



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 088-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO
DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN PACIENTES CON FALLA A
TRATAMIENTO CON DOS ANTI-TNFS**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Diciembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Eduardo Cabello León - Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante en pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNFs. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 088-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	Colegio Americano de Reumatología
AINES	Medicamentos Anti-Inflamatorios No-Esteroideos
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BSR	British Society of Rheumatology
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BSR	British Society of Rheumatology
EA	Espondilitis anquilosante
EMA	European Medicines Agency
EsP	Espondiloartritis
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FARAL	Fármacos antirreumáticos de acción lenta
FARMES	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCR	Proteína C reactiva
RI	Respuesta insuficiente
SAA	Spondylitis Association of America
SRT	Spondyloarthritis Research and Treatment Network
TNF	Tumor necrosis factor
VAS	Visual Analogue Scale



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
A.	ANTECEDENTES.....	8
B.	ASPECTOS GENERALES	9
C.	TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	11
III.	METODOLOGIA.....	12
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV.	RESULTADOS.....	13
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
i.	GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	14
ii.	EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	17
iii.	ESTUDIOS OBSERVACIONALES	18
iv.	ESTUDIOS DE REGISTRO.....	22
V.	DISCUSIÓN.....	25
VI.	CONCLUSIONES.....	28
VII.	RECOMENDACIONES.....	30
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	31
	ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica perteneciente a la familia de las espondiloartritis, y que se caracteriza principalmente por sacroileítis y rigidez espinal progresiva. Aunque es considerada clásicamente como una enfermedad de la columna vertebral, se produce también artritis aguda transitoria de las articulaciones periféricas hasta en el 50% de los pacientes. Además, otros órganos como los ojos, los pulmones, el corazón y los riñones pueden verse afectados



- El tratamiento de primera línea de EA son los anti-inflamatorios no-esteroides, los cuales se utilizan también en paralelo a otras líneas de tratamiento en casos de progresión de la enfermedad. La segunda línea de tratamiento está dada por los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). En ausencia de respuesta a FARMEs es posible recurrir a terapias biológicas. Dentro de las terapias biológicas se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (anti-TNF) como infliximab, etanercept y adalimumab.



- De los pacientes que han recibido ya etanercept e infliximab, una fracción no ha obtenido respuesta o ha perdido la respuesta al tratamiento con ambos anti-TNFs. Frente a la ausencia de alternativas de tratamiento disponibles en EsSalud para los pacientes que han recibido ya dos anti-TNFs, se elaboró el presente documento con la finalidad de establecer el rol de adalimumab como una posible opción para dichos pacientes.



- A la fecha (diciembre 2016), no se han identificado ensayos clínicos que tengan como objetivo evaluar el uso de un tercer agente anti-TNF en pacientes que hayan presentado falla al tratamiento previo con dos anti-TNFs cualesquiera. En ausencia de evidencia de ensayos clínicos que permita responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, se presentan los resultados de estudios observacionales y análisis de estudios de registro encontrados en relación al uso de un tercer anti-TNF luego de falla al tratamiento con otros dos agentes anti-TNF. Adicionalmente, se toma como evidencia las recomendaciones de dos guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) de The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).



- Los elaboradores de las GPC identificadas no emiten recomendaciones sobre el uso de un tercer agente anti-TNF en el tratamiento de espondilitis anquilosante luego de pérdida de la respuesta al tratamiento con otros dos anti-TNFs. Las recomendaciones de las GPC se refieren únicamente al uso de un segundo agente anti-TNF frente a la pérdida de la respuesta al tratamiento con otro anti-TNF, e incluso estas recomendaciones de cambio a un segundo anti-TNF se basan aun en evidencia de baja calidad, correspondiente a estudios con diseños observacionales. La ausencia de recomendaciones sobre el cambio a un tercer

agente anti-TNF en las GPC refleja que es aun más escasa la evidencia relacionada a este cambio luego de falla al tratamiento con dos anti-TNFs, y que se trata de un escenario poco considerado y pobremente estudiado a la fecha. En este sentido, en las GPC encontradas no se presentan recomendaciones relacionadas específicamente a la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar la cual corresponde a pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNFs.



– Se identificó también una ETS de NICE. Frente a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados controlados que evalúen los efectos del uso consecutivo de agentes anti-TNF, la conclusión de NICE se basa en datos de registro. A pesar de la evidencia de baja calidad, la conclusión general de los evaluadores de NICE es que el tratamiento secuencial con agentes anti-TNF es recomendable en pacientes que no toleran, que no han respondido, o que han perdido la respuesta al tratamiento con un anti-TNF previo.



– Adicionalmente, se identificaron estudios observacionales que evaluaron la efectividad del uso de un tercer anti-TNF. De estos, solo uno contó con un tamaño de muestra considerable (DANBIO). Los resultados del estudio DANBIO sugieren un efecto beneficioso del cambio de agente anti-TNF en pacientes refractarios a dos líneas de anti-TNFs; sin embargo, el estudio presenta una serie de limitaciones metodológicas que no permiten concluir con certeza sobre estos beneficios.



– Ante la escasez de evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sustente la eficacia del uso de adalimumab como tercer agente anti-TNF en pacientes con EA que han fallado al tratamiento con dos anti-TNFs previos, se recurre a la opinión de experto, quien señala que en el contexto de ausencia de otras alternativas aprobadas dentro de EsSalud para el tratamiento de pacientes con EA con respuesta inadecuada (falla primaria, secundaria o intolerancia) al uso de 2 agentes anti-TNFs previos, adalimumab sería una alternativa promisorio según su experiencia clínica y a la luz de lo que sugiere la escasa evidencia actualmente disponible. Esta opinión coincide con los resultados del estudio DANBIO y además con las recomendaciones de NICE para este mismo tipo de población. Además, el especialista recalca que el gran impacto de la EA sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen, producto de que la enfermedad activa lleva a la degeneración progresiva e irreversible de las articulaciones, con compromiso axial, y al consecuente truncamiento de las funciones básicas, obliga a que se consideren alternativas de entre las disponibles en el mercado peruano que tengan evidencia promisorio de eficacia y seguridad para este tipo de pacientes. Adicionalmente, el especialista recalca que se trata de una condición de baja prevalencia y de un sub-grupo aún mas específico de pacientes que no responden a tratamiento convencional ni a otros dos anti-TNFs. Así, se estima que existen alrededor de 300 casos a nivel nacional.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 088-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN PACIENTES
CON FALLA A TRATAMIENTO CON DOS ANTI-TNFS



Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de adalimumab como alternativa de tratamiento en pacientes con espondilitis anquilosante con falla a tratamiento con dos anti-TNFs, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante en pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNFs. Así, los médicos reumatólogos Henry Nilo Terrazas Cahuana del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Manuel Ugarte Gil del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, y David Sevilla Rodríguez de la Red Asistencial La Libertad, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según las preguntas PICO mostradas a continuación:



Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins:

P	Paciente adulto con Espondilitis Anquilosante activa refractaria a tratamiento con sulfasalazina, metotrexate, infliximab y etanercept
I	Adalimumab 40mg
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	Control de actividad de enfermedad (BASDAI<4) y remisión de artritis



Red Asistencial La Libertad:

P	Pacientes con espondilitis anquilosante refractaria al tratamiento (infliximab y etanercept)
I	Adalimumab 40 mg/0.8 ml subcutáneo. Dosificación: 40 mg cada 15 días
C	Carencia de alternativas en el petitorio farmacológico de ESSALUD
O	Lograr remisión clínica, control de signos y síntomas de la enfermedad (BASDAI)



Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.:

P	Caso índice: Varón de 26 años con espondilitis anquilosante, HLA-B27 positivo, multi-tratado, pero enfermedad refractaria y progresiva. Por extensión: Todo paciente con espondilitis anquilosante con falla o respuesta inadecuada a regímenes que incluyan uno o más anti-TNF.
I	Adalimumab S.C.
C	Sin comparador
O	Eficacia: respuesta clínica (BASDAI<4), ingresos hospitalarios por actividad de la enfermedad, morbi-mortalidad, calidad de vida. Seguridad: efectos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico reumatólogo Eduardo Cabello León del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:



P	Pacientes adultos con espondilitis anquilosante con respuesta inadecuada* a tratamiento con dos o más anti-TNFs
I	Adalimumab
C	Mejor terapia de soporte
O	Clinimetría (Scores BSDAI, HQ-DAI y ASDAS) Calidad de vida Eventos adversos

*Falla al tratamiento ya sea por ausencia de eficacia o por intolerancia



B. ASPECTOS GENERALES

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica perteneciente a la familia de las espondiloartritis (EsP), y que se caracteriza principalmente por sacroileítis y rigidez espinal progresiva. La EA afecta mayormente a adultos jóvenes con una edad pico de inicio entre los 20 y 30 años. Aunque es considerada clásicamente como una enfermedad de la columna vertebral, se produce también artritis aguda transitoria de las articulaciones periféricas en hasta el 50 por ciento de los pacientes. Además, puede afectar otros órganos como los ojos, los pulmones, el corazón y los riñones (1).



La prevalencia de EA a nivel global es baja, y puede variar de acuerdo al método diagnóstico empleado. En el continente Europeo la prevalencia, con cualquier método diagnóstico, es de aproximadamente 24 casos cada 10 000 individuos. Por otro lado, la prevalencia obtenida empleando el diagnóstico clínico es de 15 casos por cada 10000 individuos; mientras que la prevalencia reportada utilizando los criterios de Nueva York o los criterios de Nueva York modificados es de 28.6 casos cada 10 000 individuos. En Asia se ha reportado una prevalencia de EA de alrededor de 18 casos por cada 10 000 individuos, con una alta variabilidad entre países. De manera similar a lo observado en Europa, en Asia las prevalencias más bajas fueron obtenidas empleando el diagnóstico clínico. En América del Norte, estudios en hospitales han reportado una prevalencia de EA de aproximadamente 13 casos por 10 000 pacientes; mientras que estudios transversales muestran prevalencias de alrededor de 32 casos por 10 000 individuos. En América Latina, estudios transversales han reportado prevalencias entre 2.6 y 19 casos por 10 000 individuos (2). De manera general, la EA es más común en hombres que en mujeres (3).



El diagnóstico clásico de EA en estudios epidemiológicos y en la práctica clínica se lleva a cabo utilizando los Criterios de Nueva York o los Criterios de Nueva York modificados. El diagnóstico con los Criterios de Nueva York emplea tres criterios clínicos: 1) Limitación del movimiento de la espina lumbar en los tres planos (flexión anterior, flexión lateral y extensión); 2) Dolor en la articulación dorso-lumbar o en la espina lumbar; y 3) Limitación de expansión del pecho a 2.5cm o menos, medida al nivel del cuarto espacio intercostal. En base a estos criterios clínicos, en conjunto con criterios radiológicos, es posible determinar si se trata de EA definitiva o EA posible. La EA definitiva se determina cuando existe: 1) Sacroileítis bilateral de grado 3-4 con al menos 1 criterio clínico; o 2) Sacroileítis unilateral de grado 3-4 o sacroileítis bilateral de grado 2 con el criterio 1 (limitación del movimiento de la espina lumbar en los tres planos) o con los criterios 2 y 3 (dolor de espalda y limitación de la expansión del pecho). La EA probable se determina cuando existe sacroileítis bilateral de grado 3-4 sin criterios clínicos (4). Posteriormente se propusieron modificaciones a los Criterios de Nueva York. Los criterios clínicos modificados son: 1) Dolor en la espalda baja o rigidez por más de 3 meses, que mejora con ejercicio, pero no se alivia con descanso; 2) Limitación del movimiento de la espina lumbar en los planos sagital y frontal; y 3) Limitación de la expansión del pecho en relación a los valores normales corregidos por edad y género. Además, como criterio radiológico se propuso la presencia de sacroileítis bilateral de grado 2 o más, o sacroileítis unilateral de grado 3-4. De acuerdo con estas modificaciones, la EA definitiva se determina en presencia del criterio radiológico en conjunto con al menos un criterio clínico. La EA probable se determina cuando se presentan los 3 criterios clínicos, o cuando el criterio radiológico se presenta sin ninguno de los criterios clínicos (tomando en consideración otras posibles causas de sacroileítis) (5). El 96% de los casos con EA son HLA-B27 positivos; sin embargo, este parámetro aun no ha sido incluido como criterio de diagnóstico.

Existen diversos índices para evaluar la actividad de la enfermedad. El más utilizado y considerado el "gold standard" es el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, por sus siglas en inglés). Este índice incluye 6 preguntas relacionadas a los 5 síntomas característicos de EA: fatiga, dolor de columna, inflamación o dolor de las articulaciones, entesitis, y rigidez matutina (duración y severidad). Cada síntoma recibe un puntaje del 1 al 10, donde 0 indica que no hay problemas y 10 indica que hay serios problemas. Los puntajes se suman y se dividen entre 5 para dar un puntaje final entre 0 y 10. Los puntajes de 4 o más sugieren que la enfermedad está pobremente controlada, por lo cual los pacientes con puntajes de 4 o más por lo general son candidatos a cambio de terapia (6). La respuesta al tratamiento se define mayormente como una reducción de al menos el 50% en BASDAI. Otros índices son Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI, por sus siglas en inglés) para evaluar funcionalidad (7), y las escalas analógicas visuales (VAS, por sus siglas en inglés) para evaluar dolor, y la auto-percepción del estado general. Estos últimos son importantes en la medida en la que reflejan una mejoría en la calidad de vida, lo cual es el objetivo de relevancia desde la perspectiva del paciente, sobre todo en los casos de enfermedades crónicas como la EA.

El tratamiento de primera línea de EA son los anti-inflamatorios no-esteroides (AINEs), los cuales se utilizan también en paralelo a otras líneas de tratamiento en casos de progresión de la enfermedad. La segunda línea de tratamiento está dada por los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). En ausencia de respuesta a FARMEs es posible recurrir a terapias biológicas. Dentro de las terapias biológicas se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF, por sus siglas en inglés) como infliximab, etanercept y adalimumab.

En la actualidad, EsSalud cuenta con etanercept como terapia biológica en el manejo de pacientes con espondilitis anquilosante severa. Sin embargo, existe una fracción de la población que ha fallado a tratamiento con dicho fármaco (falla primaria, secundaria o intolerancia), y que han recibido también infliximab con los mismos resultados. Para esta población para quienes ya no se cuenta con alternativas disponibles, se evalúa el uso de adalimumab como tercer agente anti-TNF.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), una de las principales citoquinas pro-inflamatorias utilizadas por el sistema inmune, bloqueando su efecto. La unión del fármaco a la citoquina plasmática reduce la biodisponibilidad de la citoquina, corta la cadena de señalización y de esta manera reduce la respuesta inflamatoria. Dado su mecanismo de acción, adalimumab pertenece a la familia de los anti-TNFs (8-10). Adicionalmente, éste fármaco actúa promoviendo la apoptosis de linfocitos sobre-activados. Al detener los procesos inflamatorios por estas vías los tejidos dañados pueden sanar y recuperar funcionalidad.

En el 2006, la agencia reguladora americana Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de adalimumab en los Estados Unidos para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante. De manera similar, la European Medicines Agency (EMA) aprobó su uso en Europa para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Adalimumab es administrado por vía subcutánea, y en la actualidad es comercializado en inyecciones autoaplicables. En línea con esto, los eventos adversos más frecuentes (incidencia > 10%) en pacientes tratados con adalimumab son las reacciones en la zona de inyección. Además son comunes las infecciones, dolores de cabeza y erupciones.

En la actualidad, cada ampolla de 40mg de adalimumab (nombre comercial Humira) tiene un costo de S/. 2,109.23 según el SAP/R3. El tratamiento con adalimumab solicitado consiste de inyecciones de 40mg cada 15 días, de uso crónico, en línea con los estándares internacionales. El tratamiento mensual con adalimumab tiene un costo de S/. 4,218.46, y el tratamiento anual un costo de S/. 50,621.52.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura relacionada a la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante en las bases de datos de Pubmed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y especializadas como The British Society of Rheumatology (BSR), The American College of Rheumatology (ACR), The Spondylitis Association of America (SAA), The Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SRTN).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "ankylosing spondylitis" (término Mesh), ankylosing spondylitis (término general)

Intervención: "adalimumab" (término Mesh), adalimumab (término general)

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

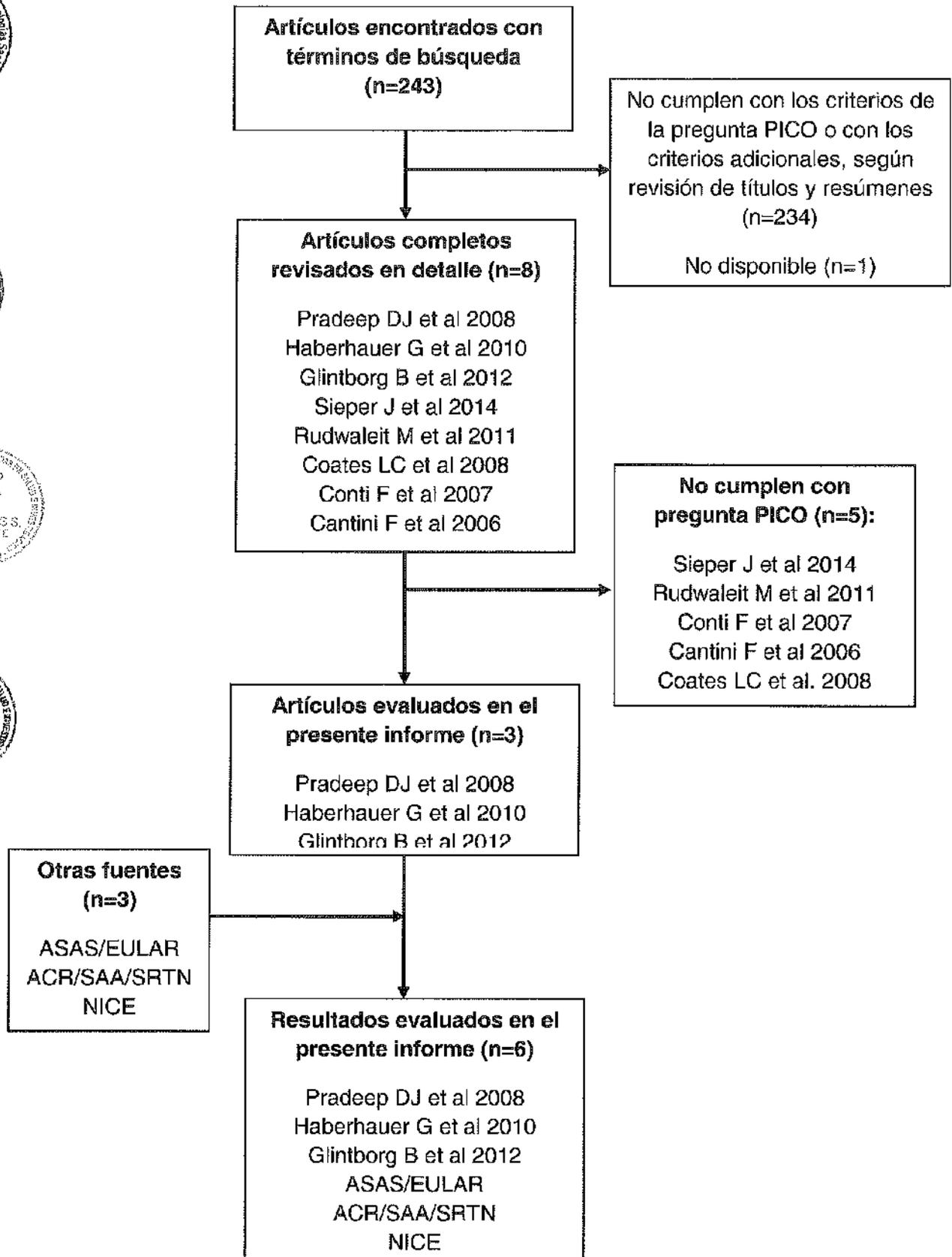
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Se eligieron las GPC más actualizadas. En ausencia de ECAs de fase III se incluyen en los resultados los estudios de cohorte y series de casos.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de adalimumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica: Se incluyeron recomendaciones de las GPC de la ASAS/EULAR y del ACR/SAA/SRTN

Evaluaciones de tecnología sanitaria: Se incluyeron las conclusiones de una ETS realizada por NICE.



Estudios observacionales: Se identificaron 2 análisis retrospectivos de data de pacientes en observación en determinados hospitales, uno en Inglaterra y otro en Austria.

Estudios de registro: Se incluyó un análisis de datos de registro a nivel nacional de Dinamarca.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA



2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis (11)

Los elaboradores de la GPC no emiten recomendaciones sobre el uso de un tercer agente anti-TNF luego de fracaso al tratamiento con dos agentes anti-TNF. La recomendación relacionada al uso de agentes anti-TNF se refiere únicamente al uso de un segundo agente anti-TNF. Así, los elaboradores mencionan que el cambio a un segundo agente anti-TNF podría ser beneficioso en pacientes que han perdido la respuesta al tratamiento con un primer anti-TNF [Recomendación de grado 9.4±0.2].

Esta recomendación se basa en 3 estudios: un estudio de seguimiento, de etiqueta abierta donde se evaluó el efecto de etanercept sobre la respuesta clínica medida a través del ASAS20 en pacientes que fallaron previamente al tratamiento con infliximab(12); un estudio de cohorte cuyo objetivo principal fue evaluar la respuesta a largo plazo al tratamiento con agentes anti-TNF, y cuantificar la respuesta al cambio de agente anti-TNF(13); y una carta al editor donde se muestra un resumen de los resultados de un estudio de cohorte que tuvo como objetivo evaluar la respuesta al cambio de tratamiento anti-TNF(14).De estos, el estudio de cohorte y la carta al editor

se encuentran descritos con mayor detalle en la sección resultados del presente dictamen preliminar por estar relacionados a la pregunta PICO de interés. Cabe resaltar que se trata de estudios observacionales, los cuales no permiten concluir con certeza con respecto a los efectos del uso de agentes anti-TNF en la población con espondilitis anquilosante, y por lo tanto constituyen evidencia de baja calidad.



La recomendación de los elaboradores de la GPC responde indirectamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, ya que se refiere al uso de un segundo agente anti-TNF luego de falla al tratamiento con otro miembro de esta misma familia, mientras que la población de la pregunta PICO incluye pacientes que han fallado a tratamientos sucesivos con dos anti-TNFs. Adicionalmente, las recomendaciones no son específicas para el cambio de agente a adalimumab, sino a cualquier anti-TNF en general. Cabe recalcar también que la recomendación de los elaboradores de la GPC es respaldada por evidencia de baja calidad, correspondiente a estudios observacionales no controlados.



Las recomendaciones presentadas en esta GPC conforman una actualización de las recomendaciones publicadas por ASAS y EULAR en el 2006 en pacientes de cualquier edad con diagnóstico de espondilitis anquilosante de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados (15). Dos expertos realizaron una revisión sistemática de la literatura publicada desde el 2005, año en que se llevó a cabo la revisión anterior para la GPC del 2006. La información recogida fue discutida en un congreso internacional por un grupo de expertos de 16 países que incluyó 21 reumatólogos, 2 cirujanos ortopédicos, 4 pacientes (dos de los cuales también eran reumatólogos), y 1 fisioterapeuta. El documento describe un sistema de graduación con una escala de 11 puntos para la determinación de la fuerza de las recomendaciones; sin embargo, no brinda más detalles sobre este sistema ni se ha publicado un documento suplementario con esta información. Asimismo, la graduación de las recomendaciones se da para un grupo de recomendaciones sobre un sub-tema específico, mas no para cada punto dentro dicho sub-tema, dado que cada punto tiene diferentes niveles de evidencia que los respaldan, es difícil comprender el sistema de graduación utilizado. Por lo mencionado, es necesario tomar en cuenta estas recomendaciones en el marco de las limitaciones relacionadas a la referenciación, la graduación de las recomendaciones y la calidad de los estudios que las respaldan.



American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 (16)

Los elaboradores de la GPC no presentan recomendaciones sobre el uso de un tercer anti-TNF luego de falla a tratamiento con dos anti-TNFs previos. De interés del presente Dictamen Preliminar, en la GPC se incluyen únicamente recomendaciones relacionadas al uso de un segundo agente anti-TNF, luego de falla a tratamiento con un primer anti-TNF.

Así, los elaboradores de la GPC emiten una recomendación condicional¹ sobre el uso de un segundo agente anti-TNF en pacientes con EA activa a pesar de tratamiento previo con anti-TNF, en comparación con adicionar (al tratamiento estándar) fármacos antirreumáticos de acción lenta (FARAL) [recomendación condicional, nivel de evidencia muy bajo¹]. De manera similar, la GPC recomienda el uso de un segundo anti-TNF en pacientes con EA activa a pesar de tratamiento inicial con anti-TNF, en comparación con el tratamiento con algún agente biológico que no sea anti-TNF [recomendación condicional, nivel de evidencia muy bajo¹]. La GPC especifica que estas recomendaciones se refieren a fallas al tratamiento con anti-TNF debido a ausencia de respuesta, y no a toxicidad. En ausencia de estudios de comparaciones directas que permitan responder a las preguntas PICO desarrolladas por los elaboradores de la GPC, correspondientes a estas recomendaciones, éstas se basan en comparaciones indirectas entre resultados de estudios de cambio de anti-TNF, y resultados de estudios de tratamiento con FARAL o con agentes biológicos que no son anti-TNF. En cuanto a la eficacia del uso de anti-TNFs, se tomaron en cuenta los resultados de 3 estudios observacionales que sugieren que el cambio de agente anti-TNF mejora ciertos desenlaces clínicos(12,17,18).De estos, uno es un estudio de los efectos del cambio de infliximab a etanercept específicamente; el segundo es un estudio de registro de cambios entre agentes anti-TNF en general, y finalmente, el tercero es un estudio de registro de Dinamarca donde se evalúa la respuesta al tratamiento con un primer, segundo y tercer agente anti-TNF. Los resultados del segundo y tercer estudio se han descrito posteriormente en la sección resultados del presente documento por estar relacionados a la pregunta PICO de interés de este dictamen preliminar. Cabe resaltar, que se trata de estudios observacionales, no controlados, lo que quiere decir que las recomendaciones se encuentran sustentadas en evidencia de baja calidad.

Las recomendaciones de esta GPC responden indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en la que se refieren al uso de un segundo agente anti-TNF ante la pérdida de la respuesta al tratamiento con otro anti-TNF. Sin embargo, cabe resaltar que la guía no menciona el cambio a un tercer agente anti-TNF luego de falla a tratamiento con otros dos anti-TNFs. A pesar de tratarse de una GPC elaborada recientemente, en ésta no se menciona el uso de un tercer anti-TNF en pacientes refractarios o intolerantes (falla al tratamiento) a otros anti-TNFs, es decir, este escenario de falla a tratamiento con 2 anti-TNFs aun no está siendo considerado por asociaciones de especialistas en EA de reconocimiento internacional como los involucrados en la elaboración de esta GPC (ACR, SAA y SRTN).

Adicionalmente, las recomendaciones se refieren a cambios de anti-TNF en general y no al cambio específico a tratamiento con adalimumab. Asimismo, las comparaciones evaluadas en las preguntas PICO de la GPC tienen como comparador alternativas de tratamiento en pacientes con EA (FARAL o agente biológicos no anti-TNF), mientras

¹ La recomendación condicional a favor se da en presencia de evidencia de baja o muy baja calidad, o cuando el balance entre los beneficios y los efectos no-deseados de una intervención es cercano, o cuando las preferencias de los pacientes varían ampliamente.

que el comparador de la pregunta PICO del presente dictamen es "mejor terapia de soporte", la cual consiste básicamente de AINEs.

La metodología empleada por los elaboradores de la GPC indica un buen estándar de calidad en el desarrollo de las recomendaciones. La GPC fue desarrollada con la participación de tres grupos de expertos con diferentes funciones: un grupo líder, un grupo de revisión de literatura, y un panel de votantes. El grupo líder se encargó del desarrollo de las preguntas PICO a ser respondidas en las recomendaciones, de la supervisión de los otros grupos y la redacción del manuscrito, y de esta manera fueron quienes determinaron el alcance de la GPC. El grupo líder contó con un experto en la metodología de graduación GRADE, quién sirvió de guía metodológica durante el proceso pero no participó directamente en la selección de la evidencia ni su graduación. De acuerdo con la política de la ACR, por lo menos el 51% de los miembros de cada grupo debió estar libre de conflictos de interés relevantes. Se desarrollaron 57 preguntas PICO relacionadas a EA y para cada una de estas preguntas se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura por parte de dos revisores de manera independiente. En la selección de los artículos se excluyeron los estudios en niños (<18años), los que no estaban en inglés, las revisiones narrativas, los resúmenes presentados en congresos y los reportes de casos. Las recomendaciones, fueron graduadas utilizando el sistema GRADE.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

National Institute for Health and Care Excellence. *TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis*. 2016 (19)

El objetivo de la ETS fue evaluar la eficacia del uso de agentes anti-TNF en el tratamiento de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica. Para ello el equipo evaluador de NICE llevó a cabo dos meta-análisis de los estudios que evaluaron el uso de agentes anti-TNF en general (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab) en las dos condiciones de interés por separado (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica).

Adicionalmente a este análisis, el equipo evaluador realizó una revisión sistemática de estudios que evaluaron el uso de agentes anti-TNF de manera secuencial en el tratamiento de espondilitis anquilosante. El producto de esta revisión fueron 11 estudios de registro, los cuales incluyeron principalmente estudios sobre adalimumab, infliximab y etanercept, mientras que se encontró menos evidencia de golimumab y certolizumab pegol. Los resultados de dichos estudios muestran una reducción proporcional de 30% en el número de pacientes que presenta respuesta (medida a través de BASDAI 50) al uso secuencial de agentes anti-TNF: 54% (n= 1436) responden al tratamiento con un primer anti-TNF, 37% (n=432) responden a tratamiento con un segundo anti-TNF, y 30% (n=137) responden a tratamiento con un

tercer anti-TNF. Dados estos resultados, el equipo evaluador de NICE concluye que, a pesar de la disminución en las tasas de respuesta a medida que se progresa a una siguiente línea de tratamiento, existe un potencial beneficio del uso secuencial de agentes anti-TNF en el manejo de pacientes con espondilitis anquilosante.

Se consideró también los modelos de costo-efectividad presentados por los desarrolladores de los medicamentos para la evaluación del uso secuencial de agentes anti-TNF. En este caso, únicamente una de las compañías desarrolladoras de anti-TNFs (Pfizer) presentó evidencia. Así, Pfizer presentó un análisis basado en casos donde se consideró solo pacientes que cambiaron a un segundo agente anti-TNF por presencia de eventos adversos luego del tratamiento con un primer anti-TNF, de manera que el modelo asumió que el segundo anti-TNF sería igual de eficaz que el primero. Adicionalmente, se contó con un análisis de sensibilidad en el cual las personas que presentaron respuesta inadecuada al tratamiento con un primer anti-TNF también cambiaron a un segundo agente, y para este análisis se consideró una menor eficacia del segundo anti-TNF. En el análisis de sensibilidad, las comparaciones entre los anti-TNF y tratamiento convencional mostraron que los ICERs son superiores por 1000 libras esterlinas en la población que incluye pacientes que han y que no han sido tratados previamente con agentes anti-TNF, en comparación con la población de pacientes que nunca ha recibido tratamiento anti-TNF, excepto en el caso de infliximab. La evidencia empleada por Pfizer para la elaboración del modelo fue del estudio DANBIO(18), un estudio de registro se describe al detalle más adelante en el presente documento. En este punto, los evaluadores de NICE resaltan que la información que proporciona el estudio DANBIO no es confiable por la presencia de sesgo de selección. En línea con esto, Pfizer hace notar que los resultados del análisis de costo-efectividad deben ser interpretados con cautela dada la ausencia de data robusta que muestre la eficacia del tratamiento secuencial con agentes anti-TNF.

Frente a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados controlados que evalúen los efectos del uso consecutivo de agentes anti-TNF, la conclusión de NICE se basa en datos de registro. A pesar de la evidencia de baja calidad, la conclusión general de los evaluadores de NICE es que el tratamiento con un segundo agente anti-TNF es recomendable en pacientes que no toleran, que no han respondido, o que han perdido la respuesta al tratamiento con otro anti-TNF.

iii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Pradeep DJ et al. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. 2008 (14)

El artículo ha sido publicado como una carta al editor, y no como un estudio original, por lo que el proceso de revisión es menos riguroso. La revisión por pares constituye un filtro importante por parte de especialistas en el tema y metodólogos que hacen más confiables las publicaciones, que no es el caso de las cartas al editor.



Se trata de un análisis retrospectivo de pacientes con EA severa tratados con terapia anti-TNF en el Norfolk and Norwich University hospital (NNUH) y el Northwick Park hospital (NPH). El objetivo del análisis fue evaluar la respuesta clínica al cambio de agente anti-TNF. El diseño observacional del estudio representa una fuerte limitación, principalmente la ausencia de grupo control no permite atribuir los efectos observados únicamente al uso del medicamento. Asimismo, dado el diseño, los resultados están sujetos a diferentes tipos de sesgos.



Todos los pacientes cumplieron con los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. Se incluyeron en el estudio 108 pacientes (86 hombres) que se encontraban en terapia anti-TNF (43 con infliximab, 41 con etanercept y 24 con adalimumab). Se identificaron aquellos que cambiaron de tratamiento anti-TNF tanto por ausencia de eficacia como por eventos adversos: 16 de 108 (15%) cambiaron a un segundo agente anti-TNF, y dos de ellos a un tercer anti-TNF. Es decir, si bien se identificaron 108 pacientes para el estudio, únicamente 2 son de relevancia para la pregunta PICO de interés del presente dictamen ya que fueron los que cambiaron a un segundo agente anti-TNF.



La respuesta al tratamiento se definió como una caída en el BASDAI de 50% o 2 unidades a los 3 meses de tratamiento en comparación con los valores basales, según los criterios de la BSR. La respuesta al tratamiento se midió también a los 6 y 12 meses.



En cuanto a potenciales conflictos de interés de los autores, algunos de ellos (no el principal), declaran haber recibido honorarios por participar en congresos y paneles organizados por la compañía farmacéutica desarrolladora de adalimumab. Asimismo, el hospital donde se llevó a cabo la investigación ha recibido apoyo financiero para servicios clínicos por parte de dichas compañías. Finalmente, el departamento de reumatología encargado de la investigación ha recibido fondos de investigación otorgados por estas compañías.



Respuesta al tratamiento (BASDAI)

Once de 17 pacientes (65%) presentaron respuesta al tratamiento con un segundo anti-TNF al tercer mes. Diez de 15 (67%) y 6 de 7 (86%) mantuvieron la respuesta a los 6 y 12 meses, respectivamente. La mediana basal de BASDAI fue 6.92 (RIQ: 5.82-7.53, n=18), a los 3 meses fue 3.98 (RIQ: 2.28-5.67, n=17), a los 6 meses 3.70 (RIQ: 2.23-5.16, n=15), y a los 12 meses 2.92 (RIQ: 2.56-4.26, n=7). La tabla de resultados de BASDAI indica que las medianas fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$); sin embargo, no especifica con respecto a qué valor se evaluó esta diferencia. Cinco de los 16 participantes no presentaron respuesta al tratamiento con un segundo anti-TNF y decidieron detener el tratamiento en lugar de probar un tercer agente de la misma familia.

Adicionalmente, los pacientes que cambiaron de agente anti-TNF por eventos adversos presentaron una mejor respuesta que aquellos que cambiaron por ausencia

de respuesta. Así, 4 de los 5 pacientes que se cambiaron por presentar eventos adversos, lograron respuesta en la última medición; mientras que de los 12 que cambiaron por ausencia de respuesta, solo 5 respondieron al nuevo agente anti-TNF. En este punto cabe resaltar que en el reporte de resultados de 6 y 12 meses se calculan los porcentajes de respuesta en base a los pacientes que quedaron luego de la primera medición y la segunda medición, respectivamente, en lugar de calcularlos en base a total de pacientes que fueron seguidos. Asimismo, la tabla de resultados de BASDAI indica la presencia de diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, no señala entre qué valores son estas diferencias.



Calidad de vida

No reporta resultados de calidad de vida. Esto representa una importante limitación del estudio, ya que no se ha determinado el impacto de las mejoras sintomatológicas en la calidad de vida de los pacientes.



Eventos adversos

Un paciente de los 17 detuvo el tratamiento luego de un mes por eventos adversos, aunque no especifica cuál.



Haberhauer G et al. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. 2010 (20)

Estudio observacional en pacientes con enfermedades reumatóides (EA, artritis psoriásica y artritis reumatoide) en tratamiento con agentes anti-TNF. En este punto es importante mencionar que la naturaleza observacional del estudio, y la ausencia de un grupo de comparación, no permiten atribuir con certeza los cambios observados al uso del medicamento. Sin embargo, proporciona evidencia de baja calidad que podría aproximarse a una realidad a ser comprobada a través de un ensayo clínico aleatorizado y controlado.

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto del cambio de agente anti-TNF sobre la mejoría clínica. Se evaluó la ausencia de eficacia, pérdida de la eficacia en el tiempo, y la presencia de eventos adversos. La ausencia de eficacia se definió como la ausencia de respuesta al tratamiento luego de 3-4 meses. La pérdida de la eficacia se definió como respuesta inicial seguida de pérdida de la respuesta con el tiempo (>6 meses). Los resultados reportados en el presente dictamen preliminar corresponden solo a lo encontrado en pacientes con EA. Cabe resaltar que el estudio no menciona que parámetro o índice se utiliza para determinar la ausencia de respuesta al tratamiento. Este menciona de manera somera los períodos de tiempo para la definición de ausencia o pérdida de la respuesta; sin embargo, no define en qué parámetros de

evaluación de la actividad de la enfermedad se basa la determinación de la respuesta al tratamiento.

En cuanto a la muestra estudiada, se analizó data de 301 pacientes con enfermedades reumatoides (46 con EA, 63 con artritis psoriásica, y 192 con artritis reumatoide). Es posible notar que el tamaño de muestra de la población con EA es pequeño (n=46), y aun menos pacientes recibieron un tercer agente anti-TNF (n=5). Este tamaño de muestra reducido limita la confiabilidad de los resultados observados, ya que las pruebas estadísticas tienen bajo poder con muestras pequeñas.



Con respecto al análisis estadístico, el artículo menciona de manera superficial el análisis empleado para la obtención de los resultados reportados. Así, la estadística empleada se reduce al uso de pruebas de chi cuadrado. En línea con esto, la presentación de los resultados se limita al reporte de las proporciones, aunque sin especificar las significancias.



Respuesta al tratamiento y cambio a un tercer anti-TNF

Once de los 46 (24%) pacientes con EA requirieron cambio a un segundo agente anti-TNF; y 5 (11%) cambiaron a un tercer agente anti-TNF. Los cinco pacientes que cambiaron a un tercer agente anti-TNF presentaron respuesta al tratamiento. Sin embargo, el estudio no reporta el parámetro empleado para definir respuesta al tratamiento.



Calidad de vida

No reporta resultados de calidad de vida. Esto representa una importante limitación del estudio, ya que no se ha determinado el impacto de las mejoras sintomatológicas en la calidad de vida de los pacientes.



Eventos adversos

No reporta resultados de eventos adversos.

iv. ESTUDIOS DE REGISTRO

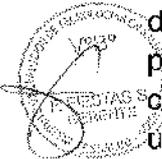
Glintborg B et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. (18)



El artículo por Glintborg B et al reporta los resultados de un análisis de la data recaudada de manera prospectiva en el marco de un estudio de registro en Dinamarca entre el 2000 y el 2011 (DANBIO). Al tratarse de un estudio de cohorte, la primera limitación del mismo está relacionada a las implicancias de su diseño. Así, su naturaleza observacional, en ausencia de grupo control, no permite atribuir el efecto observado únicamente al uso del medicamento. Asimismo, por el diseño del estudio, no es posible controlar potenciales sesgos.



Este artículo se centra en el uso de agentes anti-TNF en el tratamiento de EA, teniendo como objetivos investigar las frecuencias y motivos de cambio de agente anti-TNF, respuesta al tratamiento, sobrevida del uso del fármaco, y predictores de estos parámetros entre pacientes que cambian de tratamiento anti-TNF. Se registró data de 2039 pacientes con EA, aunque el artículo no especifica los criterios empleados en el diagnóstico de la condición. Para el análisis reportado en el artículo se excluyeron 518 pacientes con EA que fueron tratados únicamente con FARMES, 84 pacientes tratados con agentes biológicos como parte de un ensayo clínico, y un paciente que no recibió un agente anti-TNF como primer tratamiento biológico. Entonces, se incluyeron en el análisis 1436 pacientes, de los cuales un sub-grupo de 432 pacientes recibió 2 o más agentes biológicos diferentes (anti-TNF u otro) durante el seguimiento. El número total de episodios de tratamiento fue 2061. En este punto cabe notar que en el artículo, y en general en el estudio DANBIO, no se especifican los criterios empleados en el diagnóstico de EA, meramente menciona que dicho diagnóstico fue realizado por especialistas reumatólogos. Esto es importante por la potencial introducción de sesgo de selección dada por la ausencia de homogeneidad en el diagnóstico de la condición de salud. Otro punto que cabe resaltar es que solo el 25% de la población fue femenina, lo cual limita la extrapolación de los resultados observados a dicha subpoblación. Esto es de particular relevancia en este estudio donde se ha encontrado una mayor frecuencia de cambio de anti-TNF en mujeres que en hombres.



El estudio evaluó la actividad de la enfermedad utilizando los índices BASDAI, BASFI y BASMI. Se midieron también los niveles de proteína C reactiva, la sensación de dolor (VAS), y se registraron los puntajes de fatiga y globales. Si bien estos índices dan cuenta de la actividad de la enfermedad y la funcionalidad y percepción de dolor de pacientes, el estudio está limitado por la ausencia de una evaluación específica de calidad de vida. Asimismo, el estudio carece de reporte de eventos adversos.

Se calculó la sobrevida del fármaco, definida como el número de días que el paciente mantuvo el tratamiento con dicho fármaco. La fecha de inicio fue la fecha de la primera dosis del medicamento, y la fecha de término fue en la primera dosis perdida. La

respuesta al tratamiento (para cada línea de tratamiento: primera, segunda y tercera línea corresponden al uso de un primer, segundo y tercer anti-TNF) se definió como la reducción en BASDAI de por lo menos 50% o >20 mm, y se clasificó como respondedores a aquellos que mantuvieron la respuesta al tratamiento en las mediciones del tercer y sexto mes, en comparación con la medida basal.



La colección de la data para el análisis reportado en el artículo se llevo a cabo a los 0, 3 y 6 meses. En cuanto al análisis de datos, es importante mencionar que no se llevó a cabo la imputación de la data perdida, ni se reportó un análisis de las diferencias entre los pacientes que se perdieron y los que presentaron data completa. Es posible que las pérdidas estén relacionadas a algún factor asociado a los desenlaces de interés del estudio y de esta manera se introduzca sesgo en los resultados.



Se encontró que los pacientes que requirieron cambiar de agente anti-TNF fueron con mayor frecuencia fueron mujeres, tuvieron menor tiempo de duración de la enfermedad, y más altos puntajes basales de VAS, BASFI y BASDAI, en comparación con los valores basales de los que no requirieron cambio.

La mayoría de los parámetros evaluados mostró mejorías a los 3 y 6 meses tanto con el tratamiento de primera línea, como con el de segunda y el de tercera. La PCR, para ambas mediciones (3 y 6 meses) mostró mejorías luego de la segunda línea pero no luego de la tercera. De manera similar, el puntaje de dolor (VAS de dolor) no mejoró al tercer mes en aquellos que cambiaron a un tercer agente ($p=0.06$), pero si se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses ($p=0.04$). El resto de parámetros (VAS de fatiga, VAS global, BASDAI, BASFI, BASMI) mostraron mejoras estadísticamente significativas sostenidas en el tiempo (hasta 6 meses) tanto luego del primer anti-TNF, como luego del segundo y luego del tercero.



Respuesta al tratamiento (BASDAI)

Dentro del grupo de pacientes que cambió de agente anti-TNF, las diferencias entre las mediciones al sexto mes de tratamiento y al inicio del tratamiento para PCR, BASDAI y VAS global, fueron similares en las 3 líneas de tratamiento ($p>0.05$ para todas). En el caso de BASDAI, el puntaje disminuyó de una mediana de 64 (RIQ: 48-79) a una de 51 (RIQ: 36-67) a los 3 meses y de 52 (RIQ: 28-63) a los 6 meses, siendo ambas diferencias con el valor basal estadísticamente significativas ($p=0.002$ y $p=0.001$, respectivamente).

La proporción de respondedores (en términos de BASDAI) a los 6 meses fue disminuyendo con los cambios de agente. Así, con la primera línea de tratamiento 54% presentaron respuesta, 37% con la segunda línea, y 30% con la tercera.

Adicionalmente, la sobrevida del uso del fármaco fue menor luego del cambio de agente anti-TNF ($p<0.001$).



Calidad de vida



No reporta resultados de calidad de vida. Esto representa una importante limitación del estudio, ya que no se ha determinado el impacto de las mejoras sintomatológicas en la calidad de vida de los pacientes.

Eventos adversos

No reporta resultados de eventos adversos.



V. DISCUSIÓN



A la fecha (diciembre 2016) no se han identificado ensayos clínicos que tengan como objetivo evaluar el uso de un tercer agente anti-TNF en pacientes que hayan presentado falla al tratamiento previo con dos anti-TNFs cualesquiera. En ausencia de evidencia de ensayos clínicos que permita responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, se presentan los resultados de estudios observacionales y análisis de estudios de registro encontrados en relación al uso de un tercer anti-TNF luego de falla al tratamiento con otros dos agentes anti-TNF. Adicionalmente, se toma como evidencia las recomendaciones de dos GPC y una ETS de NICE.



Los elaboradores de las GPC identificadas no emiten recomendaciones sobre el uso de un tercer agente anti-TNF en el tratamiento de espondilitis anquilosante luego de pérdida de la respuesta al tratamiento con otros dos anti-TNFs. Esto puede estar relacionado a la ausencia de estudios dirigidos a cubrir esta brecha de conocimiento. Las recomendaciones de las GPC se refieren únicamente al uso de un segundo agente anti-TNF frente a la pérdida de la respuesta al tratamiento con otro anti-TNF, lo cual no corresponde a la pregunta de interés del presente dictamen preliminar.



La ETS de NICE tuvo como objetivo evaluar la eficacia del uso de los agentes anti-TNF disponibles en el tratamiento de espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no-radiográfica. Sin embargo, el equipo evaluador realizó también una revisión sistemática de estudios que evaluaron el uso de agentes anti-TNF de manera secuencial en el tratamiento de espondilitis anquilosante. El producto de esta revisión fueron 11 estudios de registro, los cuales incluyeron principalmente estudios sobre adalimumab, infliximab y etanercept, mientras que se encontró menos evidencia de golimumab y certolizumab pegol. Los resultados de dichos estudios muestran una reducción proporcional de 30% en el número de pacientes que presenta respuesta (medida a través de BASDAI 50) al uso secuencial de agentes anti-TNF: 54% (n=1436) responden al tratamiento con un primer anti-TNF, 37% (n=432) responden a tratamiento con un segundo anti-TNF, y 30% (n=137) responden a tratamiento con un tercer anti-TNF. A pesar de tratarse de estudios observacionales, que dado su diseño proveen información de baja calidad, y de que los resultados muestran una disminución en las tasas de respuesta a medida que se progresa a una siguiente línea de tratamiento, el equipo evaluador de NICE concluye que el beneficio observado del uso secuencial de agentes anti-TNF sugiere un efecto promisorio en el manejo de pacientes con espondilitis anquilosante en quienes se han agotado todas las alternativas.



Se identificaron también análisis retrospectivos de estudios observacionales o de registro, donde se reportaron casos de cambio a un tercer agente anti-TNF, de los cuales el más relevante fue el estudio DANBIO principalmente por su mayor tamaño de muestra. El artículo relacionado al estudio DANBIO descrito en la sección resultados muestra un análisis del uso de agentes anti-TNF en el tratamiento de EA en

la población de Dinamarca entre el 2000 y el 2011.éste artículo se centra en el uso de agentes anti-TNF en el tratamiento de EA, teniendo como objetivos investigar las frecuencias y motivos de cambio de agente anti-TNF, respuesta al tratamiento, sobrevida del uso del fármaco, y predictores de estos parámetros entre pacientes que cambian de tratamiento anti-TNF. El estudio reportó que la mayoría de los parámetros evaluados mostró mejorías a los 3 y 6 meses tanto con el tratamiento de primera línea, como con el de segunda y el de tercera. El único parámetro que mostró mejoría luego de la segunda línea pero no luego de la tercera fue la PCR, para ambas mediciones (3 y 6 meses). De manera similar, el puntaje de dolor (VAS de dolor) no mejoró al tercer mes en aquellos que cambiaron a un tercer agente ($p=0.06$), pero si se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses ($p=0.04$), en comparación con las medidas basales. Adicionalmente, se encontró que si bien las diferencias entre las mediciones al sexto mes de tratamiento y las medidas basales de PCR, BASDAI y VAS global, fueron similares en las 3 líneas de tratamiento ($p>0.05$ para todas), la proporción de respondedores a los 6 meses fue disminuyendo con los cambios de agente. Finalmente, el tiempo que se mantuvo el uso del fármaco fue menor luego del cambio de agente anti-TNF ($p<0.001$).

Los resultados del estudio DANBIO sugieren un efecto positivo del cambio a un tercer agente anti-TNF. Sin embargo, este estudio presenta una serie de limitaciones que repercuten sobre la confiabilidad de los resultados descritos. La principal limitación del estudio está relacionada a las implicancias de su diseño. Así, al tratarse de un estudio observacional, sin comparaciones con un grupo control, no es posible atribuir la totalidad del efecto observado al uso del medicamento. Adicionalmente, la ausencia de aleatorización no permite controlar los potenciales sesgos. Otra limitación del estudio es que en este no se especifican los criterios empleados en el diagnóstico de EA, y más bien menciona que la enfermedad fue diagnosticada bajo criterio de especialistas reumatólogos. Esto quiere decir que es posible que no todos los participantes incluidos en el estudio cumplan con los criterios diagnósticos considerados como "gold standard". En cuanto al análisis de datos, cabe resaltar que no se llevó a cabo la imputación de la data perdida en el transcurso del estudio DANBIO, ni se reportó un análisis de las diferencias entre los pacientes que se perdieron y los que presentaron data completa. Es posible entonces que las pérdidas estén relacionadas a algún factor asociado a los desenlaces de interés del estudio y de esta manera se introduzca sesgo en los resultados. Finalmente, la extrapolación de los datos de este estudio a la población general es relativamente limitada, ya que solo el 25% de los casos fueron mujeres. Frente a las limitaciones mencionadas, los resultados de este estudio deben ser tomados con precaución, y de esta manera no permiten afirmar con certeza sobre los beneficios del cambio a un tercer agente anti-TNF.

A pesar de las limitaciones mencionadas, el estudio DANBIO es informativo principalmente debido a que las tasas de respuesta observadas fueron de magnitud considerable, y el estudio incluyó un gran número de pacientes observados. Adicionalmente, los resultados de dicho estudio son consistentes con otros estudios observacionales encontrados (Haberhauer G et al. 2010 y Pradeep DJ et al 2008), que si bien no contaron con una población tan grande como la del estudio DANBIO, los

resultados obtenidos fueron similares. Estos elementos en conjunto, sugieren que podría existir un beneficio del uso de un tercer anti-TNF frente a una respuesta inadecuada a otros agentes de esta familia, el cual deberá ser comprobado a través de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

En cuanto a los eventos adversos, la evidencia muestra perfiles de seguridad similares entre los agentes anti-TNF, los cuales tienen un efecto principalmente sobre el sistema inmune y por lo tanto sobre el riesgo de contraer infecciones oportunistas. A pesar de los potenciales eventos adversos, el potencial beneficio del uso de anti-TNFs se considera mayor al riesgo en pacientes sin co-morbilidades como hepatitis, VIH, tuberculosis, o mujeres embarazadas.

Ante la escasez de evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sustente la eficacia del uso de adalimumab como tercer agente anti-TNF en pacientes con EA que han fallado al tratamiento con dos anti-TNFs previos, se recurre a la opinión de experto. Así, el Dr. Eduardo Cabello, médico reumatólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, señala que en el contexto de ausencia de otras alternativas aprobadas dentro del contexto de EsSalud para el tratamiento de pacientes con EA con respuesta inadecuada (falla primaria, secundaria o intolerancia) al uso de 2 agentes anti-TNFs previos, adalimumab sería una alternativa promisorio según su experiencia clínica y a la luz de lo que sugiere la escasa evidencia actualmente disponible. De hecho, esta opinión coincide con los resultados del estudio DANBIO y además con las recomendaciones de NICE para este mismo tipo de población. Además, el especialista recalca que el gran impacto de la EA sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen, producto de que la enfermedad activa lleva a la degeneración progresiva e irreversible de las articulaciones, con compromiso axial, y al consecuente truncamiento de las funciones básicas, obliga a que se consideren alternativas de entre las disponibles en el mercado peruano que tengan evidencia promisorio de eficacia y seguridad para este tipo de pacientes. Adicionalmente, el especialista recalca que se trata de una condición de baja prevalencia y de un sub-grupo aún más específico de pacientes que no responden a tratamiento convencional ni a otros dos anti-TNFs. Así, se estima que existen alrededor de 300 casos a nivel nacional.

Adicionalmente, se trata de una condición de baja prevalencia y de un sub-grupo aún más específico de pacientes que no responden a tratamiento convencional ni a otros dos anti-TNFs. Así, se estima que existen alrededor de 300 casos a nivel nacional.



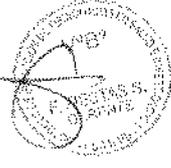
VI. CONCLUSIONES

- A la fecha (octubre 2016) no se han llevado a cabo ensayos clínicos que tengan como objetivo evaluar el uso de un tercer agente anti-TNF en pacientes que hayan presentado falla al tratamiento previo con dos anti-TNFs cualesquiera. En ausencia de evidencia de ensayos clínicos que permita responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, se presentan los resultados de estudios observacionales y análisis de estudios de registro encontrados en relación al uso de un tercer anti-TNF luego de falla al tratamiento con otros dos agentes anti-TNF. Adicionalmente, se toma como evidencia las recomendaciones de dos GPC y una ETS de NICE.
- Los elaboradores de las GPC identificadas no emiten recomendaciones sobre el uso de un tercer agente anti-TNF en el tratamiento de espondilitis anquilosante luego de pérdida de la respuesta al tratamiento con otros dos anti-TNFs. Las recomendaciones de las GPC se refieren únicamente al uso de un segundo agente anti-TNF frente a la pérdida de la respuesta al tratamiento con otro anti-TNF, lo cual no corresponde a la pregunta de interés del presente dictamen preliminar.
- Se identificó también una ETS de NICE. Frente a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados controlados que evalúen los efectos del uso consecutivo de agentes anti-TNF, la conclusión de NICE se basa en datos de registro. A pesar de la evidencia de baja calidad, la conclusión general de los evaluadores de NICE es que el tratamiento secuencial con agentes anti-TNF es recomendable en pacientes que no toleran, que no han respondido, o que han perdido la respuesta al tratamiento con un anti-TNF previo.
- Adicionalmente, se identificaron estudios observacionales que evaluaron la efectividad del uso de un tercer anti-TNF. De estos, solo uno contó con un tamaño de muestra considerable (DANBIO). Los resultados del estudio DANBIO sugieren un efecto beneficioso del cambio de agente anti-TNF en pacientes refractarios a dos líneas de anti-TNFs, aunque presenta una serie de limitaciones metodológicas que no permiten concluir con certeza sobre estos beneficios. A pesar de las limitaciones mencionadas, el estudio DANBIO es informativo principalmente debido a que las tasas de respuesta observadas fueron de magnitud considerable, y el estudio incluyó un gran número de pacientes observados. Adicionalmente, los resultados de dicho estudio son consistentes con otros estudios observacionales encontrados, que si bien no contaron con una población tan grande como la del estudio DANBIO, los resultados obtenidos fueron similares. Estos elementos en conjunto, sugieren que existe un real beneficio del uso de un tercer anti-TNF frente a una respuesta inadecuada a



otros agentes de esta familia, el cual deberá ser comprobado a través de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

- 

— Ante la escasez de evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sustente la eficacia del uso de adalimumab como tercer agente anti-TNF en pacientes con EA que han fallado al tratamiento con dos anti-TNFs previos, se recurre a la opinión de experto, quien señala que en el contexto de ausencia de otras alternativas aprobadas dentro de EsSalud para el tratamiento de pacientes con EA con respuesta inadecuada (falla primaria, secundaria o intolerancia) al uso de 2 agentes anti-TNFs previos, adalimumab sería una alternativa promisorio según su experiencia clínica y a la luz de lo que sugiere la escasa evidencia actualmente disponible. Esta opinión coincide con los resultados del estudio DANBIO y además con las recomendaciones de NICE para este mismo tipo de población. Además, el especialista recalca que el gran impacto de la EA sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen, producto de que la enfermedad activa lleva a la degeneración progresiva e irreversible de las articulaciones, con compromiso axial, y al consecuente truncamiento de las funciones básicas, obliga a que se consideren alternativas de entre las disponibles en el mercado peruano que tengan evidencia promisorio de eficacia y seguridad para este tipo de pacientes. Adicionalmente, el especialista recalca que se trata de una condición de baja prevalencia y de un sub-grupo aún más específico de pacientes que no responden a tratamiento convencional ni a otros dos anti-TNFs. Así, se estima que existen alrededor de 300 casos a nivel nacional.
- 

— Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de adalimumab como alternativa de tratamiento en pacientes con espondilitis anquilosante con falla a tratamiento con dos anti-TNFs, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES



Se recomienda que luego de usado el tratamiento con adalimumab el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Evaluación de BASDAI, ASDAS y PCR por lo menos una vez por trimestre.
- Reporte de eventos adversos



VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 
1. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop.* 2011 Dec 18; 2(12):107–15.
 2. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014 Apr; 53(4):650–7.
 3. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014 Mar; 48–49:128–33.
 4. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis.* 1973 Jul; 32(4):354–63.
 5. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr; 27(4):361–8.
 6. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec; 21(12):2286–91.
 7. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec; 21(12):2281–5.
 8. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Feb 19;
 9. Silva LCR, Ortigosa LCM, Benard G. Anti-TNF- α agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls. *Immunotherapy.* 2010 Nov; 2(6):817–33.
 10. Peake STC, Bernardo D, Mann ER, Al-Hassi HO, Knight SC, Hart AL. Mechanisms of action of anti-tumor necrosis factor α agents in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jun; 19(7):1546–55.
 11. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun; 70(6):896–904.
- 
- 
- 

12. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct 15; 55(5):812–6.
13. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NWF, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2008 Jun; 47(6):897–900.
14. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, Brooksby A, Leeder J, Harris C. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2008 Nov; 47(11):1726–7.
15. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr; 65(4):442–52.
16. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2016 Feb; 68(2):282–98.
17. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan; 70(1):157–63.
18. Glinthorg B, Østergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AGR, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul; 72(7):1149–55.
19. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2016 Feb; 20(9):1–334, v–vi.
20. Haberhauer G, Strehblow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2010 May; 160(9–10):220–4.



ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

La persona a ser considerada para recibir adalimumab, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

 <p>Diagnóstico/condición de salud</p>	<p>Pacientes con EA con respuesta inadecuada* a tratamiento con dos anti-TNFs</p>
<p>Grupo etario</p>	<p>Adultos (mayores de 18 años)</p>
 <p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente</p>	<p>8 meses</p>
 <p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<p>El médico solicitante debe acreditar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de Espondilitis Anquilosante - Respuesta inadecuada (falla primaria, secundaria o intolerancia) al tratamiento con dos anti-TNFs. - Ausencia de contraindicaciones relacionadas a comorbilidades del paciente.
 <p>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia radiológica de sacroileítis (radiografía o resonancia magnética) - Evidencia de enfermedad activa por 3 meses o más dada por mediciones de BASDAI y ASDAS de los últimos 6 meses. - Reporte de farmacia de EsSalud y parte de la historia clínica donde se documenta tratamiento previo con dos anti-TNFs por 6 meses cada uno (en los casos de falla primaria o secundaria) - Reporte de eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento o eventos adversos serios (en los casos de intolerancia al tratamiento) - Mediciones de BASDAI y ASDAS al inicio y a los 6 meses de tratamiento con dos anti-TNFs previos como evidencia de falla al tratamiento. - Radiografía de tórax de los últimos 6 meses para descartar tuberculosis. - Prueba de descartar VIH - Pruebas de descartar Hepatitis B y C

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 088-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN PACIENTES
CON FALLA A TRATAMIENTO CON DOS ANTI-TNFS**

	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Medición de creatinina - Pruebas hepáticas - Medición de proteína C reactiva
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de BASDAI, ASDAS y PCR por lo menos una vez por trimestre. - Reporte de eventos adversos

* *Falla primaria, secundaria o intolerancia*

