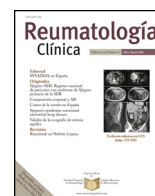




Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Recomendaciones de experto sobre el bloqueo de la interleucina 6 en pacientes con artritis reumatoide

Jesús Tornero Molina^{a,*}, Alejandro Balsa Criado^b, Francisco Blanco García^c, Ricardo Blanco Alonso^d, Sagrario Bustabad^e, Jaime Calvo Alen^f, Héctor Corominas^g, Antonio Fernández Nebro^h, Jose Andrés Román Ivorraⁱ y Raimon Sanmartí^j

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara; Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), La Coruña, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^h Unidad de Gestión Clínica de Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Málaga, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^j Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2018

Aceptado el 6 de julio de 2018

On-line el xxx

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Interleucina 6

Recomendaciones

R E S U M E N

Objetivo: Generar recomendaciones sobre el bloqueo de la interleucina 6 (IL-6) en pacientes con artritis reumatoide (AR), basadas en la mejor evidencia y experiencia.

Métodos: Se seleccionó a 10 expertos reumatólogos en el manejo de los inhibidores de la IL-6. Los 2 coordinadores generaron 23 preguntas sobre el bloqueo de la IL-6 en la AR (perfiles de indicación, eficacia, seguridad, etc.) para ser contestadas mediante una revisión sistemática de la literatura. Con base en las preguntas se definieron los criterios de inclusión y exclusión, y las estrategias de búsqueda (para interrogar Medline, Embase y la Cochrane Library). Dos revisores seleccionaron los artículos resultantes de la búsqueda. Se generaron tablas de evidencia. Paralelamente, se evaluaron abstracts de congresos de EULAR y ACR. Con toda esta evidencia los coordinadores propusieron 8 recomendaciones preliminares que se evaluaron, discutieron y votaron en una reunión de grupo nominal con el resto de los expertos. Para cada recomendación se estableció el nivel de evidencia y grado de recomendación, y el grado de acuerdo mediante un Delphi. Se definió acuerdo si al menos el 80% de los participantes contestaban sí a la recomendación (sí o no).

Resultados: Las 8 recomendaciones preliminares se aceptaron tras el Delphi. Abarcan aspectos como su uso en monoterapia, en combinación, en pacientes refractarios o intolerantes, la evaluación de su respuesta, la optimización o la gestión del riesgo.

Conclusiones: Este documento pretende resolver algunos interrogantes clínicos habituales y facilitar la toma de decisiones con el bloqueo de la IL-6 en el manejo de la AR.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jtornero@sescam.org (J. Tornero Molina).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.004>

1699-258X/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Expert Recommendations on the Interleukin 6 Blockade in Patients with Rheumatoid Arthritis

A B S T R A C T

Keywords:
Rheumatoid arthritis
Interleukin 6
Recommendations

Objective: To draft recommendations on interleukin 6 (IL-6) blockade in rheumatoid arthritis (RA), based on best evidence and experience.

Methods: A group of 10 experts on IL-6 blockade in RA was selected. The 2 coordinators formulated 23 questions about IL-6 blockade (indications, efficacy, safety, etc.). A systematic review was conducted to answer the questions. Using this information, inclusion and exclusion criteria were established, as were the search strategies (Medline, EMBASE and the Cochrane Library were searched). Two different reviewers selected the articles. Evidence tables were created. At the same time, European League Against Rheumatism and American College of Rheumatology abstracts were evaluated. Based on this evidence, the coordinators proposed preliminary recommendations that the experts discussed and voted on in a nominal group meeting. The level of evidence and grade of recommendation were established using the Oxford Centre for Evidence Based Medicine and the level of agreement with the Delphi technique (2 rounds). Agreement was established if at least 80% of the experts voted yes (yes/no).

Results: The 8 preliminary recommendations were accepted after the Delphi process. They covered aspects such as the use of these therapies in monotherapy, in combination, in patients with refractory disease or intolerant patients, response evaluation, optimization and risk management.

Conclusions: The manuscript aims to solve frequently asked questions and aid in decision making strategies when treating RA patients with IL-6 blockade.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

one

Introducción

El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) ha cambiado enormemente en los últimos años. Nuevos fármacos y estrategias de terapia han cambiado por completo el pronóstico de estos pacientes¹⁻⁴. Los fármacos biológicos han sido un elemento fundamental en este campo⁵. La primera experiencia fue con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), pero durante los últimos años han aparecido fármacos con distintos mecanismos de acción, entre los que se encuentran los inhibidores de la interleucina 6 (IL-6)⁶⁻¹⁸.

La IL-6 es una citocina pleiotrópica que juega un papel central en la patogénesis de la AR al contribuir a la activación de los linfocitos T y B, a la estimulación de los sinoviocitos, a la maduración de los osteoclastos y a la producción de reactantes de fase aguda. La actividad de la AR se ha correlacionado con la elevación sérica tanto de la IL-6 como de su receptor soluble (IL-6R), por lo que su bloqueo (tanto de la IL-6 como del IL-6R) se considera como una buena diana terapéutica en su tratamiento^{19,20}.

El primer inhibidor de la IL-6 aprobado y comercializado en España fue tocilizumab (TCZ), del que disponemos de mucha evidencia tanto a corto como a largo plazo^{7,14-18}. La EMA ha aprobado también otro anticuerpo monoclonal contra el IL-6R, sarilumab (SAR)⁹⁻¹³, y en diferentes fases del desarrollo clínico hay otros inhibidores de la IL-6 como olokizumab^{21,22}, clazakizumab²³ o sirukumab^{24,25}, aunque este último finalmente no se registrará para el tratamiento de la AR.

El objetivo del presente trabajo es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia y experiencia posible sobre el uso de los inhibidores de la IL-6 en pacientes con AR.

Métodos

Para la elaboración del consenso se siguió la metodología de grupo nominal y Delphi²⁶. Toda la elaboración del documento se realizó por distribución de tareas y comentarios a las partes, con la ayuda de una revisión sistemática de la literatura y de un experto metodólogo.

Selección de expertos

En primer lugar, se estableció un grupo de 10 reumatólogos con experiencia reconocida en el manejo de pacientes con AR y en el uso de inhibidores de la IL-6. Para su selección se realizó una búsqueda en Medline que identificó a reumatólogos españoles con publicaciones en el tema objeto del presente documento. También se tuvo en cuenta el envío de trabajos al congreso nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Todos los resultados se comentaron con los coordinadores que consideraron expertos, además de lo anterior, a aquellos que de forma habitual asistían a foros específicos, se consideran líderes de opinión en este tema, hubiesen sido ponentes, etc. Finalmente se decidió hacer la selección asegurando la mayor representatividad geográfica.

Revisión sistemática de la literatura

Los coordinadores del proyecto generaron 23 preguntas para que fueran contestadas mediante una revisión sistemática de la literatura (tabla 1). Dado que todas hacían referencia a distintos aspectos del mismo tema, se decidió hacer una única revisión. Con esas preguntas se definieron los criterios de inclusión y exclusión. Se buscaron artículos que incluyesen pacientes con AR en tratamiento con algún inhibidor de la IL-6 independientemente de la dosis y ruta concreta de administración. Además, estos estudios debían analizar (según la pregunta) distintos aspectos de la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico. Al final, solo se incluyeron estudios con los siguientes diseños: metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Se cribaron las siguientes bases de datos bibliográficas: *Medline* (desde su inicio hasta octubre de 2017), *Embase* (desde su inicio hasta octubre de 2017) y la *Cochrane Library* (desde su inicio hasta octubre de 2017). Se utilizaron términos *Mesh* y términos en texto libre, y la estrategia de búsqueda se realizó con la ayuda de una experta documentalista. Para cada revisión, 2 revisoras (EL, TO) analizaron de forma independiente los artículos resultantes de la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos bibliográficas, así como el análisis en detalle de los artículos incluidos. En caso de discrepancia, una tercera persona,

Tabla 1
Preguntas formuladas para ser contestadas mediante una revisión sistemática de la literatura

N.º	Pregunta
1	¿Qué ventajas clínicas aporta el bloqueo terapéutico de la IL-6 en monoterapia vs. otras terapias (diferentes al bloqueo de la IL-6) en monoterapia, para los pacientes con AR que no pueden recibir MTX (intolerancia, falta de adherencia o criterio médico)?
2	¿Se puede indicar el bloqueo terapéutico de la IL-6 en pacientes con insuficiencia cardíaca?
3	¿Es seguro el bloqueo de la IL-6 en sujetos con enfermedad desmielinizante?
4	¿Cuál es el efecto terapéutico del bloqueo de la IL-6 sobre el daño estructural articular en la AR?
5	¿Qué consecuencias ocasiona el bloqueo de la IL-6 en la mortalidad general y por causa cardiovascular en pacientes con AR?
6	¿Existe alguna relación entre el bloqueo de IL-6 y la inducción de neoplasias (cutáneas, órgano sólido, linfomas) en pacientes con AR?
7	¿Existe algún perfil clínico (en el que se haya demostrado superior su eficacia) especial o manifestaciones clínicas de la AR en los que bloquear la IL-6 resulte especialmente útil?
8	¿Cuál es el riesgo de afectación pulmonar, derivado del bloqueo de IL-6, en los sujetos con AR?
9	El bloqueo terapéutico de la IL-6, ¿ejerce algún efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado de los individuos con AR?
10	¿Qué perfiles clínicos de niños con AIJ (sistémico o poliarticular), y en qué medida (eficacia), se pueden beneficiar del bloqueo terapéutico de la IL-6?
11	¿Qué ventajas aporta (si es más eficaz), en un paciente con AR y fracaso primario/secundario a un anti-TNFα cambiar a bloqueo terapéutico de la IL-6 o probar un segundo agente anti-TNFα?
12	¿Cuál es la evidencia (eficacia y seguridad) de la optimización del bloqueo de la IL-6 en la AR?
13	¿Cuál es el mejor índice de actividad para utilizar en pacientes tratados con IL-6? ¿Es la PCR el mejor índice de actividad en la AR con el uso de anti-IL-6?
14	¿Cuál es la eficacia de la inhibición de la IL-6 en AR en pacientes con AR tras fallo a FAME sintético o MTX en comparación con otros biológicos o inhibidor de cinasas?
15	¿Están incrementados los porcentajes de remisión en pacientes con los inhibidores de la IL-6 por su efecto sobre la PCR o VSG?
16	¿Incrementan el riesgo de perforación intestinal los inhibidores de la IL-6?
17	¿Cuál es la influencia del peso, el tabaquismo o la presencia del FR y anticuerpos anti-CCP en la respuesta terapéutica a la inhibición de IL-6?
18	¿Existen diferencias entre los diferentes inhibidores de IL-6 (eficacia, seguridad)?
19	¿Qué efecto tiene la inhibición de IL-6 sobre las manifestaciones extrarticulares de la AR?
20	¿Cuál es la eficacia y seguridad del bloqueo de IL-6 en pacientes previamente tratados con biológicos no anti-TNFα?
21	¿Cuál es el efecto de los fármacos biológicos o inhibidores de cinasas en pacientes no respondedores al bloqueo de IL-6?
22	¿Es más eficaz y segura una vía de administración que otra?
23	¿Cuál es la dosis más eficaz y segura de un inhibidor de la IL-6?

AIJ: artritis idiopática juvenil; anti-CCP: antiproteínas citrulinadas; AR: artritis reumatoide; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; FR: factor reumatoide; IL-6: interleucina 6; MTX: metotrexato; PCR: proteína C reactiva; TNFα: factor de necrosis tumoral α; VSG: velocidad de sedimentación globular.

LC, resolvió el conflicto. Se revisó la literatura gris en los congresos de EULAR y ACR de los 2 últimos años y se revisó documentación proveniente de los coordinadores (artículos y abstracts de congresos y otros foros de interés, relacionados con el tema del consenso). Después, se realizó una búsqueda manual secundaria de la bibliografía de los artículos que finalmente se incluyeron. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se utilizó la escala de Jadad para los ensayos clínicos (ECA)²⁷. Se crearon tablas de evidencia y de resultados en las que se describieron las principales características y resultados de los estudios incluidos.

Reunión de grupo nominal y Delphi (2 rondas)

El grupo de expertos mantuvo una reunión de grupo nominal. De forma previa a la reunión se envió el resultado de la revisión sistemática de la literatura y un resumen de la evidencia encontrada para contestar las preguntas planteadas por los coordinadores. En la reunión se presentaron y discutieron las recomendaciones y la evidencia.

Con ello se formularon las recomendaciones definitivas que después fueron tratadas mediante una votación Delphi (primera ronda), utilizando el sistema del *televoting*, para valorar el grado de acuerdo (GA). Se definió acuerdo si al menos el 80% de los participantes contestaban sí a la recomendación (sí o no). Los resultados del Delphi se mostraron a los expertos. En una segunda ronda Delphi, las votaciones que alcanzaron nivel suficiente de acuerdo se volvieron a votar de 1 a 10 (1: estar totalmente en desacuerdo; 10: totalmente de acuerdo).

Documento de consenso final

Con toda esta información se redactó el documento definitivo. Para cada una de las recomendaciones, y con asistencia de la metodóloga, se les asignó un nivel de evidencia (NE) y un grado de recomendación (GR) según las recomendaciones para medicina

basada en la evidencia del *Center for Evidence Based Medicine* de Oxford²⁸. La asignación del GA se realizó según lo descrito. El documento se difundió entre los expertos para su valoración final y últimos comentarios.

Resultados

En la actualidad en nuestro país están aprobados 2 inhibidores de la IL-6: TCZ (comercializado) y SAR (en vías de comercialización), cuyas principales características mostramos en la [tabla 2](#).

TCZ está disponible para el reumatólogo clínico desde el año 2009 y se dispone tanto de su formulación intravenosa (iv) como subcutánea (sc). Existe, por tanto, una gran cantidad de información tanto a corto como a largo plazo procedente de ECA y de estudios observacionales. Se ha analizado en AR de inicio, establecidas, naïve a fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) clásicos o biológicos, refractarios/intolerantes, en monoterapia y en combinación^{18,29-38}. También disponemos de datos del efecto de TCZ en monoterapia una vez que se ha interrumpido su uso³⁹ y sobre su eficacia al reintroducirlo⁴⁰. Se ha demostrado que consigue la remisión clínica o baja actividad en un porcentaje de pacientes importante^{18,29,30,32,33,38}. Se puede observar a las 2 semanas y puede durar hasta varios años^{32,33,36,41}. TCZ iv en monoterapia es superior a adalimumab²⁹, metotrexato (MTX)^{34,35} y otros FAME clásicos⁴² en monoterapia. Al combinarlo con otro FAME, el porcentaje de remisiones aumenta, aunque esto no es estadísticamente significativo^{32,33,36,41}. La progresión radiológica se analizó en 5 artículos^{31,43}, con la radiografía simple o la resonancia magnética³¹. TCZ iv en monoterapia retrasa la progresión radiológica al menos hasta un año de tratamiento. Este efecto es mayor en AR con mayor riesgo de desenlace desfavorable⁴³. La eficacia de TCZ en la AR también se ha demostrado en otras variables como la capacidad funcional^{30,32-35,41,42,44,45}, el metabolismo óseo^{30,44}, la fatiga, la proteína C reactiva (PCR), calidad de vida, dolor, rigidez matutina y la anemia^{18,29,32,33,35-38,41,44,45}.

Tabla 2
Características principales de tocilizumab y sarilumab

Característica	Tocilizumab	Sarilumab
Molécula	Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado	Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano
Mecanismo de acción	Bloqueo de receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas	Bloqueo de receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas
Vía de administración	iv, sc	sc
Semivida en estado estacionario	12 días	21 días
Dosis de tratamiento	Formulación iv 8 mg/kg cada 4 semanas Formulación sc 162 mg cada semanas	Formulación sc 200 mg cada 2 semanas
Presentación	Vial para perfusión Jeringa precargada	Jeringa y pluma precargada
Indicación en ficha técnica	-En combinación con MTX para: • AR grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX • AR activa de moderada-grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a ≥ 1 FAME o antagonistas del TNF -TCZ puede ser administrado como monoterapia si intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado	-En combinación con MTX para: • AR activa, moderada-grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a ≥ 1 FAME -Se puede administrar SAR en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado

AR: artritis reumatoide; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; iv: intravenoso; kg: kilogramo; mg: miligramo; MTX: metotrexato; sc: subcutáneo; TNF: factor de necrosis tumoral.

Con respecto a SAR^{9,46-49}, este se ha analizado en AR establecidas refractarias/con intolerancia a MTX, otros FAME clásicos e inhibidores del TNF, en monoterapia o asociado a MTX. SAR (200 mg cada 2 semanas) consigue la remisión clínica o baja actividad en un porcentaje de pacientes importante, mejora la capacidad funcional y otros *patient related outcomes* (PRO), y disminuye la progresión radiográfica hasta las 52 semanas de tratamiento. Se dispone también de datos intermedios en los que la eficacia se mantiene a los 2 años⁴⁹. Al igual que TCZ, su eficacia en monoterapia fue superior a adalimumab en monoterapia para la mayoría de las variables estudiadas¹⁰. Por último, otras variables analizadas con buena respuesta a SAR son, por ejemplo, la fatiga, PCR, anemia o la glucosa en ayunas y hemoglobina glicada^{9,46-49}.

A continuación, comentamos las recomendaciones y evidencia completa con el uso de inhibidores de la IL-6 (ver en la [tabla 3](#) los resultados completos del Delphi).

Recomendación 1: En pacientes con AR y respuesta insuficiente a MTX/otro FAME sintéticos convencionales en los que se decide pautar un fármaco que bloquee la IL-6, se recomienda su uso en combinación (NE 1b; GR A; GA 90%).

El panel, en primer lugar, quiere señalar que es importante en cada caso individualizar esta opción valorando el balance riesgo (toxicidad) y beneficio (magnitud del efecto, si es clínicamente relevante). También que la mayor parte de la evidencia viene de la combinación con MTX, aunque también disponemos de evidencia (mucha menos) con leflunomida, salazopirina y antipalúdicos^{15,50}.

Con TCZ, disponemos de numerosos ECA en los que, en términos de actividad o daño, no se encontraron en general diferencias estadísticamente significativas entre la monoterapia y la combinación con MTX o FAME. Sin embargo, la tendencia y los números absolutos van a favor de la combinación, especialmente con variables prominentes como el ACR70, el daño radiológico más a largo plazo o en el caso de pacientes refractarios a los inhibidores del TNF⁵¹⁻⁵⁶.

Con respecto a SAR, se ha publicado que, en pacientes con AR establecida refractarios a MTX, el uso combinado de SAR y MTX, a las 52 semanas, se asoció a una mayor reducción en el índice de Sharp-van der Heijde, con respecto al grupo MTX en monoterapia¹².

Recomendación 2: En pacientes con AR activos que no pueden recibir MTX y en los que se decida pautar una terapia biológica en monoterapia, se recomienda utilizar de manera preferente agentes que ejerzan el bloqueo de la IL-6 (NE 1a; GR A; GA 90%).

Cabe indicar que los criterios para la no prescripción de MTX serían la contraindicación, intolerancia o el criterio médico. La mayor parte de la evidencia hace referencia a pacientes que no pueden recibir MTX en concreto, aunque probablemente este hecho se puede hacer extenso a otros FAME sintéticos.

El panel quiere recordar que existen otras opciones terapéuticas además del bloqueo de la IL-6 para este tipo de pacientes, indicación que viene en sus fichas técnicas, pero de las que se dispone de menos evidencia en cuanto a su uso en monoterapia⁵⁷⁻⁵⁹.

Respecto a la evidencia, en pacientes con AR establecida, activa, intolerantes/inapropiados a seguir con MTX y comparado con adalimumab^{60,61}, TCZ iv fue superior (a las 24 semanas) en variables como la remisión clínica, baja actividad de la enfermedad o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Por otro lado, no se observaron diferencias significativas entre adalimumab y TCZ en la mejoría del *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), fatiga y cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (SF 36). En un perfil de pacientes similar, que también incluyó a pacientes refractarios a MTX¹⁰, SAR fue superior (a las 24 semanas) en la remisión clínica, CDAI remisión y baja actividad, tanto en la semana 12 como en la 24, con significación estadística, HAQ y SF-36 (componente físico). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre adalimumab y SAR en la mejoría de la fatiga y SF-36 componente mental. Existen datos preliminares con otros bloqueantes de la IL-6 que apuntan en el mismo sentido^{21,23}.

Recomendación 3: En pacientes con AR con respuesta insuficiente primaria a un primer inhibidor del TNF, se recomienda el cambio de diana terapéutica, incluyendo el bloqueo de la IL-6 (NE 2b; GR B; GA 90%).

En la literatura se ha demostrado que TCZ es eficaz en pacientes refractarios a los inhibidores del TNF^{30,35-37} tanto a corto⁶² como a largo plazo⁶³. La eficacia de SAR (junto con un FAME clásico) también se ha analizado en estos pacientes, al menos en el corto plazo¹¹. SAR fue superior a placebo tanto en índices de actividad y respuesta (DAS 28-PCR, ACR 20/50/70) como de capacidad funcional (HAQ)¹¹ y en variables de salud percibidas por el paciente, incluida la productividad laboral⁴⁷. Con olokizumab hay algún dato preliminar a corto plazo (12 semanas) sobre su superioridad al placebo en estos pacientes^{21,22}. También disponemos de datos similares con sirukumab²⁴, aunque este fármaco de momento no va a ser comercializado.

Tabla 3Resultados del Delphi (1.^a y 2.^a ronda) de las recomendaciones sobre el uso de inhibidores de la IL-6 en pacientes con AR

N.º	Recomendación	1. ^a ronda ^a			2. ^a ronda ^b				Oxford ^c	
		GA	Media (DE)	Mediana	p25-p75	Min	Max	%≥7	NE	GR
1	En pacientes con AR y respuesta insuficiente a MTX/otro FAME sintético convencional en los que se decide pautar un fármaco que bloquee la IL-6, se recomienda su uso en combinación	100%	8,6 (2,8)	9	8-9,7	6	10	90%	1b	A
2	En pacientes con AR activos que no pueden recibir MTX y se decide pautar una terapia biológica en monoterapia, se recomienda utilizar preferentemente el bloqueo de la IL-6	90%	8,6 (2,8)	8,5	8-9,7	6	10	90%	1a	A
3	En pacientes con AR con respuesta insuficiente primaria a un primer inhibidor del TNF, se recomienda el cambio de diana terapéutica incluyendo el bloqueo de la IL-6	100%	8,7 (2,8)	9	8,2-9,7	6	10	90%	2b	B
4	Se recomienda valorar el uso de bloqueantes de la IL-6 en pacientes con AR con un componente sistémico importante	90%	7,9 (3,5)	8	7,2-8,7	5	10	80%	1a	B
5	Al evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con un fármaco bloqueante de la IL-6, se recomienda utilizar un índice de actividad que no incluya un reactante de fase aguda, como el CDAI	100%	8,7 (2,1)	9	8,2-	7	10	100%	2a	B
6	En pacientes con AR en remisión/baja actividad mantenida con un bloqueante de la IL-6, se recomienda valorar el ajuste de dosis del fármaco	100%	9,2 (2,1)	10	9-9	7	10	100%	2a	B
7	En un paciente con bloqueo de la IL-6, se recomienda vigilar especialmente los niveles de neutrófilos, lípidos y transaminasas. También se debe tener especial precaución si presenta antecedente de diverticulitis, por el riesgo de perforación intestinal	100%	8,7 (2,1)	9	8-10	7	10	100%	5	D
8	El bloqueo de la IL-6 en la AR no se asocia a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que no se precisan actuaciones especiales distintas a las habituales	100%	9 (2,1)	9	9-9,7	7	10	100%	5	D

AR: artritis reumatoide; CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; DE: desviación estándar; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación; IL-6: interleucina 6; Max: máximo; Min: mínimo; MTX: metotrexato; NE: nivel de evidencia; p25-p75: percentiles 25 y 75; TNF: factor de necrosis tumoral.

^a Se estableció el nivel de acuerdo en la primera ronda del Delphi si al menos el 80% votaba sí (sí/no).

^b Se graduó el nivel de acuerdo en la segunda ronda Delphi de 1 (totalmente en desacuerdo) a 10 (totalmente de acuerdo).

^c Los NE y GR se establecieron según los niveles de evidencia de Oxford.

El panel también considera que, en casos de ineficacia secundaria a inhibidor del TNF, la decisión de cambiar de diana terapéutica no es tan clara ni está avalada por la evidencia; así, por ejemplo, en aquellos casos en que esta sea debida a inmunogenicidad, se puede probar otro inhibidor del TNF. Sin embargo, esto no excluye un cambio de diana del inhibidor del TNF.

En casos de acontecimientos adversos de clase, como la enfermedad desmielinizante con los inhibidores del TNF, el panel igualmente recomienda el cambio de diana terapéutica.

Recomendación 4: Se recomienda valorar el uso de bloqueantes de la IL-6 en pacientes con AR con un componente sistémico importante (NE 1a; GR A; GA 80%).

El panel definió componente sistémico importante desde un punto de vista clínico (anemia clínicamente significativa debida a la enfermedad, fatiga y fiebre/febrícula).

La literatura ha constatado que los pacientes con anemia presentaron una elevación significativa de los niveles de hemoglobina con TCZ respecto a los tratados con MTX (1,19 vs. 0,10 g/dL)³⁵, mientras que en otros trabajos el aumento fue de 6-7 g/L en comparación con placebo⁶⁴. Hay resultados similares con otros inhibidores de IL-6 como SAR⁶⁵. Hay datos también sobre la eficacia de los inhibidores de la IL-6 para la fatiga^{15,22,36,66-71}, dolor^{15,46,51,70-73}, rigidez matutina^{15,71} y para la depresión^{67,71}.

Por otro lado, en cuanto a otros perfiles clínicos como los pacientes con amiloidosis, existen publicadas series de casos de pacientes

con esta manifestación en tratamiento con TCZ sin que se hayan registrado problemas⁷⁴. En aquellos con enfermedad pulmonar, no se ha demostrado que clínicamente el uso de un agente bloqueante de la IL-6 provoque una enfermedad pulmonar concreta, tampoco que se asocie al desarrollo o a exacerbaciones de ninguna enfermedad pulmonar⁷⁵⁻⁷⁸. Por último, en cuanto al metabolismo óseo, hay datos que indican que TCZ en monoterapia^{30,44} y SAR en monoterapia y terapia combinada pueden tener un efecto beneficioso en este sentido^{9,79}.

En la actualidad se dispone de poca información sobre el efecto de estos fármacos en el metabolismo hidrocarbonado. Existe un pequeño estudio observacional con TCZ, con base en el cual parece que este pueda mejorar la sensibilidad a la insulina (disminuir la resistencia)⁸⁰. También se ha visto en subanálisis de ECA de SAR^{48,81} que, en pacientes con AR con o sin diabetes, el uso de SAR con FAME clásicos disminuyó los valores de glucosa en ayunas y de hemoglobina glicada. La disminución de hemoglobina glicada en pacientes diabéticos en comparación con el placebo fue muy significativa.

Recomendación 5: Al evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con un fármaco bloqueante de la IL-6, se recomienda utilizar un índice de actividad que no incluya un reactante de fase aguda, como el CDAI (NE 2b; GR B; GA 100%).

Se ha visto que el bloqueo de la IL-6 inhibe de manera directa y rápida la producción de reactantes de fase aguda, especialmente la PCR^{13,22,25,50,82}. Por ello, la PCR y aquellos índices que contengan

este reactante pueden no ser buenos índices para monitorizar la eficacia de estos fármacos. Así, el documento de consenso europeo sobre el bloqueo de la IL-6 y documentos relacionados⁸³ proponen el uso del CDAI como índice compuesto para monitorizar la actividad de la enfermedad. Este mismo documento también considera mejores los índices que usen la velocidad de sedimentación globular en vez de la PCR⁸⁴.

Recomendación 6: En pacientes con AR en remisión/baja actividad con un bloqueante de la IL-6, el panel recomienda valorar el ajuste de dosis del fármaco (NE 2a; GR B; GA 100%).

En primer lugar el panel consideró que el paciente debe estar en remisión/baja actividad de forma mantenida (6 meses) para considerar el ajuste de dosis.

Varias revisiones sistemáticas de la literatura con TCZ (basadas sobre todo en estudios observacionales), incluyendo su uso como 2.ª línea de biológico, manifiestan que el ajuste de dosis en pacientes en remisión es razonable^{85,86}. También en este sentido, un estudio observacional retrospectivo español sostiene que la optimización en pacientes en remisión es efectiva incluso si se cambia de iv a sb⁸⁷. Recientemente, en un ECA, aquellos pacientes que estaban en remisión sostenida tras 24 semanas de tratamiento con 162 mg de TCZ sc semanal (en monoterapia y combinación), eran aleatorizados a seguir con esa pauta o a pautarla cada 2 semanas. Se observó que, tras otras 24 semanas, el porcentaje de pacientes en remisión clínica fue del 73,9% en los que ajustaron dosis⁸⁸. Cabe recordar que en los Estados Unidos la dosis de TCZ aprobada es de 4 mg, basada en ECA en los que esta dosis era eficaz en un porcentaje importante de pacientes^{51,89}. En la fase abierta de los ECA con SAR, se reducía la dosis de 200 a 150 mg si había anormalidades de laboratorio (neutropenia, trombocitopenia o transaminasas elevadas), no por una cuestión de optimización. Por otro lado, un análisis encontró que esta reducción se produjo en un 17% de los pacientes, en los cuales, además de mejorar los parámetros de seguridad, la eficacia se mantuvo en la mayoría a las 24 semanas⁹⁰.

Por último, no existe una pauta de ajuste de dosis mejor que otras (aumentando intervalo, disminuyendo dosis). Se han publicado distintas formas de hacerlo, por lo que el panel no se decanta por ninguna en concreto⁹¹. Unas de las más descritas son, para TCZ iv, la reducción de dosis a 4 o 6 mg manteniendo el intervalo y para TCZ sb, el aumento del intervalo a 14 días.

El panel quiere comentar que, con relación a otros fármacos biológicos, la gestión del riesgo en general se realiza de la misma manera. A continuación revisamos esta gestión e indicamos alguna peculiaridad puntual que nos podemos encontrar con el uso de estos fármacos.

Recomendación 7: En un paciente con bloqueo de la IL-6, se recomienda vigilar especialmente los niveles de neutrófilos, lípidos y transaminasas. También se debe tener especial precaución si presenta antecedente de diverticulitis, por el riesgo de perforación intestinal (NE 5; GR D; GA 100%).

Con el uso de los inhibidores de la IL-6 podemos observar un descenso marcado de neutrófilos ya en las 4 primeras semanas de tratamiento^{10,25,47,51,92,93}. Sin embargo, la neutropenia clínicamente significativa se presenta en el ~3% de los pacientes y suele ser transitoria^{12,13,92}. En la mayoría de los casos, los recuentos de neutrófilos se normalizan incluso al continuar con el fármaco. Pero lo más importante en este sentido es que no existe una asociación entre la neutropenia y la aparición o intensidad de las infecciones^{10,25,47,51,92,93}. Además, la tasa de infecciones graves es similar a la observada con otros biológicos como los inhibidores del TNF⁹⁴.

Para su monitorización el panel recomienda seguir las instrucciones dadas en la ficha técnica de estos medicamentos y las recomendaciones de la SER en este sentido⁹⁵. Y, en caso de neutropenias de repetición, o importantes (no clínicamente significativas) se valorará a criterio clínico el acortar el tiempo de monitorización.

Con relación a la monitorización de infecciones, es importante tener presente que algunos síntomas o signos generales de infecciones pueden no estar presentes o estar enmascarados por el bloqueo de la IL-6 (reactantes de fase aguda, fiebre o leucocitosis)⁹⁶, por lo que clínicamente hay que tener cautela.

Los inhibidores de la IL-6 producen incrementos en los niveles de los diferentes lípidos séricos, pero el cociente aterogénico global no se modifica y no se ha evidenciado un incremento de eventos cardiovasculares (incluido su uso a largo plazo)^{11,17,18,21,23,24,47,97,98}. Los lípidos se incrementan en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento y sus niveles permanecen estables a lo largo del tiempo. Cabe señalar que los pacientes con hiperlipidemia por estos fármacos tienen una respuesta adecuada a las estatinas⁵⁰. El panel aconseja seguir las recomendaciones habituales para la hipercolesterolemia^{99,100}.

El incremento de las transaminasas es relativamente frecuente con los inhibidores de la IL-6, aunque la mayoría ($\geq 90\%$) son leves (< 3 LSN) y transitorias (incluso sin suspensión)^{7,10-12,18,23,25,47}, y se manejan con facilidad siguiendo las recomendaciones de monitorización habituales⁹⁵. Son excepcionales los casos graves y similares a los encontrados en pacientes con AR tratados con otros biológicos y FAME clásicos¹⁰¹. La elevación de transaminasas es claramente mayor en pacientes tratados con TCZ en combinación con MTX^{101,102}.

Por otro lado, en los estudios publicados con TCZ^{7,103-106}, la tasa de perforación gastrointestinal es muy baja 2,2/1.000 pacientes-año y de 1,1/1.000 pacientes-año en los estudios de SAR¹⁰⁻¹². En ambos se ha asociado a antecedentes de diverticulitis, uso concomitante de AINE y corticoides, así como a un mayor número de biológicos previos^{10,105,106}. Este riesgo está ligeramente incrementado con relación al encontrado para los FAME clásicos o a los inhibidores del TNF y es menor que el producido por corticoides¹⁰⁶.

De nuevo hay que tener presente que, por los efectos del bloqueo de la IL-6, la sintomatología clínica de una diverticulitis puede estar enmascarada^{107,108}.

Por otro lado, debemos comentar que la trombocitopenia es rara y, desde un punto de vista clínico, suele ser poco relevante (consultar las fichas técnicas para su monitorización)^{107,108}.

Recomendación 8: El bloqueo de la IL-6 en la AR no se asocia a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que no se precisan actuaciones especiales distintas a las habituales (NE 5; GR D; GA 100%).

Sobre la tasa de mortalidad general, no hay datos que señalen que esta aumenta con ningún fármaco que bloquee la IL-6, o que sea diferente a la registrada con otras terapias biológicas^{24,109,110}. Por otro lado, con relación a la mortalidad cardiovascular, distintos ECA y estudios observacionales han puesto de manifiesto que TCZ no incrementa la incidencia de enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio [IAM] o accidente cerebrovascular agudo [ACVA]) ni a corto ni a largo plazo, sin asociarse al tiempo de exposición o vía de administración y dosis, y que las tasas registradas son similares a las esperadas en la población de pacientes con AR^{7,18,38,92}. Por otro lado, con relación a SAR, en los ECA publicados (hasta 52 semanas) se ha descrito únicamente un caso de ACVA con resultado de muerte con 200 mg de SAR, en un total de casi 2.800 pacientes⁶⁵. Para el resto de los fármacos disponemos de poca evidencia.

El panel aconseja seguir las recomendaciones de las principales sociedades científicas sobre prevención y manejo del riesgo cardiovascular^{99,100}.

Con relación a la insuficiencia cardíaca, en los ECA y sus extensiones (a corto y largo plazo), así como en estudios observacionales (próximos, o de la práctica clínica habitual) de TCZ^{109,111} no se ha reportado como acontecimientos adversos ni frecuente ni relacionado con su uso. De igual manera, en ECA a corto y medio

plazo con SAR^{10,65,112-115}, tampoco se ha visto que sea un acontecimiento adverso ni frecuente ni relacionado con su uso. Por último, con relación al resto de los inhibidores de la IL-6, en los ECA de olokizumab^{21,22}, sirukumab^{25,116,117} y clazakizumab²³, a corto o a medio plazo (12-54 semanas, dependiendo del fármaco), los resultados han sido similares.

En la ficha técnica de TCZ¹⁰⁷, en el apartado de advertencias y precauciones especiales de empleo, se indica lo siguiente: «Los médicos deben estar atentos a síntomas potencialmente indicativos de trastornos desmielinizantes centrales de nueva aparición. Actualmente, se desconocen las posibilidades de que se produzca una desmielinización central con TCZ». En la ficha técnica de SAR no se indica nada en este sentido¹⁰⁸.

En los ECA, en estudios de extensión (a corto y largo plazo) y en los estudios observacionales (próximos o de la práctica clínica habitual), no hay eventos que señalen que el uso de TCZ se asocia a enfermedad desmielinizante⁷. Existe algún caso aislado de pacientes con AR y esclerosis múltiple a los que se ha pautado TCZ para la AR sin que esto haya empeorado su esclerosis múltiple¹¹⁸. En la actualidad no se dispone de datos con relación a otros inhibidores de la IL-6. Por otro lado, existen estudios observacionales en los que se ha tratado a pacientes con enfermedades desmielinizantes, como la neuromielitis óptica, con TCZ con buenos resultados¹¹⁹.

Respecto al cáncer, con el uso de los inhibidores de la IL-6, TCZ no se ha asociado a mayor desarrollo de neoplasias^{92,120-122} y la tasa encontrada es comparable a la detectada en pacientes en tratamiento con FAME sintéticos, sin que se incremente con el tiempo de exposición ni con la vía de administración o dosis. Siguiendo con SAR⁶⁵, los datos apuntan en la misma dirección.

El panel recomienda seguir las recomendaciones de las fichas técnicas y consensos sobre la gestión del riesgo con el uso de estas terapias^{95,107,108}.

Por último, hasta la fecha no se ha demostrado que clínicamente el uso de un agente bloqueante de la IL-6 provoque una enfermedad pulmonar concreta en sujetos con AR. El uso de TCZ no se ha asociado al desarrollo o a exacerbaciones de ninguna enfermedad pulmonar como la enfermedad pulmonar intersticial (ni en los ECA ni en estudios observacionales)⁷⁵⁻⁷⁸. Aunque no hay suficientes datos, el resto de los inhibidores de la IL-6 van en la misma dirección.

Discusión

En este trabajo presentamos una serie de recomendaciones sobre el uso de los inhibidores de la IL-6 en la AR, centrados en aquellos aspectos que se consideran que más pueden contribuir en la práctica diaria, basadas en la mejor evidencia disponible. Además, se ha realizado una síntesis de toda la evidencia recopilada, tanto en términos de eficacia como de gestión del riesgo.

Para ello se ha seguido la metodología de grupo nominal y Delphi, ampliamente utilizada en este tipo de documentos⁹⁵. Y, además, se seleccionó a un grupo de expertos de reconocido prestigio a nivel nacional, que se apoyaron en una revisión sistemática con la ayuda de una experta metodóloga.

Son por todos conocidos los cambios tan importantes que han aparecido en los últimos años en el tratamiento de la AR¹⁻⁴. Uno de estos cambios ha sido la incorporación de las terapias biológicas. Inicialmente fueron los inhibidores del TNF, tras lo que han ido surgiendo fármacos con distintos mecanismos de acción, entre los que se encuentran aquellos que bloquean la IL-6, tanto el receptor como la propia citocina, aunque solo los primeros están aprobados para su uso en la AR (TCZ y SAR)⁶⁻¹⁸.

En este contexto, organizaciones nacionales e internacionales tratan de emitir y actualizar recomendaciones sobre el tratamiento de la AR^{1,123}. Sin embargo, teniendo en cuenta que disponemos

de un arsenal terapéutico muy amplio y de muchísima evidencia científica, no siempre se puede profundizar en el manejo fino de estas terapias. Por ello, también surgen documentos de expertos que se centran en el uso de una diana terapéutica concreta. Hace 5 años se publicó uno con relación al uso de los inhibidores de la IL-6⁸⁴.

Sin embargo, desde entonces han surgido nuevos fármacos y hay mucha evidencia nueva, lo que justifica un nuevo documento de recomendaciones sobre estos fármacos, tal y como se ha realizado en este trabajo. Pero además, y para no repetir, el panel decidió abordar aquellos aspectos más relevantes desde el punto de vista clínico con el uso de estas terapias.

Así, desde el punto de vista de la eficacia y de la indicación, hemos abordado el uso de estos fármacos en monoterapia y terapia combinada, así como en algunos perfiles de pacientes de interés clínico, como aquellos en los que fracasan los inhibidores del TNF y aquellos con importante componente sistémico. Estos últimos, debido al potente efecto a este nivel por el mecanismo de acción de estos fármacos. Este efecto sistémico incluye también un descenso muy pronunciado de los reactantes de fase aguda, incluidos habitualmente en muchos índices compuestos de actividad, lo que ha hecho que se hayan emitido recomendaciones específicas sobre cómo evaluar de forma más correcta y fiable la respuesta al tratamiento.

También, por su mecanismo de acción, el panel ha considerado importante desde el punto de vista clínico tener presentes ciertos acontecimientos adversos. Aunque muchos de ellos son conocidos y por lo tanto la monitorización es similar a la del resto de terapias biológicas, el panel ha considerado muy relevante hacer hincapié en aquellos característicos del bloqueo de la IL-6 como la neutropenia, el riesgo de perforación intestinal, la dislipidemia y la prevención cardiovascular.

Por otro lado, aunque la revisión sistemática de la literatura fue muy extensa, la principal limitación es la dificultad para establecer recomendaciones muy concretas en las distintas líneas de tratamiento con relación a otras terapias biológicas, ya que prácticamente no se dispone de datos en este sentido. Tampoco disponemos en la actualidad de estudios que comparen los distintos inhibidores de la IL-6.

En resumen, con el objetivo de mejorar la práctica clínica, es fundamental disponer de recomendaciones explícitas sobre el papel de los inhibidores de la IL-6 en la AR. A pesar de que la evidencia es todavía escasa en algunas áreas, este documento presenta una serie de recomendaciones que creemos que pueden ser relevantes y de utilidad para los clínicos. Además, hacen referencia a aspectos cotidianos relacionados con su uso, lo que hace que las recomendaciones se puedan implementar sin dificultades en la práctica diaria. El panel está convencido de que su seguimiento contribuirá a un uso más racional del medicamento, con la consiguiente mejora de su manejo, pronóstico y calidad de vida.

Financiación

Sanofi España proporcionó fondos a Inmusc para apoyar la revisión sistemática y el desarrollo de las recomendaciones, pero no intervino en el diseño del proyecto ni en el desarrollo de las recomendaciones, únicamente realizó una revisión de cortesía.

Conflicto de intereses

HC refiere haber recibido honorarios por ponencias, colaboraciones y cursos de Sanofi, Lilly, MSD, Abbvie, Gebro. JTM ha recibido fondos para investigación o formación de Gebro Pharma, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer y Sanofi. El resto de los autores refieren no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960–77.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7.
- Versteeg GA, Steunebrink LMM, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, van der Bijl AE, van de Laar M. Long-term disease and patient-reported outcomes of a continuous treat-to-target approach in patients with early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1189–97. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3962-5>.
- De Andrade NPB, da Silva Chakr RM, Xavier RM, Viececi D, Correa RHB, de Oliveira Filho CM, et al. Long-term outcomes of treat-to-target strategy in established rheumatoid arthritis: A daily practice prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37:993–7.
- Takeuchi T. Revolutionary change in rheumatoid arthritis management with biological therapy. *Keio J Med*. 2011;60:75–81.
- Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: Studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1595–7.
- Navarro-Millan I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: A new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther*. 2012;34:788–802, e3.
- Blanco Alonso R, Agudo Bilbao M. [Inhibition of interleukin 6, a new therapeutic option in rheumatoid arthritis] [artículo en español]. *Reumatol Clin*. 2009;5:121–7.
- Boyapati A, Msihid J, Fiore S, van Adelsberg J, Graham NM, Hamilton JD. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: A biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:225.
- Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:840–7.
- Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:277–90.
- Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1424–37.
- Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1626–34.
- Burmester GR, Choy E, Kivitz A, Ogata A, Bao M, Nomura A, et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1078–85.
- Burmester GR, Feist E, Kellner H, Braun J, Iking-Konert C, Rubbert-Roth A. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: The first phase IIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis*. 2011;70:755–9.
- Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1279–84.
- Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1081–91.
- Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:68–74.
- Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004;30:405–15, viii.
- Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: Implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum*. 2007;56:399–408.
- Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: Outcomes of a randomised Phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1607–15.
- Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26:15–23.
- Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2591–600.
- Aletaha D, Bingham CO 3rd, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, Tak PP, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10075):1206–17.
- Smolen JS, Weinblatt ME, Sheng S, Zhuang Y, Hsu B. Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: A randomised, 2-part (proof-of-concept and dose-finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1616–25.
- Black N, Murphy M, Lamping D, McKee M, Sanderson C, Askham J, et al. Consensus development methods: A review of best practice in creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy*. 1999;4:236–48.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
- CEBM. Medicine. CFB 2011; Pages. [consultado 11 abr 2013]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381:1541–50.
- Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, et al. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:344–54.
- Conaghan PG, Peterfy C, Olech E, Kaine J, Ridley D, Dicarlo J, et al. The effects of tocilizumab on osteitis, synovitis and erosion progression in rheumatoid arthritis: Results from the ACT-RAY MRI substudy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:810–6.
- Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: The ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:803–9.
- Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:43–50.
- Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. 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. *Mod Rheumatol*. 2009;19:12–9.
- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:88–96.
- Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: Twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:362–71.
- Yabe Y, Kojima T, Kaneko A, Asai N, Kobayakawa T, Ishiguro N. A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) Study. *Mod Rheumatol*. 2013;23:245–53.
- Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:69–74.
- Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24:17–25.
- Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24:26–32.
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817–29.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1162–7.
- Hashimoto J, Garner P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab)

- monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: Data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol*. 2011;21:10–5.
44. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1761–9.
 45. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): Evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1580–4.
 46. Strand V, Kosinski M, Chen CI, Joseph G, Rendas-Baum R, Graham NM, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: Results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:198.
 47. Strand V, Reaney M, Chen CI, Proudfoot CW, Guillonnet S, Bauer D, et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open*. 2017;3:e000416.
 48. Genovese MC, Fleischmann R, Hagino O, Hu C, Pena-Rossi C, Sadeh J, et al. The effect of sarilumab in combination with dmards on fasting glucose and glycosylated hemoglobin in patients with rheumatoid arthritis with and without diabetes. *Arthritis Rheum*. 2017;69 (suppl 10).
 49. Van der Heijde D, van Adelsber J, Fay J, van Hoogstraten H, Mangan E, Graham N, et al. Clinical and radiographic outcomes after two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:724.
 50. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. 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 Rheum*. 2008;58:2968–80.
 51. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
 52. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516–23.
 53. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. 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 Rheum*. 2011;63:609–21.
 54. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Petho-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016;388(10042):343–55.
 55. Hashimoto J, Garner P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: Data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol*. 2011;21:10–5.
 56. Smolen JS, Avila JC, Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: Disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:687–93.
 57. Gaubitz M, Gottl KH, Behmer O, Lippe R, Meng T, Loschmann PA. Etanercept is effective as monotherapy or in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis: Subanalysis of an observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1989–96.
 58. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: A Cochrane systematic review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11. CD012437.
 59. Kuriya B, Cohen MD, Keystone E, Baricitinib in rheumatoid arthritis: Evidence-to-date and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9:37–44.
 60. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381:1541–50.
 61. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, Tuckwell K, Klearman M, Pulley J, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1806–12.
 62. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, et al. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:344–54.
 63. Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: Results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI Study. *J Rheumatol*. 2015;42:799–809.
 64. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
 65. Aly AM, Furst DE, Author A. Update of sarilumab to treat rheumatoid arthritis based on randomized clinical trials: A systematic review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:741–52.
 66. Lindegaard HM, Johansen P, Grondal G, Jensen EC, Juul L, Schlemmer AM, et al. Doubling the single-dose infusion rate of tocilizumab in rheumatoid arthritis is safe and efficacious. *Scand J Rheumatol*. 2016;45:262–6.
 67. Sun Y, Wang D, Salvatore G, Hsu B, Curran M, Casper C, et al. The effects of interleukin-6 neutralizing antibodies on symptoms of depressed mood and anhedonia in patients with rheumatoid arthritis and multicentric Castleman's disease. *Brain Behav Immun*. 2017;66:156–64.
 68. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
 69. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1860–9.
 70. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomized controlled radiate study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1860–9.
 71. Harrold LR, John A, Reed GW, Haselkorn T, Karki C, Li Y, et al. Impact of tocilizumab monotherapy on clinical and patient-reported quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2017;4:405–17.
 72. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:198–205.
 73. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf HS, Lepley DM, Devenport JN, et al. Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: A one-week sub-study of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] Study). *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:358–64.
 74. Yamada S, Tsuchimoto A, Kaizu Y, Taniguchi M, Masutani K, Tsukamoto H, et al. Tocilizumab-induced remission of nephrotic syndrome accompanied by secondary amyloidosis and glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. *CEN Case Rep*. 2014;3:237–43.
 75. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, case-control study. *Rheumatol Int*. 2016;36:881–9.
 76. Wendling D, Vidon C, Godfrin-Valnet M, Rival G, Guillot X, Prati C. Exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome during tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2013;80:670–1.
 77. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: Interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2148–51.
 78. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumour necrosis factor alpha agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319.
 79. Gabay C, Mshid J, Zilberstein M, Paccard C, Lin Y, Graham NMH, et al. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: A biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. *RMD Open*. 2018;4:e00607.
 80. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010;5:e14328.
 81. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): A phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457–68.
 82. Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquivel V, Hernandez MV, Canete JD, Cabrera-Villalba SR, Ramirez J, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2239–43.
 83. Schoels M, Alasti F, Smolen JS, Aletaha D. Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:155.
 84. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:482–92.

85. Lau CS, Gibofsky A, Damjanov N, Lula S, Marshall L, Jones H, et al. Down-titration of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2017;37:1789–98.
86. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:183–92.
87. Mena-Vazquez N, Manrique-Ariza S, Rojas-Gimenez M, Urena-Garnica I, Jimenez-Nunez FG, Fernandez-Nebro A. Analysis of effectiveness, safety and optimization of tocilizumab in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Reumatol Clin*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.05.012>, pii: S1699-258X(17)30130-4 [Epub ahead of print].
88. Sanmarti R, Martin-Mola E, Fonseca JE, Douglas JV, Escudero-Contreras A, Gonzalez CM. Clinical remission in subjects with rheumatoid arthritis treated with subcutaneous tocilizumab as monotherapy or in combination with methotrexate or other synthetic dmards: A real-world clinical trial. *ACR/ARHP Annual Meeting*. San Diego.; 2017:3553.
89. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817–29.
90. Genovese MC, Fay J, Parrino J, Beyer D, Iglesias-Rodriguez M, Graham N, et al. Sarilumab dose reduction in an open-label extension study in RA patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 (suppl 10).
91. Font P, Castro MC, Romero M, Ortega R, Calvo L, Ruiz D, et al. Results at 3 years of an optimization guideline of biological therapies in rheumatoid arthritis. Create record results, Annual European Congress of Rheumatology, Madrid. *Ann Rheum Dis*. 2017;1184.
92. Schiff MH, Kremer JM, Jhreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R141.
93. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JA, Graninger W, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: A large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1950–4.
94. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2368–76.
95. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients] [artículo en español]. *Reumatol Clin*. 2011;7:284–98.
96. Kishimoto T. IL-6: From its discovery to clinical applications. *Int Immunol*. 2010;22:347–52.
97. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:694–702.
98. Kume K, Amano K, Yamada S, Hatta K, Ohta H, Kuwaba N. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: An open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2169–71.
99. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkman BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325–31.
100. Martin-Martinez MA, Gonzalez-Juanatey C, Castaneda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernandez-Gutierrez B, et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:1–8.
101. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529–35.
102. Bykerk VP, Kstr AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JAR, Graninger W, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: A large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1950–4.
103. Gout T, Ostor AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: A systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1471–4.
104. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib. *Tocilizumab, or Other Biologic Treatments*. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2612–7.
105. Monemi S, Berber E, Sarsour K, Wang J, Lampl K, Bharucha K, et al. Incidence of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab from clinical trial. Postmarketing, and real-world data sources. *Rheumatol Ther*. 2016;3:337–52.
106. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:504–10.
107. AEMPS 2018 [consultado 5 Abr 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf.
108. EMA 2018 [consultado 5 Abr 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138002/anx_138002.es.pdf.
109. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:417–25.
110. Desai RJ, Thaler KJ, Mählkecht P, Gartlehner G, McDonagh MS, Mesgarpour B, et al. Comparative risk of harm associated with the use of targeted immunomodulators: A systematic review. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1078–88.
111. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: A systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012591.
112. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and tolerability of sarilumab 150 and 200mg in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials [artículo en alemán]. *Z Rheumatol*. 2018;77(5):421–428. doi: 10.1007/s00393-017-0292-6.
113. Boyapati A, Msihid J, Fiore S, van Adelsberg J, Graham NM, Hamilton JD, et al. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: A biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Therapy*. 2016;18(1):225.
114. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, Goekoop RJ, van Oosterhout M, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: The IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1356–61.
115. Strand V, Kosinski M, Chen CI, Joseph G, Rendas-Baum R, Graham NM, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: Results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):198.
116. Aletaha D, Bingham CO, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, Tak PP, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10075):1206–17.
117. Sun Y, Wang D, Salvatore G, Hsu B, Curran M, Casper C, et al. The effects of interleukin-6 neutralizing antibodies on symptoms of depressed mood and anhedonia in patients with rheumatoid arthritis and multicentric Castleman's disease. *Brain Behav Immun*. 2017.
118. Sato H, Kobayashi D, Abe A, Ito S, Ishikawa H, Nakazono K, et al. Tocilizumab treatment safety in rheumatoid arthritis in a patient with multiple sclerosis: A case report. *BMC Res Notes*. 2014;7:641.
119. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stogbauer F, et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*. 2015;72:756–63.
120. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gomez-Reino J, et al. Long term safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013;40:768–80.
121. Wadstrom H, Frisell T, Askling J. Anti-rheumatic therapy in Sweden Study G. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: A nationwide cohort study from Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017.
122. Van Vollenhoven RF, Rubbert-Roth A, Sebba A, Porter-Brown B, Rowell L, Napalkov P, et al. Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and rates of malignancy: Results from long-term extension clinical trials. *Rheumatology*. 2014;53:191–2.
123. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015;11:279–94.