

Evaluación de efectividad clínica y seguridad de baricitinib para el tratamiento de artritis reumatoide activa de moderada y severa con respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME convencionales o biológicos en Colombia (protocolo)

Versión 1

Febrero de 2019

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Autores

Metodólogos

Nathaly Garzón Orjuela. ND, MSc Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Funciones: formulación de la pregunta, elaboración del protocolo; búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica y síntesis de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, especialista en Epidemiología, MSc Epidemiología Clínica. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Funciones: formulación de la pregunta, elaboración del protocolo; apoyo en la elaboración de la búsqueda, tamización, selección, apreciación crítica y síntesis de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Laura Van der Werf Cuadros. MD, MSc en Política en Salud, Innovación y Gerencia. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Funciones: apoyo en la formulación de la pregunta, en la tamización y selección de la evidencia, y elaboración del reporte final.

Pieralessandro Lasalvia. Médico. Estudiante de Doctorado de Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Funciones: apoyo en la formulación de la pregunta, en la apreciación crítica y síntesis de la evidencia.

Expertos temáticos

Daniel Fernández, Reumatólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

Serio Alexander Mora Alfonso, Reumatólogo, Hospital Universitario La Samaritana, Universidad de la Sabana

Andrés Garzón, Internista, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Eli Lilly and company, en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud para el año 2019.

Fuentes de financiación

Eli Lilly and company

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del grupo desarrollador constituido por los autores.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403

<http://www.neuroeconomix.com/> - ngarzon@neuroeconomix.com

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

1. Objetivo y Alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada y severa con respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME convencionales o biológicos.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de baricitinib para pacientes con artritis reumatoide activa de moderada y severa con respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME convencionales o biológicos en Colombia frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud en el marco de la Actualización Integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC) que busca determinar las tecnologías en salud que harán parte del mecanismo de protección colectiva.

2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

- En pacientes adultos (>18 años) con artritis reumatoide activa de moderada y severa con respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME convencionales o biológicos, ¿cuál es la efectividad y seguridad de baricitinib en combinación con FAME convencionales comparada otras alternativas, para respuesta de actividad de la enfermedad, remisión clínica, capacidad funcional, calidad de vida relacionada con la salud y eventos adversos?

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

La población, comparadores y desenlaces se delimitaron a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Además, se complementó la consulta con una rápida búsqueda de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios

- Se revisó la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials), para construir un listado preliminar de desenlaces.
- Se identificó en la literatura las diferencias mínimas clínicamente importantes (DMCI) de los desenlaces incluidos en la pregunta PICOT.
- Se verificó la vigencia del registro sanitario, mediante consulta en la página web del instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA).

Esta pregunta fue validada por especialistas en reumatología e internista y 4 metodólogos (epidemiólogos clínicos) expertos en evaluación y síntesis de evidencia. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes y sus cuidadores en relación con desenlaces de interés; para este grupo, los desenlaces más relevantes fueron: respuesta al tratamiento (los criterios de respuesta del colegio americano de reumatología “American College of Rheumatology (ACR)” o la puntuación de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones “Disease Activity Score in 28 joints DAS₂₈” o el índice clínico de actividad de la enfermedad “Clinical Disease Activity Index”), remisión clínica (DAS₂₈ o SDAI), limitación en actividades (Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud “Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)”, calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario de salud versión corta “Short Form Survey (SF-36)” o cuestionario de salud EQ-5D “European Quality of Life-5 Dimensions”), cualquier evento adverso y eventos adversos serios (Herpes Zóster e infecciones) Para cada desenlace se estableció la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI).

En la tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

Población Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	<i>Pacientes adultos (>18 años) con artritis reumatoide activa de moderada y severa con respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME convencionales o biológicos.</i>
Intervención La tecnología en salud de interés	<i>Baricitinib en combinación con FAME convencionales</i>
Comparación Las alternativas disponibles para el manejo de la	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tofacitinib</i> <i>Biológicos</i> • <i>Adalimumab</i> • <i>Etanercept</i>

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

<p>condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Infliximab</i> • <i>Certolizumab pegol</i> • <i>Golimumab</i> • <i>Tocilizumab</i> • <i>Abatacept</i> • <i>Rituximab</i> <p><i>Convencionales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Metotrexato</i> • <i>Leflunomida</i> • <i>Sulfasalazina</i> • <i>Hidroxicloroquina</i> • <i>Combinación entre estos FAME convencionales</i>
<p>Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>)</p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <p><i>Desenlaces críticos para la toma de decisiones y diferencias mínimas clínicamente importantes:</i></p> <p>Respuesta al tratamiento: Definida como la mejoría de los síntomas medida por los siguientes instrumentos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20/50/70: instrumento que incluyen la cuantificación de las articulaciones dolorosas e inflamadas, la valoración del dolor y de la actividad de la enfermedad por el paciente y el médico, la medida de la capacidad funcional y un reactante de fase aguda. La DMCI es la mejoría del 20% (2–4). • DAS₂₈: índice compuesto que incluye el recuento de dolor en 28 articulaciones, recuento de inflamación en las mismas 28 articulaciones, velocidad de sedimentación globular y valoración del estado de salud. DMCI corresponde a una baja actividad de la enfermedad (DAS₂₈ ≤ 3.2) (2,4–6). <p>Remisión clínica: Definida como la ausencia de actividad de la enfermedad medida por los siguientes instrumentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DAS₂₈: DMCI con un DAS₂₈ < 1.6 (2,7) • SDAI: instrumento que incluyen el recuento de dolor en 28 articulaciones, recuento de inflamación en las mismas 28 articulaciones, proteína C reactiva en mg/dl, valoración global del paciente de la actividad de la enfermedad y valoración global del médico. DMCI con un SDAI ≤ 3.3 (2,7) <p>Limitación en actividades:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HAQ-DI: instrumento que mide la limitación de actividades o capacidad funcional del paciente compuesto de 20 preguntas, que se sintetizan en 8 categorías. La puntuación puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad). DMCI para alguna mejoría es el cambio de la media m de la puntuación en la escala HAQ-DI de -0.09 con una desviación estándar de 0.42, y para mejoría importante es el cambio de la media de la

	<p>puntuación en la escala HAQ-DI de -0.57 con una desviación estándar de 0.67 (8).</p> <p>Calidad de vida relacionada con la salud: SF-38 o EQ-5D. DMCI consiste en un cambio de 2.5 a 5 puntos en la escala SF-36 (9) y de 0.05 en la EQ-5D (10).</p> <p><i>Desenlaces importantes, mas no críticos para la toma de decisiones y diferencias mínimas clínicamente importantes:</i></p> <p>Respuesta al tratamiento: Definida como la mejoría de los síntomas, los expertos y pacientes consideración que este desenlace era importante medido con el siguiente instrumento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CDAI: instrumento que incluyen el recuento de dolor en 28 articulaciones, recuento de inflamación en las mismas 28 articulaciones, valoración global del paciente de la actividad de la enfermedad y valoración global del médico. DMCI para mejoría es el cambio absoluto en el CDAI >12 para los pacientes que inician con una actividad de enfermedad alta (CDAI >22) o el cambio absoluto en el CDAI > 6 para los pacientes con una actividad de enfermedad moderada (CDAI de 10 a 22) (11). <p><u>Seguridad</u></p> <p><i>Desenlaces críticos para la toma de decisiones y diferencias mínimas clínicamente importantes:</i></p> <p>Cualquier evento adverso: cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un tratamiento medicinal o procedimiento que puede o no estar relacionado con este (12).</p> <p>Eventos adversos serios: o clínicamente significativo que no amenaza la vida del paciente, pero que requiere manejo hospitalario o genera algún tipo de discapacidad (12).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herpes Zóster • Infecciones
<p>Subgrupos de interés</p>	<p>No aplica</p>
<p>Tipo de estudio</p> <p>Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p>	<p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (<i>overviews</i>, <i>umbrella</i> o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés.</p>
<p>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</p>	
<p>Ajustes realizados a la pregunta PICOT preliminar a la consulta de expertos:</p>	

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

- Intervención: los expertos describen que esta terapia (baricitinib) y los biológicos se utilizan usualmente en combinación con algún FAME convencional, idealmente con metotrexato, pero recomiendan no especificarlo en la pregunta.
- Comparadores: los expertos recomiendan que idealmente las terapias biológicas se utilizan en combinación con FAME convencionales en especial con metotrexato, pero consideran que no se debe especificar en la pregunta si están en monoterapia o en combinación con FAME convencionales. Además, resaltan que en la práctica clínica los FAME convencionales son usados para el manejo de la artritis reumatoide moderada y severa en especial combinados entre ellos, y no consideraron la inclusión de otras terapias diferentes a las descritas en la pregunta.
- Desenlaces: Consideran la inclusión de la escala compuesta CDAI en los desenlaces de efectividad clínica e infecciones en general y herpes zóster en los desenlaces de seguridad.

3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos y pacientes o cuidadores respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos y pacientes. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (13).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Se contó con la participación de 3 especialistas en (Reumatólogos e internista) y 2 pacientes con diagnóstico con artritis reumatoide.

Con base en la categoría con el mayor número de votos, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Diez de los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como desenlaces críticos, mientras que solamente el desenlace de respuesta al tratamiento medido con el instrumento CDAI fue importante, pero no crítico. La calificación de cada desenlace se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace (categoría con el mayor número de votos)

Desenlace	Categoría con el mayor número de votos
Respuesta al tratamiento: ACR20	CRÍTICO
Respuesta al tratamiento: ACR50	CRÍTICO
Respuesta al tratamiento: ACR70	CRÍTICO
Respuesta al tratamiento: DAS ₂₈ ≤ 3.2	CRÍTICO
Respuesta al tratamiento CDAI.	IMPORTANTE
Remisión clínica: DAS ₂₈ < 1.6	CRÍTICO

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Remisión clínica: SDAI \leq 3.3	CRÍTICO
Limitación de actividades: HAQ-DI.	CRÍTICO
Calidad de vida relacionada a salud: SF-36 o EQ-5D	CRÍTICO
Cualquier evento adverso	CRÍTICO
Evento adverso severo	CRÍTICO

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos para la toma de decisiones y los desenlaces importantes, pero no críticos para la toma de decisiones.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.
 - Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (14).

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

4.3. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

4.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (*Wiley*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, el *Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL* (plataforma *Ovid*).

Se realizará una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

4.3.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Nominación de tecnologías en salud para el proceso de inclusión al plan de beneficios

- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

Referencias

1. Díaz M, Cañón L, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2018.
2. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. Guía de práctica clínica para la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. Bogotá D.C.; 2014.
3. Felson D, Aletaha D, Anderson J, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. A proposed revision to the ACR20: The hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Care Res.* 2007;57(2):193–202.
4. Balsa A. ¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica? *Reumatol Clin.* 2007;3(1):38–44.
5. Francisco Díaz-Coto J, Monge-Zeledón P. Reumatología Clinimetría, una herramienta indispensable (Clinimetry, an indispensable tool). *Acta Med Costarric.* 2011;7(9):9–11.
6. Vrijhoef HJM, Diederiks JPM, Spreeuwenberg C, Der Linden S Van. Applying low disease activity criteria using the DAS28 to assess stability in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(5):419–22.
7. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin.* 2010;6(SUPPL. 3):13–6.
8. Pope JE, Khanna D, Norrie D, Ouimet JM. The minimally important difference for the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis clinical practice is smaller than in randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2009;36(2):254–9.
9. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-

- modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care*. 2007 Dec;13 Suppl 9:S237-51.
10. Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA, Shojania K, Offer R, Brazier JE, et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med*. 2005;60(7):1571–82.
 11. Curtis JR, Yang S, Chen L, Pope JE, Keystone EC, Haraoui B, et al. Determining the Minimally Important Difference in the Clinical Disease Activity Index for Improvement and Worsening in Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res*. 2015;67(10):1345–53.
 12. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. NIH. 2017 [cited 2018 Nov 4]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
 13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395–400.
 14. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.