 2004 analizó el uso de tocilizumab versus placebo en pacientes con respuesta inadecuada a más de un FARME (sin indicar de qué tipo); por lo tanto, fue el único estudio de interés para el presente dictamen (Norihiro Nishimoto et al. 2004). Del resto de estudios, dos compararon el uso de tocilizumab versus FARME convencionales (G. Jones et al. 2010; Norihiro Nishimoto et al. 2007), y otro estudio evaluó el uso de tocilizumab versus metrotexato en monoterapia (N. Nishimoto et al. 2009).

Adicionalmente, los autores de la GPC señalan que dos estudios prospectivos adicionales (Manders et al. 2015; Torrente-Segarra et al. 2016) , apoyan el uso de FARME biológicos en pacientes con falla a anti-TNF. El estudio de Manders et al.



evaluó la costo-efectividad del uso de un segundo FARME biológico, como rituximab y otros anti-TNF. El estudio de Torrente-Segarra et al. evaluó la seguridad y eficacia de rituximab comparado con otros anti-TNF.

- **Recomendación 20.** Si un primer anti-TNF falla, otro anti-TNF o un FARME biológico o sintético-específico con otro mecanismo de acción puede ser considerado (nivel de la recomendación: fuerte; nivel de la evidencia: alta).

La recomendación sobre el uso de otro FARME anti-TNF se sustenta en tres ECA; de los cuales, uno de ellos evaluó el uso de FARME anti-TNF versus FARME no anti-TNF (los FARME fueron dejados a elección del médico tratante) (J. E. Gottenberg et al. 2016). Los otros dos ECA evaluaron el uso de certolizumab en pacientes con falla al tratamiento a un FARME de tipo anti TNF (Schiff et al. 2014). Por otro lado, la recomendación de cambiar a un FARME no anti-TNF se sustenta en la actualización del 2016 de la GPC de EULAR (Smolen et al. 2017), una RS con MA que evaluó la eficacia y seguridad de las terapias biológicas en pacientes con falla a FARME de tipo anti-TNF (Schoels et al. 2012), el ECA de Gottenberg et al (J. E. Gottenberg et al. 2016) y tres estudios que evaluaron abatacept, rituximab y baricitinib en pacientes con falla al tratamiento previo con un FARME de tipo anti-TNF (Manders et al. 2015; Torrente-Segarra et al. 2016; Genovese et al. 2016).

- **Recomendación 22.** Si un anti-JAK falla, puede considerarse cambiar a otro anti-JAK u otro FARME biológico (nivel de la recomendación: débil; nivel de la evidencia: muy bajo).

Los autores de la GPC no reportan en qué estudios se basaron para emitir esta recomendación; sólo mencionan que los anti-JAK han sido estudiados en ensayos clínicos de pacientes no respondedores a FARME convencionales y FARME biológicos. Sin embargo, los autores señalan que existen pocos estudios que evalúan el cambio a un segundo anti-JAK u otro tipo de FARME en pacientes no respondedores a anti-JAK.

### Análisis crítico

Respecto a la evaluación del rigor metodológico, los autores de la GPC no mencionan cuáles fueron las bases de datos revisadas ni los términos de búsqueda empleados para la búsqueda de la evidencia. Los autores tampoco brindan información sobre los criterios de selección de la evidencia, ni se establece si la guía pasó por una revisión externa antes de su publicación. Por último, la guía tampoco brinda información sobre el reporte de conflictos de interés de parte de los autores.



La GPC de la HKSR recomienda fuertemente cambiar a otro FARME biológico o sintético-específico si se observa falla al tratamiento previo con un FARME biológico. La evidencia para esta recomendación fue considerada de alta calidad. Los estudios analizados por los autores de la guía fueron dos RS y dos estudios prospectivos que evaluaron el uso de diferentes FARME biológicos (entre ellos tocilizumab) como monoterapia o en combinación con metrotexato en pacientes con falla a FARME biológicos. Se debe tener presente que, aunque el conjunto de FARME biológicos ha mostrado resultados favorables, la evaluación individual de cada FARME podría mostrar resultados variables.

En este punto es importante resaltar la recomendación sobre el uso de FARME no anti-TNF en pacientes que han presentado falla al tratamiento con FARME de tipo anti-TNF. Sin embargo, dado que los estudios en que se apoya esta recomendación evaluaron distintos FARME, es posible que el resultado obtenido con un FARME en particular (e.g. tocilizumab) pueda ser distinto al observado; incluso en la RS con metaanálisis.



La guía también recomienda débilmente el uso de otro FARME biológico u otro anti-JAK en pacientes con falla a un anti-JAK. No obstante, los autores no brindan información sobre los estudios que analizaron para emitir esta recomendación; por lo tanto, esta recomendación debe tomarse con precaución.

**Smolen et al., 2020. "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update"** (Smolen et al. 2020)

La presente GPC es una actualización de las recomendaciones de la Liga Europea Contra el Reumatismo (*EULAR*, por sus siglas en inglés), realizadas en el año 2016, para el manejo de pacientes con AR.

La gradación del nivel de evidencia y de las recomendaciones se determinaron de acuerdo con los estándares del Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM) (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2009). De esta manera, los niveles de evidencia fueron:

- 1A, RS con homogeneidad, de ECA.
- 1B, ECA individual con intervalo de confianza estrecho.
- 2A, RS con homogeneidad, de estudios de cohorte.
- 2B, estudio de cohorte individual.
- 2C, estudios ecológicos.
- 3A, RS con homogeneidad de estudios de caso-control.
- 3B, estudio caso-control individual.
- 4, estudio de series de casos.

- 5, opinión de expertos.

Por otro lado, los niveles de gradación de las recomendaciones fueron:

- A, categoría de la evidencia 1.
- B, categoría de evidencia 2 o 3 o extrapolaciones de evidencia de categoría 1.
- C, categoría de evidencia 4 o extrapolaciones de evidencia de categoría 2 o 3.
- D, categoría de evidencia 5 o estudios inconsistentes o inconclusos de cualquier nivel.

Adicionalmente, las recomendaciones fueron gradadas de acuerdo con el nivel de acuerdo del comité de expertos, empleando una escala del 0 al 10.

### Recomendaciones

La guía recomienda para pacientes con falla a FARME biológicos o sintético-específicos:

- **Recomendación 10.** Si un FARME biológico\* o sintético-específico\* ha fallado, el tratamiento con otro FARME biológico o sintético-específico debe ser considerado; si una terapia con inhibidor-TNF ha fallado, los pacientes pueden recibir terapia con un agente que tenga otro mecanismo de acción o un segundo inhibidor-TNF (nivel de evidencia: 1B\* y nivel de recomendación: A\*; nivel de evidencia: 5\* y nivel de recomendación: D\*; nivel de acuerdo: 8.9).

La evidencia que sustentó esta recomendación provino de estudios de diferentes diseños que, en general, evaluaron varios FARME biológicos y FARME sintético-específicos en pacientes con respuestas inadecuadas a tratamientos con anti-TNF o en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento previo (Nam et al. 2017; J. E. Gottenberg et al. 2016; Emery et al. 2015; Smolen et al. 2016; 2009; Weinblatt et al. 2012; J.-E. Gottenberg et al. 2019). De ellos, sólo un estudio, de tipo cohorte, evaluó el uso de tocilizumab, pero en pacientes con respuesta inadecuada solo a anti-TNF, y además lo comparó versus otros FARME biológicos, como rituximab (J.-E. Gottenberg et al. 2019). Adicionalmente, los autores indican que, a pesar de que no había evidencia disponible sobre el uso de un FARME biológico luego de la falla a un FARME sintético-específico, al momento de elaboración de la GPC, consideraron un estudio que evaluó el uso específico de un anti-TNF (adalimumab) luego de una respuesta inadecuada a un FARME sintético-específico (upadacitinib) (Fleischmann et al. 2019). Este estudio mostró que los resultados serían similares al cambio a un FARME sintético-específico en casos de falla a un anti-TNF. Ninguno de estos estudios fue seleccionado como evidencia para el presente dictamen porque no evaluaron tocilizumab en la población establecida en la pregunta PICO del presente dictamen.

### Análisis crítico

Respecto a la evaluación del rigor metodológico, la guía no detalla los términos usados para realizar la búsqueda de evidencia, tampoco indica qué criterios emplearon para seleccionar la evidencia a utilizarse en la elaboración de las recomendaciones, ni las limitaciones y fortalezas de la evidencia seleccionada. En relación con el reporte de conflicto de interés, la guía señala que los autores reportaron sus conflictos de interés antes de iniciar la elaboración de la guía; sin embargo, no brindan más información al respecto.

En pacientes que presentaron falla al tratamiento con FARME biológicos de tipo sintético-específicos, la guía de EULAR recomienda el uso de otros FARME biológico o sintético-específico, del mismo tipo o con otro mecanismo de acción. No obstante, la recomendación en casos de falla a FARME sintético-específicos la realiza con un nivel de recomendación más bajo, que en casos de falla a FARME biológicos. Dentro de la evidencia analizada por los autores de la GPC para emitir estas recomendaciones, se consideraron diversos estudios que evaluaron el uso de diferentes FARME biológicos o FARME sintético-específicos en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF o en pacientes sin tratamiento previo. De forma similar a lo señalado en la GPC de la HKSR, debe tenerse en cuenta que los resultados individuales de eficacia y seguridad pueden ser variables entre los distintos FARME.

Además, los autores detallan que, a pesar de la falta de evidencia que analizara el uso de un FARME biológico en casos de falla a un FARME sintético-específico, un estudio reportó que al cambiar de adalimumab (un anti-TNF) a upadacitinib (un anti-JAK) se obtenían los mismos resultados que cambiar de upadacitinib a adalimumab. Se debe tener mucho cuidado con esta recomendación; dado que no es posible asumir que los resultados de un solo estudio que, evaluó dos FARME en particular, sean similares a los resultados que podrían obtenerse al comparar otros FARME.


**Louthrenoo et al., 2017. "2016 updated Thai Rheumatism Association Recommendations for the use of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis" (Louthrenoo et al. 2017).**

La presente GPC es una actualización de la GPC elaborada por la Thai Rheumatism Association (TRA) en el 2006. La GPC brinda recomendaciones para el tratamiento de pacientes con AR y está dirigida a reumatólogos de Tailandia y pacientes adultos con AR.

La TRA organizó dos comités para la actualización de las recomendaciones, un comité directivo y un grupo de trabajo. Estos grupos discutieron 21 preguntas clínicas relacionadas con el diagnóstico, evaluación de la actividad de la enfermedad, tratamiento y seguridad de









los FARME biológicos y sintético-específicos en la AR. Dos miembros del grupo de trabajo realizaron la búsqueda de la evidencia publicada entre enero del 2010 y junio del 2015. Luego, se llevó a cabo una segunda reunión entre el comité directivo, un grupo de trabajo, y un grupo de reumatólogos con cinco años de experiencia en la práctica clínica, donde se establecieron las 13 recomendaciones presentadas en el documento. Las recomendaciones fueron clasificadas de acuerdo a su nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación; utilizando el sistema de gradación elaborado por Harbour y Miller (Harbour y Miller 2001).

Los niveles de la evidencia fueron:

- 
- 1++, MA de alta calidad, RS de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo.
  - 1+, MA bien realizados, RS de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo.
  - 1-, MA, RS o ECA, o ECA con alto riesgo de sesgo.
  - 2++, RS de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes, o estudios de casos y controles o estudios de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
  - 2+, estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.
  - 2-, estudios de casos y controles o de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.
  - 3, estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos.
  - 4, opinión de expertos.

Por otro lado, los niveles de gradación de las recomendaciones fueron:

- 
- A, al menos un MA, RS o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objetivo o una RS de ECA o un conjunto de evidencia que consiste principalmente en estudios clasificados como 1+ directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la coherencia general de los resultados.
  - B, un conjunto de evidencia que incluye estudios clasificados como 2++ directamente aplicables a la población objetivo y que muestren resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+.
  - C, un conjunto de evidencia que incluye estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población objetivo y que muestren resultados consistentes, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++.
  - D, Evidencia de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+.

Adicionalmente, los autores emplearon un sistema de voto electrónico anónimo e independiente para determinar el nivel de acuerdo de los participantes en relación con cada una de las recomendaciones. Es importante mencionar, que, a pesar de que los niveles de

gradación de la evidencia de Harbour y Miller utiliza los símbolos + y -, la GPC nos los utiliza. Los niveles de la fuerza de las recomendaciones, si coinciden con los niveles descritos por Harbour y Miller.

## Recomendaciones

La guía recomienda para pacientes con falla a FARME biológicos o sintético-específicos:

- **Recomendación 7.** Si el paciente no mejora luego de tres meses o si no alcanza la meta del tratamiento a los seis meses de iniciada la terapia con FARME biológicos o FARME sintético-específicos; ya sea por ausencia o pérdida del beneficio<sup>¶</sup>, se recomienda cambiar a otro FARME biológico o FARME sintético-específico de la misma clase o con otro mecanismo de acción\* (nivel de evidencia: IV<sup>¶</sup>; fuerza de la recomendación: D<sup>¶</sup>; nivel de evidencia: II<sup>¶</sup>; fuerza de la recomendación: B<sup>¶</sup>; nivel de acuerdo: 91.3 %).

La evidencia que sustentó esta recomendación, en general, provino de estudios que evaluaron pacientes con respuesta inadecuada a uno o dos FARME de tipo anti-TNF o a FARME convencionales. De ellos, cinco estudios analizaron el uso de tocilizumab en pacientes con respuesta inadecuada o refractarios a FARME anti-TNF (Emery et al. 2008; Hirabara et al. 2014; Favalli et al. 2014; Schoels et al. 2012; Salliot et al. 2011). El primero fue un ECA de fase III, denominado RADIATE, elaborado por Emery et al., que evaluó el uso de tocilizumab en combinación con metotrexato. El segundo fue el estudio retrospectivo de Hirabara et al., que comparó el uso de tocilizumab versus etanercept y otro FARME biológico. El tercero fue un estudio de tipo cohorte que comparó el cambio de un anti-TNF a rituximab, tocilizumab y otro FARME biológico (Favalli et al. 2014). Finalmente, los dos últimos estudios fueron RS que realizaron comparaciones indirectas entre diferentes FARME biológicos (en combinación o en monoterapia) en pacientes con falla a anti-TNF (Schoels et al. 2012) o en aquellos con falla a FARME convencionales (Salliot et al. 2011). Ambas RS incluyeron el estudio, elaborado por Emery et al. (Emery et al. 2008). Además, la RS de Salliot et al., consideró el estudio tipo ECA denominado OPTION, realizado por Smolen et al., que analizó el uso de tocilizumab, con terapia concomitante de metotrexato, en pacientes con respuestas inadecuadas a metotrexato (Schoels et al. 2012). No se encontró, dentro de la evidencia que sustentó esta recomendación, ningún estudio que evaluara el uso de un FARME biológico luego de una falla a un FARME sintético-específico. Así, ninguno de estos estudios fue considerado dentro de la evidencia del presente, debido a que evalúan pacientes sólo con falla a anti-TNF o metotrexato, no siendo esta la población de interés del presente dictamen.

### Análisis crítico

El equipo técnico de IETSI, realizó la evaluación de rigor metodológico de la GPC de Louthrenoo et al. con el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). En ese sentido, se observó que en la guía no se detallan los criterios de inclusión o exclusión de la evidencia, además, tampoco se brinda información sobre el análisis de los estudios que ayudaron a desarrollar las recomendaciones, como los tipos de estudios, desenlaces y dirección de los resultados. En relación con el reporte de conflicto de interés, el 50 % (12/24) de los autores recibió pagos de investigador y/o pagos por conferencias de la empresa Roche, fabricante de tocilizumab.

Esta GPC recomienda el cambio a otro FARME biológico o sintético-específico, con el mismo o diferente mecanismo de acción, en casos donde se observa falta o pérdida del beneficio del tratamiento con FARME biológicos o sintético-específicos. En la guía se detalla que esta recomendación se realizó con el nivel de evidencia I y fuerza de la recomendación B, no obstante, no queda claro cuál sería el significado del nivel I de evidencia porque no corresponde al sistema de gradación que está indicado en la sección de metodología de la GPC. Aunque es posible que la GPC solo haya ignorado los símbolos + y – utilizados en el sistema de gradación de Harbor, esto no fue señalado en la GPC; por lo tanto, se debe tener cuidado con esta asunción. En relación con la evidencia que ayudó a elaborar la recomendación, se debe tener en cuenta que se trataron de estudios que analizaron pacientes con falla al tratamiento con máximo dos anti-TNF o FARME convencionales, y, además, no se observó que hayan considerado estudios que evaluaran pacientes con falla a un FARME sintético-específico; la cual es una característica relevante de la población de interés del presente dictamen.

### ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

**Nishimoto et al., 2004. "Treatment of Rheumatoid Arthritis with Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody"** (Norihiro Nishimoto et al. 2004)

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab (conocido también como anticuerpo receptor de mieloma, MRA *por sus siglas en inglés*) en pacientes que fueron tratados sin éxito con al menos un FARME o inmunosupresores.

El estudio fue un ECA multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, realizado en 164 pacientes con AR refractaria. El estudio analizó tres grupos de tratamiento paralelos: 4 mg/kg de tocilizumab intravenoso, 8 mg/kg de tocilizumab intravenoso y placebo; por aproximadamente 12 semanas. Es importante mencionar que el presente estudio no indica a qué tipo de FARME los participantes tuvieron una respuesta inadecuada. El protocolo del

estudio fue aprobado por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón y por los comités de ética de cada centro que participó en el estudio.

En el estudio se incluyeron a pacientes con: 20 o más años de edad, diagnóstico de AR según los criterios del American College of Rheumatology de 1987 (Arnett et al. 1988), más de 6 meses de enfermedad activa y clase funcional I-III según los criterios de Steinbrocker (Hochberg et al. 1992). Además, todos los pacientes presentaron falla al tratamiento con al menos un FARME o inmunosupresores. Se excluyeron a los pacientes con: reacciones alérgicas serias, enfermedades cardíacas, sanguíneas, respiratorias, neurológicas, endocrinas, renales, hepáticas o gastrointestinales u otras infecciones que requirieran medicación. Durante el estudio, no se permitió el uso de FARME, inmunosupresores, corticoesteroides, terapias de intercambio de plasma, o tratamientos quirúrgicos durante las 4 semanas previas a la primera dosis del estudio. Los pacientes que estuvieron recibiendo prednisolona y/o antiinflamatorios no esteroideos fueron elegibles; siempre y cuando las dosis se mantuvieron estables durante el estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 4 mg/kg de tocilizumab intravenoso, 8 mg/kg de tocilizumab intravenoso, o placebo. En la publicación no se describe cuál fue la metodología empleada para la aleatorización. Los grupos de tratamiento recibieron los medicamentos de estudio tres veces en intervalos de cuatro semanas, por tres meses. Tocilizumab fue administrado en formulación líquida a partir de un vial de 200 mg/10 ml, la cantidad apropiada para cada paciente fue diluida en un volumen total de 250 ml en agua salina y fue administrada en un periodo de una hora por vía intravenosa. El placebo fue una formulación líquida que no contenía sustancia activa y fue indistinguible con el vial de tocilizumab.

El desenlace primario del estudio fue la incidencia de ACR20 a la semana 12; usando el método Last-Observation-Carried-Forward<sup>3</sup> (LOCF). Por otro lado, los desenlaces secundarios fueron el DAS28, ACR50, ACR70 y la mejora de los valores de ACR desde la semana 0 hasta la semana 12. Los desenlaces primarios y secundarios del estudio fueron analizados en todos los pacientes aleatorizados (población a tratar). El cálculo del tamaño de muestra, realizado por los autores, determinó que se necesitarían 39 pacientes por grupo para tener un poder estadístico de 80 % para detectar diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ); asumiendo una tasa de respuesta del 20 % en el grupo placebo y del 50 % en el grupo de 8 mg/kg de tocilizumab. Basados en este cálculo, los autores decidieron reclutar 45 pacientes por grupo para permitir retiros anticipados.

<sup>3</sup> Método empleado para imputar datos faltantes en ensayos clínicos, a partir de la última observación del participante.

## Resultados

De los 164 pacientes enrolados, 54 fueron asignados aleatoriamente al grupo placebo, 55 al grupo de 8 mg/kg de tocilizumab y 55 al grupo de 4 mg/kg de tocilizumab. Luego, un paciente del grupo placebo fue excluido del estudio por violación del protocolo y un paciente del grupo de 4 mg/kg de tocilizumab fue excluido porque dejó de ser elegible para el estudio. Finalmente, se analizaron los datos de 162 pacientes: 53 en el grupo placebo, 54 en el grupo de 4 mg/kg de tocilizumab y 55 en el grupo de 8 mg/kg de tocilizumab.

Durante el estudio, en el grupo placebo, 25 pacientes abandonaron el estudio debido a: falta de eficacia del tratamiento (n=12), a solicitud del paciente (n=3), por la falta de eficacia del tratamiento y a solicitud del paciente (n=6) o por EA (n=4). En el grupo de 4 mg/kg, dos pacientes abandonaron el estudio por: exacerbación de la enfermedad (n=1) y por el desarrollo de anticuerpos anti-IL-6 (n=1). En el caso del grupo de 8 mg/kg de tocilizumab, cuatro pacientes abandonaron el estudio por: EA (n=2), desarrollo de anticuerpos contra el receptor de anti-IL-6 (n=1) e incumplimiento del tratamiento (n=1). De esta manera, 28 pacientes completaron el estudio en el grupo placebo, 52 en el grupo de 4 mg/kg de tocilizumab y 51 en el grupo de 8 mg/kg de tocilizumab.

Dentro de las características basales, la mediana y rango intercuartil (RI) de la edad fue 53 (31 – 73) en el grupo placebo y 56 (25 – 74) en el grupo de 8 mg/kg de tocilizumab. El 26 % del grupo placebo y el 16 % del grupo de 8 mg/kg de tocilizumab fueron varones. La mediana de la duración de la enfermedad en años fue de 8.4 (0.7 – 52.7) en el grupo placebo y 8.3 (1.3 – 45.7) en el grupo de 8 mg/kg de tocilizumab. La mediana y el RI del número de FARME a los que fallaron los pacientes fue 5 (1.0 – 10.0) en el grupo placebo, y fue 5 (1.0 – 11.0) en el grupo de 8 mg/kg de tocilizumab. No se reportaron los valores p de las comparaciones de las características basales; pero los autores afirmaron que los grupos no presentaron diferencias en las características basales.

## ACR

A las 12 semanas de estudio, un mayor número de pacientes en el grupo de 8 mg/kg de tocilizumab alcanzó el ACR20 (mejora del 20 % en el conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas y al menos una mejoría del 20 % en 3 de los 5 dominios<sup>4</sup> evaluados), comparado con el grupo placebo (78.2 % vs 11.3 %; p<0.001). De igual forma, una mayor cantidad de pacientes en el grupo de 8 mg/kg alcanzó la ACR50 (mejora del 50 % en el conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas y al menos una mejoría del 50 % en 3 de los 5 dominios evaluados), y la ACR70 (mejora del 70 % en el conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas y al menos una mejoría del 70 % en 3 de los 5 dominios evaluados) comparado

<sup>4</sup> Evaluación global del paciente, evaluación global del médico, medida de la capacidad funcional, escala de dolor analógica visual y velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva.

con placebo (40 % versus 1.9 %;  $p < 0.001$  y 16.4 % versus 0.0 %;  $p = 0.002$ , respectivamente).

## DAS28

A partir del desenlace DAS28, que determina la respuesta al tratamiento basado en la evaluación de 28 articulaciones, se generaron dos nuevas variables para estimar la proporción de pacientes con DAS28 "bueno" y DAS28 "bueno o moderado". Comparado con el grupo placebo, el grupo de 8 mg/kg tocilizumab tuvo mayor proporción de pacientes con DAS28 "bueno" (18.2 % versus 0.0 %;  $p = 0.001$ ) y DAS28 "bueno o moderado" (90.9 % versus 18.9 %;  $p < 0.001$ ).

## Seguridad

La incidencia de EA fue 56 % y 51 % en los grupos placebo y 8 mg/kg de tocilizumab, respectivamente. Los autores indicaron que la mayoría de los EA fueron leves y relativamente aceptables en ambos grupos de estudios. Los EA más frecuentes ( $\geq 3$  %) fueron: resfriado común (placebo: 23 %; tocilizumab: 9.1 %), dolor de cabeza (placebo: 1.9 %; tocilizumab: 5.5 %), prurito (placebo: 5.6 %; tocilizumab: 3.6 %), erupciones en la piel (placebo: 1.9 %; tocilizumab: 5.5 %), estomatitis (placebo: 3.7 %; tocilizumab: 7.3 %), y fiebre (placebo: 1.9 %; tocilizumab: 5.5 %). El reporte de EAS fue similar entre los grupos de 8 mg/kg de tocilizumab (2/55; 3.6 %) y el grupo placebo (2/53; 3.8 %). En el grupo de tocilizumab, el primer caso fue un paciente que murió debido a una reactivación de una infección con Epstein-Barr virus activa crónica y un consecuente síndrome de hemofagocitosis, 61 días después de recibir una sola dosis de 8 mg/kg de tocilizumab. El segundo paciente, luego de recibir tres dosis de tocilizumab 8 mg/kg, fue hospitalizado por neumonitis alérgica; recuperándose luego de recibir medicamentos. En el grupo placebo los EAS fueron una hemorragia subaracnoidea y una fractura de fémur; no se indica si alguno de estos pacientes falleció.

## Análisis crítico

Los autores no describen cómo se realizó la asignación aleatoria de la intervención ni cómo se mantuvo el doble ciego a lo largo del estudio. Ambas limitaciones introducen riesgo de sesgo de selección e información; dado que, de conocerse qué tratamiento recibe cada paciente, se podría: poner en riesgo la continuidad del paciente en el estudio, alterar los cuidados del paciente de forma diferenciada, alterar la forma de medición de las variables, entre otras limitaciones. No obstante, los autores indican que el doble ciego se mantuvo durante todo el estudio. También se introdujo riesgo de sesgo de selección debido a la alta tasa de pérdida durante el seguimiento; sobre todo en el grupo placebo (47 %; 25/53). El método LOCF, utilizado para la imputación de los datos faltantes, duplica la última observación del paciente para completar todas las mediciones de los pacientes que

abandonaron el estudio. Esto pudo introducir sesgo a los resultados, ya que asume que no hay progresión en una enfermedad progresiva como la AR (Molnar, Hutton, y Fergusson 2008). Finalmente, debe mencionarse que la empresa farmacéutica Chugai, fabricante de tocilizumab, financió la totalidad del estudio. Esto es relevante porque existe evidencia que muestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).

Otro aspecto para tener en cuenta es que el estudio fue diseñado para hallar diferencias en el desenlace de ACR20, establecido como desenlace primario, por lo que los valores de ACR50, ACR70 y DAS28 son considerados resultados exploratorios del estudio. Asimismo, el tiempo de seguimiento del estudio fue corto (12 semanas), por lo que existe incertidumbre sobre la sostenibilidad a largo plazo, de los resultados reportados. Debido a todas las limitaciones descritas, los resultados de esta ECA deben interpretarse con cautela.



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta enero del 2021 sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab, en comparación con placebo o la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con AR activa con falla o intolerancia al tratamiento con FARME biológicos anti-TNF (etanercept e infliximab), FARME biológicos anti-CD20 (rituximab) y FARME sintético-específicos (tofacitinib). Los desenlaces de interés fueron los puntajes ACR, DAS28, SDAI, CDAI, HAQ-DI, reporte de EA y calidad de vida.

La AR es una enfermedad crónica, degenerativa y progresiva de baja prevalencia. En los países desarrollados, la prevalencia de esta enfermedad oscila entre el 0.3 % y el 1.0 %; siendo más frecuente en mujeres (WHO 2020). Aunque en Perú no se cuenta con datos epidemiológicos nacionales, dos estudios realizados en localidades peruanas, reportaron prevalencias del 0.5 % y 1.27% (Vega-Hinojosa, Cardiel, y Ochoa-Miranda 2018; Gamboa-Cárdenas et al. 2009). Aunque la AR es una enfermedad de baja prevalencia, su carácter de enfermedad crónica y degenerativa afectan la calidad de vida de los pacientes que la padecen. El tratamiento de la AR no es curativo; sino que está dirigido a disminuir la actividad de la enfermedad; sin embargo, la tasa de falla al tratamiento es alta (van der Kooij et al. 2007).

Aunque en EsSalud se cuenta con alternativas para el tratamiento de pacientes con AR, algunos pacientes presentan falla o intolerancia a todas las alternativas actualmente disponibles. Actualmente, de presentarse falla o intolerancia al tratamiento de primera línea con FARME convencionales (leflunomida, sulfasalazina y metrotexato), los pacientes con AR atendidos en EsSalud cuentan con dos FARME biológicos de tipo anti-TNF (etanercept e infliximab), un FARME biológico anti-CD20 (rituximab). Ante la falla o intolerancia a todos estos FARME biológicos, recientemente se aprobó el uso de un FARME sintético-específico anti-JAK (tofacitinib) (IETSI-EsSalud 2018). Sin embargo, se ha reportado que algunos pacientes también presentan falla a este tratamiento; enmarcándose en un contexto de vacío terapéutico. Por ello, especialistas de EsSalud sugieren que tocilizumab podría ser beneficioso en este grupo de pacientes.

Luego de la búsqueda de evidencia, se identificaron: tres GPC elaboradas por HKSR, EULAR y TRA (Smolen et al. 2020; Louthrenoo et al. 2017; Ho et al. 2019) que emitieron recomendaciones para el tratamiento de pacientes con AR y falla al tratamiento con FARME biológicos o sintético-específicos y un ECA que evaluó la eficacia y seguridad de tocilizumab, en comparación con placebo, en pacientes con respuesta inadecuada a uno o más FARME (Norihiro Nishimoto et al. 2004).



Las tres GPC coinciden en recomendar que los pacientes que presentan falla a un FARME biológico o sintético-específico podrían beneficiarse al cambiar a un FARME (biológico o sintético-específico) con diferente mecanismo de acción. Esta recomendación es relevante para los pacientes con AR y falla a los FARME convencionales, anti-TNF, anti-CD20 y anti JAK (población de interés del presente dictamen) porque tocilizumab (tecnología evaluada en el presente dictamen) es un anti-IL-6. Es decir, tocilizumab utiliza un mecanismo de acción diferente al de todos los FARME actualmente disponibles en EsSalud para el tratamiento de los pacientes con AR. Asimismo, esta recomendación, de cambiar a un FARME con otro mecanismo de acción, también ha sido apoyada por especialistas de EsSalud en dictámenes previos (IETSI-EsSalud 2018).

Ante la falla o intolerancia a un FARME sintético-específico, las tres GPC recomiendan cambiar a un FARME biológico u otro FARME sintético-específico, pero la fuerza de esta recomendación es débil. Así, en las GPC de HKRS y EULAR, el nivel de recomendación es menor cuando se cambia un FARME sintético-específico por un FARME biológico que cuando el cambio sucede en sentido contrario (Ho et al. 2019; Smolen et al. 2020). Por otro lado, la guía de TRA confiere la misma fuerza de recomendación (débil) a ambos cambios (Louthrenoo et al. 2017). Esto es relevante porque ante la falla al FARME sintético-específico tofacitinib (característica de la población de interés de presente dictamen), el uso del FARME biológico tocilizumab (tecnología evaluada en el presente dictamen) es una recomendación débil. Por lo tanto, es importante evaluar otros aspectos (e.g. la disponibilidad de otros tratamientos, el mecanismo de acción del FARME) antes de ofrecer tocilizumab a la población de interés del presente dictamen.

Las recomendaciones de las tres GPC están basadas en estudios que evaluaron distintos tipos de FARME; por lo tanto, los resultados con tocilizumab podrían ser diferentes a los esperados. Para recomendar el uso de otros FARME biológicos o sintético-específicos en pacientes que presentaron falla al tratamiento con un anti-JAK, las guías de HKRS y TRA no presentaron la evidencia y EULAR basó su recomendación en un estudio que evaluó el cambio de upadacitinib (un anti-JAK) a adalimumab (un anti-TNF) (Fleischmann et al. 2019). La principal evidencia sobre el uso de tocilizumab en pacientes con AR proviene de estudios en pacientes sin tratamiento previo o con falla a FARME biológicos. En contraste, la población de interés del presente dictamen no sólo tuvo falla a un anti-JAK, sino también a tres FARME biológicos previos. Por todo ello, la evidencia que sustenta estas recomendaciones podría no ser generalizable a la población objetivo del presente dictamen.

Los resultados del ECA, doble ciego de Nishimoto et al. sugieren que, en el corto plazo (12 semanas), tocilizumab sería más eficaz que placebo (pero igual de seguro) en el tratamiento de pacientes con AR y falla a uno o más FARME (mediana: 5; rango: 1 a 11). Luego de 12 semanas de seguimiento, el grupo de tocilizumab presentó mayor cantidad de pacientes

con respuesta ACR20 (78 % vs 11 %), ACR50 (40 % versus 2 %), ACR70 (16 % versus 0 %) y mayor cantidad de pacientes con respuesta "buena" (18 % versus 0 %) y "buena a moderada" (91 % versus 19 %), según el DAS28. La tasa de EAS fue igual para ambos grupos (4 % tocilizumab versus 4 % placebo). Aunque no es posible asegurar que este estudio haya evaluado pacientes con falla o intolerancia a los FARME disponibles en EsSalud, es posible que hayan utilizado FARME con los mismos mecanismos de acción (anti-TNF, anti-CD20, y anti-JAK). Por lo tanto, estos resultados podrían darnos una aproximación del efecto de tocilizumab en este grupo de pacientes. Aun así, debemos tener en cuenta que el estudio presenta varias limitaciones que afectan la validez de sus resultados.

El ECA de Nishimoto et al. presenta limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados. En primer lugar, no se describen los procesos utilizados para la asignación aleatoria de la intervención y la conservación del doble ciego. Además, se observa presencia de una alta tasa de pérdida durante el seguimiento, sobre todo en el grupo placebo (47 %; 25/53), lo cual introduce riesgo de sesgo de selección e información. Otro aspecto a tener en cuenta es el corto periodo de seguimiento (12 semanas). Dado que el tratamiento de los pacientes con AR es de larga duración, es posible que en el largo plazo se presente mayor incidencia de EA y EAS; afectando el perfil de seguridad de tocilizumab. Si además tomamos en cuenta que los estudios patrocinados por las empresas farmacéuticas (como en este caso) aumenta la probabilidad de que el sesgo introducido beneficie a tocilizumab (Lundh et al. 2017). Por todo lo mencionado, los resultados de este estudio serían insuficientes para formular conclusiones sólidas sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab, especialmente en el largo plazo.

Dada la escasa evidencia científica disponible, se revisaron otros estudios que ayuden a caracterizar el perfil de seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con AR. Así, al revisar los estudios que sustentaron la autorización de comercialización de tocilizumab, por parte de la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes con AR, estos mostraron que, a las 16 semanas de seguimiento la incidencia de EAS con tocilizumab fue de 3.8 % (G. Jones et al. 2010), a las 24 semanas de seguimiento la incidencia de EAS reportada estuvo entre 6.3 % y 6.7 % entre los que recibieron 8 mg/kg tocilizumab más metotrexato (u otro FARME) y entre 4.3 % y 11.3 % entre los que recibieron placebo (Emery et al. 2008; Smolen et al. 2008; Genovese et al. 2008). Finalmente, después de un año de seguimiento, se reportó una tasa de incidencia de EAS de 11.5/100 personas-año entre los que recibieron 8 mg/kg tocilizumab más metotrexato y de 10.2/100 personas/año entre los que recibieron placebo (Kremer et al. 2011). Los estudios de Jones et al. y Kremer et al. publicaron los resultados de una extensión del seguimiento (diseño de etiqueta abierta) hasta los cinco años, mostrando una tasa de incidencia de EAS de 14.96/100 personas-año (IC 95 %: 12.16 a 18.22) (Graeme Jones et al. 2017) y una incidencia de EAS del

25.33 % (versus 6.63 % con placebo) (Graeme Jones et al. 2017; Kremer et al. 2016). Sin embargo, el estudio de Kremer et al. perdió el enmascaramiento y los pacientes podían cambiar de grupo de tratamiento; pudiendo ser contabilizados en más de un brazo de estudio y, en consecuencia, restando validez a los resultados.

La evidencia evaluada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 sugiere que tocilizumab y tofacitinib tendrían similar eficacia y seguridad (IETSI-EsSalud 2018). Basándose en los resultados de dos RS con MA que compararon el uso de tofacitinib versus otros FARME biológicos en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF (Vieira et al. 2016; Lee y Bae 2016), el equipo técnico del IETSI concluyó que tocilizumab y tofacitinib (última línea de tratamiento utilizada en EsSalud) tendrían similar eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes adultos con AR con falla o intolerancia a FARME anti-TNF y anti-CD20; pero, en ese momento, tofacitinib ofrecía un mejor perfil de costo de oportunidad. Esto quiere decir que, ante la falla al tratamiento con tofacitinib, es razonable considerar a tocilizumab como una alternativa a considerar; dada su similitud en eficacia y seguridad; pero diferente mecanismo de acción.

Los especialistas de EsSalud resaltan dos características de tocilizumab que lo colocan como una alternativa viable para el tratamiento de la población de interés del presente dictamen. Una de estas características es que tocilizumab utiliza un mecanismo de acción diferente al de otros los FARME disponibles en EsSalud para el tratamiento de pacientes con AR. Esto también fue señalado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Adicionalmente, el riesgo de EAS asociados al uso de tocilizumab es conocido, principalmente aquellos relacionados con infecciones; y que pueden ser manejados efectivamente por los especialistas. Por lo tanto, en un contexto de vacío terapéutico para una enfermedad degenerativa y progresiva que puede generar serias discapacidades en los pacientes no tratados, tocilizumab podría ser considerada una alternativa de tratamiento viable.

Para la presente evaluación de tecnología sanitaria se valoraron los siguientes aspectos: i) la AR es una enfermedad crónica, degenerativa y sin una terapia curativa, ii) actualmente, EsSalud no cuenta con una alternativa de tratamiento para estos pacientes (vacío terapéutico), iii) las tres GPC incluidas en el dictamen sugieren que los pacientes que presentan falla a un FARME biológico o sintético-específico podrían beneficiarse al cambiar a otro FARME (biológico o sintético-específico) con diferente mecanismo de acción, iv) tocilizumab es un FARME anti-IL-6; el cual es un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos utilizados por la población de interés del presente dictamen, v) los resultados del ECA de Nishimoto et al. sugieren que tocilizumab podría generar beneficio al paciente en términos de la respuesta ACR20, ACR50, ACR80 y DAS28 en el corto plazo (12 semanas), vi) el perfil de seguridad de tocilizumab es similar al de otros FARME

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-DETS-IETSI-2021  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB INTRAVENOSO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA  
CON FALLA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF, ANTI-CD20 Y SINTÉTICO-ESPECÍFICO

actualmente disponibles en EsSalud, y vii) en línea con lo mencionado, los especialistas consideran que el diferente mecanismo de acción de tocilizumab y la capacidad de manejar los EA de forma eficaz, convierten a tocilizumab como una alternativa viable para el tratamiento de la población objetivo del presente dictamen.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de tocilizumab, en comparación con placebo o la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con AR activa con falla o intolerancia al tratamiento con FARME biológicos anti-TNF (etanercept e infliximab), FARME biológicos anti-CD20 (rituximab) y FARME sintético-específicos (tofacitinib).
- Aunque en EsSalud se cuenta con alternativas para el tratamiento de pacientes con AR, algunos pacientes presentan falla o intolerancia a todas las alternativas actualmente disponibles; enmarcándose en un contexto de vacío terapéutico.
- Se incluyeron tres GPC elaboradas por HKSR, EULAR y TRA que emitieron recomendaciones para el tratamiento de pacientes con AR y falla al tratamiento con FARME biológicos o sintético-específicos y un ECA que evaluó la eficacia y seguridad de tocilizumab, en comparación con placebo, en pacientes con respuesta inadecuada a uno o más FARME.
- Las tres GPC coinciden en recomendar que los pacientes que presentan falla a un FARME biológico o sintético-específico podrían beneficiarse al cambiar a un FARME (biológico o sintético-específico) con diferente mecanismo de acción. El mecanismo de acción de tocilizumab (un anti-IL-6) es diferente al de los otros FARME actualmente utilizados en EsSalud para el tratamiento de pacientes con AR.
- Los resultados del ECA de Nishimoto et al. sugieren que, en el corto plazo (12 semanas), tocilizumab sería más eficaz que placebo; pero igual de seguro, en el tratamiento pacientes con AR y falla a uno o más FARME. Sin embargo, las limitaciones de su diseño de estudio afectan la validez de sus resultados.
- La evidencia de otros estudios que evaluaron la seguridad de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con AR muestran que, su seguridad es menor a la de placebo (y esta diferencia incrementa con el tiempo); pero es similar a la de los otros FARME utilizados en EsSalud para el tratamiento de pacientes con AR.
- Los especialistas señalan que, en un contexto de vacío terapéutico para una enfermedad degenerativa y progresiva, como la AR; las ventajas de tocilizumab (diferente mecanismo de acción y similar eficacia y seguridad que otros FARME disponibles en EsSalud) y la capacidad de manejar sus EA de forma eficaz, hacen que tocilizumab pueda ser considerada como una alternativa de tratamiento viable para la población de interés del presente dictamen.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-DETS-IETSI-2021  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB INTRAVENOSO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA  
CON FALLA O INTOLERANCIA AL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF, ANTI-CD20 Y SINTÉTICO-ESPECÍFICO

- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide activa con falla o intolerancia al tratamiento con FARME biológicos anti-TNF (etanercept e infliximab), FARME biológicos anti-CD20 (rituximab) y FARME sintético-específicos (tofacitinib), según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## VII. RECOMENDACIONES


Luego de utilizar el producto farmacéutico tocilizumab los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI-EsSalud, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Los desenlaces clínicos para reportar por paciente (según Anexo N° 1) son:

1. DAS28 y los criterios de respuesta de EULAR, a los tres y seis meses del inicio del tratamiento.
2. Puntuación HAQ-ID, luego de seis meses del inicio del tratamiento.
3. Perfil hepático y perfil lipídico
4. Reporte de sospecha de eventos adversos.




## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Ajeganova, Sofia, y Tom Huizinga. 2017. «Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations». *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 9 (10): 249-62. <https://doi.org/10.1177/1759720X17720366>.

Arnett, F. C., S. M. Edworthy, D. A. Bloch, D. J. McShane, J. F. Fries, N. S. Cooper, L. A. Healey, S. R. Kaplan, M. H. Liang, y H. S. Luthra. 1988. «The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis». *Arthritis and Rheumatism* 31 (3): 315-24. <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>.

Bergrath, E., R.A. Gerber, D. Gruben, T. Lukic, C. Makin, y G. Wallenstein. 2017. «Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis». *International Journal of Rheumatology* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8417249>.




Bykerk, Vivian P., Pooneh Akhavan, Glen S. Hazlewood, Orit Schieir, Anne Dooley, Boulos Haraoui, Majed Khraishi, et al. 2012. «Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs». *The Journal of Rheumatology* 39 (8): 1559-82. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110207>.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2010. «CEDAC FINAL RECOMMENDATION: TOCILIZUMAB».

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018. «Drugs for the Management of Rheumatoid Arthritis: Clinical Evaluation».

EMA, European Medicines Agency. 2020. «FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: RoActemra 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión». En .



Emery, P., J. E. Gottenberg, A. Rubbert-Roth, P. Sarzi-Puttini, D. Choquette, V. M. Martínez Taboada, L. Barile-Fabris, et al. 2015. «Rituximab versus an Alternative TNF Inhibitor in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Failed to Respond to a Single Previous TNF Inhibitor: SWITCH-RA, a Global, Observational, Comparative Effectiveness Study». *Annals of the Rheumatic Diseases* 74 (6): 979-84. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203993>.

Emery, P., E. Keystone, H.P. Tony, A. Cantagrel, R. Van Vollenhoven, A. Sanchez, E. Alecock, J. Lee, y J. Kremer. 2008. «IL-6 Receptor Inhibition with Tocilizumab Improves Treatment Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumour Necrosis Factor Biologicals: Results from a 24-Week Multicentre Randomised Placebo-Controlled Trial». *Annals of the Rheumatic Diseases* 67 (11): 1516-23. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092932>.

Favalli, Ennio Giulio, Martina Biggioggero, Antonio Marchesoni, y Pier Luigi Meroni. 2014. «Survival on Treatment with Second-Line Biologic Therapy: A Cohort Study Comparing Cycling and Swap Strategies.» *Rheumatology (Oxford, England)* 53 (9): 1664-68. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu158>.

FDA, Food and Drug Administration. 2017. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: ACTEMRA».



FDA, Food and Drug Administration. 2020. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: ACTEMRA».

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125276s129,125472s042lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125276s129,125472s042lbl.pdf).

Fleischmann, Roy M., Mark C. Genovese, Jeffrey V. Enejosa, Eduardo Mysler, Louis Bessette, Charles Peterfy, Patrick Durez, Andrew Ostor, Yihan Li, y In-Ho Song. 2019. «Safety and Effectiveness of Upadacitinib or Adalimumab plus Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis over 48 Weeks with Switch to Alternate Therapy in Patients with Insufficient Response». *Annals of the Rheumatic Diseases* 78 (11): 1454-62. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215764>.

Gamboa-Cárdenas, Rocio, Mariela Medina, Edna Acevedo, Cesar Pastor, Cucho M, César Gutiérrez Villafuerte, Manuel Ugarte-Gil, et al. 2009. «Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú.» *Rev Per Reum.* . 15 (enero): 40-46.

Genovese, Mark C., Joel Kremer, Omid Zamani, Charles Ludivico, Marek Krogulec, Li Xie, Scott D. Beattie, et al. 2016. «Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis». Research-article. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507247>. Massachusetts Medical Society. World. 30 de marzo de 2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507247>.

Genovese, Mark C., James D. McKay, Evgeny L. Nasonov, Eduardo F. Mysler, Nilzio A. da Silva, Emma Alecock, Thasia Woodworth, y Juan J. Gomez-Reino. 2008. «Interleukin-6 Receptor Inhibition with Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: The Tocilizumab in Combination with Traditional Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy Study». *Arthritis and Rheumatism* 58 (10): 2968-80. <https://doi.org/10.1002/art.23940>.

Gottenberg, J. E., O. Brocq, A. Perdriger, S. Lassoued, J. M. Berthelot, D. Wendling, L. Euler-Ziegler, et al. 2016. «NonTNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial». *JAMA - journal of the american medical association* 316 (11): 1172-1180. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13512>.

Gottenberg, Jacques-Eric, Jacques Morel, Elodie Perrodeau, Thomas Bardin, Bernard Combe, Maxime Dougados, Rene-Marc Flipo, et al. 2019. «Comparative Effectiveness of Rituximab, Abatacept, and Tocilizumab in Adults with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to TNF Inhibitors: Prospective Cohort Study.» *BMJ (Clinical Research Ed.)* 364 (enero): 167. <https://doi.org/10.1136/bmj.l67>.

Harbour, R., y J. Miller. 2001. «A New System for Grading Recommendations in Evidence Based Guidelines». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 323 (7308): 334-36. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7308.334>.

Hirabara, Shinya, Nobunori Takahashi, Naoki Fukaya, Hiroyuki Miyake, Yuichiro Yabe, Atsushi Kaneko, Takayasu Ito, et al. 2014. «Clinical Efficacy of Abatacept, Tocilizumab, and Etanercept in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Anti-TNF Monoclonal Antibodies.» *Clinical Rheumatology* 33 (9): 1247-54. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2711-2>.

Ho, Carmen Tze Kwan, Chi Chiu Mok, Tommy Tsang Cheung, Kitty Yan Kwok, Ronald Man Lung Yip, y Hong Kong Society of Rheumatology. 2019. «Management of Rheumatoid Arthritis: 2019 Updated Consensus Recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology». *Clinical Rheumatology* 38 (12): 3331-50. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04761-5>.

Hochberg, M. C., R. W. Chang, I. D'wosh, S. Lindsey, T. Pincus, y F. Wolfe. 1992. «The American College of Rheumatology 1991 Revised Criteria for the Classification of Global Functional Status in



Rheumatoid Arthritis». *Arthritis and Rheumatism* 35 (5): 498-502.  
<https://doi.org/10.1002/art.1780350502>.

ICER, Institute for Clinical and Economic Review. 2017. «Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: Effectiveness & Value». En [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/NE\\_CEPAC\\_RA\\_Evidence\\_Report\\_FINAL\\_031017-1.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/08/NE_CEPAC_RA_Evidence_Report_FINAL_031017-1.pdf).

IETSI-EsSalud, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2018. «Eficacia y seguridad de tofacitinib, abatacept, tocilizumab y adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20 - Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria, Lima-Perú». [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_037\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_IETSI\\_2018.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_037_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf).

IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2019. «Biologics for rheumatoid arthritis - Extract». En .

Jones, G., A. Sebba, J. Gu, M. B. Lowenstein, A. Calvo, J. J. Gomez-Reino, D. A. Siri, et al. 2010. «Comparison of Tocilizumab Monotherapy versus Methotrexate Monotherapy in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: The AMBITION Study.» *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (1): 88-96. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.105197>.

Jones, Graeme, Thomas Wallace, Matthew J. McIntosh, Laura Brockwell, Juan J. Gómez-Reino, y Anthony Sebba. 2017. «Five-Year Efficacy and Safety of Tocilizumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Methotrexate- and Biologic-Naive or Free of Methotrexate for 6 Months: The AMBITION Study.» *The Journal of Rheumatology* 44 (2): 142-46. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160287>.

Joseph, Lutt, y Deodhar Atul. 2008. «Rheumatoid Arthritis: Strategies in the Management of Patients Showing an Inadequate Response to TNFalpha Antagonists». *Drugs. Drugs.* 2008. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868050-00003>.

Koike, R., M. Harigai, T. Atsumi, K. Amano, S. Kawai, K. Saito, T. Saito, M. Yamamura, T. Matsubara, y N. Miyasaka. 2009. «Japan College of Rheumatology 2009 Guidelines for the Use of Tocilizumab, a Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibody, in Rheumatoid Arthritis». *Modern Rheumatology* 19 (4): 351-57. <https://doi.org/10.1007/s10165-009-0197-6>.

Kooij, Sjoerd M van der, Jeska K de Vries-Bouwstra, Yvonne P M Goekoop-Ruiterman, Derkjen van Zeben, Pit J S M Kerstens, Andreas H Gerards, Johannes H L M van Groenendael, et al. 2007. «Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score». *Annals of the Rheumatic Diseases* 66 (10): 1356-62. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.066662>.

Kremer, Joel M., Ricardo Blanco, Marek Brzosko, Ruben Burgos-Vargas, Anne-Marie Halland, Emma Vernon, Petra Ambs, y Roy Fleischmann. 2011. «Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Responses to Methotrexate: Results from the Double-Blind Treatment Phase of a Randomized Placebo-Controlled Trial of Tocilizumab Safety and Prevention of Structural Joint Damage at One Year». *Arthritis & Rheumatism* 63 (3): 609-21. <https://doi.org/10.1002/art.30158>.

Kremer, Joel M., Ricardo Blanco, Anne-Marie Halland, Marek Brzosko, Ruben Burgos-Vargas, Christopher M. Mela, Lucy Rowell, y Roy M. Fleischmann. 2016. «Clinical Efficacy and Safety Maintained up to 5 Years in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab in a Randomised Trial.» *Clinical and Experimental Rheumatology* 34 (4): 625-33.

Lai, J.-H., X.C. Ling, y L.-J. Ho. 2019. «Useful Message in Choosing Optimal Biological Agents for Patients with Autoimmune Arthritis». *Biochemical Pharmacology* 165: 99-111. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.007>.

Lee, Young Ho, y Sang-Cheol Bae. 2016. «Comparative Efficacy and Safety of Tocilizumab, Rituximab, Abatacept and Tofacitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis That Inadequately Responds to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.» *International Journal of Rheumatic Diseases* 19 (11): 1103-11. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12822>.

Louthrenoo, Worawit, Nuntana Kasitanon, Wanruchada Katchamart, Duangkamol Aiewruengsurat, Parawee Chevaisrakul, Praveena Chiowchanwisawakit, Pornchai Dechanuwong, et al. 2017. «2016 Updated Thai Rheumatism Association Recommendations for the Use of Biologic and Targeted Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis.» *International Journal of Rheumatic Diseases* 20 (9): 1166-84. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13130>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Manders, Sofie HM, Wietske Kievit, Eddy Adang, Herman L Brus, Hein J Bernelot Moens, Andre Hartkamp, Lidy Hendriks, et al. 2015. «Cost-Effectiveness of Abatacept, Rituximab, and TNFi Treatment after Previous Failure with TNFi Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Pragmatic Multi-Centre Randomised Trial». *Arthritis Research & Therapy* 17 (1): 134. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0630-5>.

Massone, Francisca, María Eugenia Martínez, Virginia Pascual-Ramos, Rosana Quintana, Lilit Stange, Carlo V. Caballero-Urbe, Leandro Ferreyra-Garrot, et al. 2017. «Educational Website Incorporating Rheumatoid Arthritis Patient Needs for Latin American and Caribbean Countries». *Clinical Rheumatology* 36 (12): 2789-97. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3866-4>.

MINSAL, Ministerio de Salud de Chile. 2018. «Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Artritis Reumatoide Refractaria». En Santiago. [http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1021922/artritis\\_reumatoide\\_refractaria.pdf](http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1021922/artritis_reumatoide_refractaria.pdf).

Molnar, Frank J., Brian Hutton, y Dean Fergusson. 2008. «Does analysis using "last observation carried forward" introduce bias in dementia research?» *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 179 (8): 751-53. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080820>.

Moots, Robert J., y Barbara Naisbett-Groet. 2012. «The Efficacy of Biologic Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Tumour Necrosis Factor Inhibitors: A Systematic Review». *Rheumatology (Oxford, England)* 51 (12): 2252-61. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes217>.

Moreland, Larry W, y Amy Cannella. 2020. «General principles of management of rheumatoid arthritis in adults - UpToDate». 2020. [https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/general-principles-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?search=rheumatoid%20arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/general-principles-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?search=rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4).

Mota, Licia Maria Henrique da, Adriana Maria Kakehasi, Ana Paula Monteiro Gomides, Angela Luzia Branco Pinto Duarte, Bóris Afonso Cruz, Claiton Viegas Brenol, Cleandro Pires de Albuquerque, et al. 2018. «2017 Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the Pharmacological



Treatment of Rheumatoid Arthritis». *Advances in Rheumatology (London, England)* 58 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>.

Nam, Jackie L., Kaoru Takase-Minegishi, Sofia Ramiro, Katerina Chatzidionysiou, Josef S. Smolen, Désirée van der Heijde, Johannes W. Bijlsma, et al. 2017. «Efficacy of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Literature Review Informing the 2016 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (6): 1113-36. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210713>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2018. «Rheumatoid arthritis in adults: management».

Nishimoto, N., N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, J. Azuma, y T. Kishimoto. 2009. «Study of Active Controlled Tocilizumab Monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI): Significant Reduction in Disease Activity and Serum Vascular Endothelial Growth Factor by IL-6 Receptor Inhibition Therapy». *Modern Rheumatology* 19 (1): 12-19. <https://doi.org/10.1007/s10165-008-0125-1>.

Nishimoto, Norihiro, Jun Hashimoto, Nobuyuki Miyasaka, Kazuhiko Yamamoto, Shinichi Kawai, Tsutomu Takeuchi, Norikazu Murata, Desiree van der Heijde, y Tadimitsu Kishimoto. 2007. «Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 Inhibitor (SAMURAI): Evidence of Clinical and Radiographic Benefit from an x Ray Reader-Blinded Randomised Controlled Trial of Tocilizumab.» *Annals of the Rheumatic Diseases* 66 (9): 1162-67. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.

Nishimoto, Norihiro, Kazuyuki Yoshizaki, Nobuyuki Miyasaka, Kazuhiko Yamamoto, Shinichi Kawai, Tsutomu Takeuchi, Jun Hashimoto, Junichi Azuma, y Tadimitsu Kishimoto. 2004. «Treatment of Rheumatoid Arthritis with Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial». *Arthritis & Rheumatism* 50 (6): 1761-69. <https://doi.org/10.1002/art.20303>.

OCEBM Levels of Evidence Working Group. 2009. «Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford». Web Page. 2009. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.

Rubbert-Roth, Andrea, Melinda Zsuzsanna Szabó, Melinda Kedves, György Nagy, Fabiola Atzeni, y Piercarlo Sarzi-Puttini. 2019. «Failure of Anti-TNF Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Pros and Cons of the Early Use of Alternative Biological Agents». *Autoimmunity Reviews*, Special Issue: Congress of Controversies in Rheumatology and Autoimmunity (CORA), Florence, March 2019 (CORA), Florence, March 2019, 18 (12): 102398. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102398>.

Salliot, Carine, Axel Finckh, Wanruchada Katchamart, Yan Lu, Ye Sun, Claire Bombardier, y Edward Keystone. 2011. «Indirect Comparisons of the Efficacy of Biological Antirheumatic Agents in Rheumatoid Arthritis in Patients with an Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs or to an Anti-Tumour Necrosis Factor Agent: A Meta-Analysis.» *Annals of the Rheumatic Diseases* 70 (2): 266-71. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.132134>.

Schiff, Michael H., Johannes von Kempis, Ronald Goldblum, John R. Tesser, y Ruediger B. Mueller. 2014. «Rheumatoid Arthritis Secondary Non-Responders to TNF Can Attain an Efficacious and Safe Response by Switching to Certolizumab Pegol: A Phase IV, Randomised, Multicentre, Double-Blind, 12-Week Study, Followed by a 12-Week Open-Label Phase». *Annals of the Rheumatic Diseases* 73 (12): 2174-77. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205325>.



Schoels, M., D. Aletaha, J.S. Smolen, y J.B. Wong. 2012. «Comparative Effectiveness and Safety of Biological Treatment Options after Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  Inhibitor Failure in Rheumatoid Arthritis: Systematic Review and Indirect Pairwise Meta-Analysis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 71 (8): 1303-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200490>.

Secretaría de salud de México. 2010. «Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del adult».

SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2011. «Management of early rheumatoid arthritis».

Singh, Jasvinder A., Daniel E. Furst, Aseem Bharat, Jeffrey R. Curtis, Arthur F. Kavanaugh, Joel M. Kremer, Larry W. Moreland, et al. 2012. «2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis». *Arthritis Care & Research* 64 (5): 625-39. <https://doi.org/10.1002/acr.21641>.

Singh, Jasvinder A., Alomgir Hossain, Amy S. Mudano, Elizabeth Tanjong Ghogomu, Maria E. Suarez-Almazor, Rachele Buchbinder, Lara J. Maxwell, Peter Tugwell, y George A. Wells. 2017. «Biologics or Tofacitinib for People with Rheumatoid Arthritis Naive to Methotrexate: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.» *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 5 (mayo): CD012657. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012657>.

Singh, Jasvinder A., Kenneth G. Saag, S. Louis Bridges, Elie A. Akl, Raveendhara R. Bannuru, Matthew C. Sullivan, Elizaveta Vaysbrot, et al. 2016. «2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis». *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68 (1): 1-26. <https://doi.org/10.1002/art.39480>.

Smolen, Josef S., Andre Beaulieu, Andrea Rubbert-Roth, Cesar Ramos-Remus, Josef Rovensky, Emma Alecock, Thasia Woodworth, Rieke Alten, y OPTION Investigators. 2008. «Effect of Interleukin-6 Receptor Inhibition with Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis (OPTION Study): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial». *Lancet (London, England)* 371 (9617): 987-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60453-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60453-5).

Smolen, Josef S., Gerd-Rüdiger Burmester, Bernard Combe, Jeffrey R. Curtis, Stephen Hall, Boulos Haraoui, Ronald van Vollenhoven, et al. 2016. «Head-to-Head Comparison of Certolizumab Pegol versus Adalimumab in Rheumatoid Arthritis: 2-Year Efficacy and Safety Results from the Randomised EXXELERATE Study». *The Lancet* 388 (10061): 2763-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31651-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31651-8).

Smolen, Josef S., Jonathan Kay, Mittie K. Doyle, Robert Landewé, Eric L. Matteson, Jürgen Wollenhaupt, Norman Gaylis, et al. 2009. «Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis after Treatment with Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  Inhibitors (GO-AFTER Study): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial». *The Lancet* 374 (9685): 210-21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60506-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60506-7).

Smolen, Josef S., Robert B. M. Landewé, Johannes W. J. Bijlsma, Gerd R. Burmester, Maxime Dougados, Andreas Kerschbaumer, Iain B. McInnes, et al. 2020. «EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update». *Annals of the Rheumatic Diseases* 79 (6): 685-99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.

Smolen, Josef S., Robert Landewé, Johannes Bijlsma, Gerd Burmester, Katerina Chatzidionysiou, Maxime Dougados, Jackie Nam, et al. 2017. «EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016

Update». *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (6): 960-77. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.

Torrente-Segarra, Vicenç, Asunción Acosta Pereira, Rosa Morla, José Miguel Ruiz, Teresa Clavaguera, Ramon Figuls, Hector Corominas, et al. 2016. «Estudio VARIAR: Valoración de la eficacia y seguridad a corto plazo en artritis reumatoide del uso de Rituximab comparado con Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa en segunda línea terapéutica en pacientes con artritis reumatoide Refractarios a un primer antagonista del factor de necrosis tumoral alfa». *Reumatología Clínica* 12 (6): 319-22. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.019>.

Vega-Hinojosa, Oscar, Mario H. Cardiel, y Pilar Ochoa-Miranda. 2018. «Prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas y discapacidad asociada en una población peruana urbana habitante a gran altura. Estudio COPCORD. Estadio I». *Reumatología Clínica* 14 (5): 278-84. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.01.011>.

Vieira, Maria-Cecilia, Samuel H. Zwillich, Jeroen P. Jansen, Brielan Smiechowski, Dean Spurden, y Gene V. Wallenstein. 2016. «Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-Analysis.» *Clinical Therapeutics* 38 (12): 2628-2641.e5. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.004>.

Wang, G., R. Mu, y H. Xu. 2015. «Management of Rheumatoid Arthritis in People's Republic of China – Focus on Tocilizumab and Patient Considerations». *International Journal of General Medicine* 8: 187-94. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S81633>.

Weinblatt, Michael E., Roy Fleischmann, Tom W. J. Huizinga, Paul Emery, Janet Pope, Elena M. Massarotti, Ronald F. van Vollenhoven, et al. 2012. «Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study». *Rheumatology* 51 (12): 2204-14. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes150>.

WHO, World Health Organization. 2020. «Chronic rheumatic conditions». WHO. 2020. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>.



## IX. ANEXO

### ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir el esquema de tocilizumab intravenoso de 8 mg/kg cada cuatro semanas, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016).

<b>Diagnostico/ condición de salud</b>	Pacientes adultos con artritis reumatoide activa con falla o intolerancia al tratamiento con anti-TNF (etanercept e infliximab), anti-CD20 (rituximab) y tofacitinib.
<b>Grupo etario</b>	18 años a más.
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	Máximo de seis meses.
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento<sup>5</sup></b>	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico confirmado de AR activa definida por puntuación DAS28 <math>\geq</math> 3.2.</li> <li>- Falla<sup>6</sup> o intolerancia<sup>7</sup> a tratamiento con etanercept, infliximab, rituximab y tofacitinib.</li> <li>- Ausencia de infección activa, incluyendo las infecciones localizadas.</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento con el Anexo N°07</b>	Se debe enviar un informe a los seis meses: <ul style="list-style-type: none"> <li>- DAS28 y los criterios de respuesta de EULAR, a los tres y seis meses del inicio del tratamiento.</li> <li>- Puntuación HAQ-ID<sup>8</sup> luego de seis meses del inicio del tratamiento.</li> <li>- Perfil hepático y perfil lipídico.</li> <li>- Reporte de sospecha de reacción adversa, de corresponder.</li> </ul>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de alguna infección severa.</li> <li>- Falla a tocilizumab luego de seis meses de tratamiento.</li> <li>- Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia correspondiente.</li> </ul>

**Nota:** El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de reumatología de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

<sup>5</sup> El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

<sup>6</sup> Pacientes en la categoría de no respuesta según los criterios de respuesta EULAR. Disponible en: <https://www.das-score.nl/en/das-and-das28/das28-why-eular-response-criteria>

<sup>7</sup> Presenta eventos adversos serios que ameriten la discontinuación del tratamiento con tofacitinib, reportados a través del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la institución (previa notificación de sospecha de reacción adversa a tofacitinib en hoja amarilla) - Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

<sup>8</sup> Health Assessment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis- Disability Index, versión simplificada del índice HAQ.

## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> ) Fecha de búsqueda: 25 de enero de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Tocilizumab[Supplementary Concept] OR Tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab] OR TCZ[tiab])	4,238
	#2 (Arthritis, Rheumatoid[Mesh] OR Rheumatoid Arthrit*[tiab] OR Felty[tiab] OR Rheumatoid Nodul*[tiab] OR Rheumatoid Vasculiti*[tiab])	151,315
	#3 #1 AND #2	1669

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS ( <a href="https://lilacs.bvsalud.org/es/">https://lilacs.bvsalud.org/es/</a> ) Fecha de búsqueda: 25 de enero de 2021	Resultado
Estrategia	#1 Tocilizumab OR Actemra [Words]	46

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en *The Cochrane Library*

Base de datos	Cochrane Library ( <a href="https://www.cochranelibrary.com/">https://www.cochranelibrary.com/</a> ) Fecha de búsqueda: 25 de enero de 2021	Resultado
Estrategia	#1 Tocilizumab:ti,ab,kw	1190
	#2 Actemra:ti,ab,kw	130
	#3 #1 OR #2	1197
	#4 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6137
	#5 (Rheumatoid NEAR/1 Arthrit*):ti,ab,kw	15888
	#6 Felty:ti,ab,kw	4
	#7 (Rheumatoid NEAR/1 Nodul*):ti,ab,kw	42
	#8 (Rheumatoid NEAR/1 Vasculiti*):ti,ab,kw	6
	#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	16186
	#10 #3 AND #9	661