



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 044-DETS-IETSI-2023

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE SECUKINUMAB EN ADULTOS CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ACTIVA CON CONTRAINDICACIÓN A LA FAMILIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (ANTI-TNF)

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



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

Setiembre, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Calligos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. Katia Alejandra Caro Ferreyra - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Jhonatan Ricardo Mejía Santibañez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dra. Rocío Violeta Gamboa Cárdenas, médica especialista en reumatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de secukinumab en adultos con espondilitis anquilosante activa con contraindicación a la familia anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 044-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de secukinumab en adultos con espondilitis anquilosante activa con contraindicación a la familia anti - factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Así, Rocío Gamboa Cárdenas, médica reumatóloga del Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico secukinumab no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en reumatología, Dra. Rocío Gamboa Cárdenas, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Adultos con espondilitis anquilosante activa con contraindicación a la familia anti-TNF ^(a)
Intervención	Secukinumab: dosis de carga 150 mg/sem (0, 1, 2, 3, 4) por vía subcutánea. Dosis de mantenimiento: 150 mg/mes por vía subcutánea (cada 4 semanas).
Comparador	Mejor terapia de soporte o placebo.
Desenlace	BASDAI ^(b) ASDAS ^(c) Calidad de vida (ASQoL) ^(d) Eventos adversos ^(e)

(a) Se consideró la administración de secukinumab en: i) un subgrupo de pacientes que no fueron tratados previamente con anti-TNF (contraindicación) y ii) un subgrupo de pacientes que habiendo sido tratados previamente con anti-TNF generaron una respuesta inadecuada (e.g. intolerancia).

(b) Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) es un cuestionario aplicable de forma autoadministrada, y ha sido desarrollado para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con EA.

(c) Los criterios ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis) se utilizan para definir la mejora o la respuesta ante un tratamiento.

(d) Cuestionario específico ASQoL (Spondylitis Quality of Life Questionnaire) evalúa la salud relacionada con la calidad de vida.

(e) Eventos adversos durante cualquier momento del seguimiento.

II. ASPECTOS GENERALES

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad articular inflamatoria autoinmune crónica considerado como un tipo de espondiloartritis axial caracterizada por el daño estructural de la columna y de las articulaciones sacroilíacas, visible en las imágenes radiográficas (Babaie et al., 2018 y Wallman et al., 2015). En el año 2009, la Sociedad Internacional de Estudios en Espondiloartritis (ASAS, por sus siglas en inglés) estableció como criterio de clasificación para la espondiloartritis axial la presencia o no de sacroileítis o inflamación de las articulaciones sacroilíacas significativa (grado ≥ 2), que cuando presente, corresponde al fenotipo EA, y cuando no, al fenotipo espondiloartritis axial no radiográfica (Rudwaleit et al., 2009 y Simone et al., 2016). A nivel mundial, se estima que la EA afecta a uno de cada 100 adultos y globalmente se considera que su prevalencia se encuentra 0.1 % y 1.4 % (Akkoc et al., 2008). En Perú, el estudio RESPONDIA realizado en pacientes con espondiloartritis usuarios del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, encontró que el diagnóstico de mayor frecuencia (53 %) fue la EA (Chaves-Corrales et al., 2008).

El inicio de la enfermedad se da con mayor frecuencia entre los 16 y 35 años, siendo inusual el desarrollo de una EA en menores de diez años y mayores de 40 años (Weisman, 2011). El diagnóstico de EA se basa en manifestaciones clínicas y criterios radiográficos ante la ausencia de pruebas de laboratorio (Weisman, 2011). Los criterios modificados de New York 1984 son los más usados para diagnosticar la EA e incluyen tres criterios clínicos (dolor lumbosacro y rigidez durante más de tres meses que mejora con el ejercicio y no se alivia con el reposo, limitación de la movilidad de la columna lumbar en ambos planos, sagital y frontal, y limitación de la expansión torácica en relación con la edad y sexo), y un criterio radiológico (sacroileítis bilateral de grado ≥ 2 o sacroileítis unilateral de grado 3 y 4). El diagnóstico definitivo de EA se establece con la presencia de un criterio radiológico y al menos un criterio clínico, mientras un diagnóstico probable, se establece con la presencia de tres criterios clínicos o del criterio radiológico. Otros criterios de clasificación se han desarrollado para aplicarlos en investigaciones, tales como, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos, como, por ejemplo, el Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS)¹ (Weisman, 2011, Taurog & Carter, 2015). Los criterios ASAS comprenden dominios como la

¹ Los criterios de mejora ASAS incorporan cuatro dominios (evaluación global del paciente, dolor de espalda, función física e inflamación) en el caso de ASAS20, ASAS40 y ASAS de remisión parcial. Mientras en el caso de ASAS 5/6, incorporan seis dominios (evaluación global del paciente, dolor de espalda, función física, inflamación, proteína C-reactiva y movilidad espinal).

-Criterio de mejora ASAS20: Tres de cuatro dominios deben mejorar en al menos un 20 % y presentar mejora en 1 unidad mínimamente (escala de 0 a 10). El cuarto dominio no debería empeorar más del 20 % o en 1 unidad (escala 0 a 10).

-Criterio de mejora ASAS40: Tres de cuatro dominios deben mejorar en al menos un 40 % y presentar una mejora en 2 unidades mínimamente (escala de 0 a 10). El cuarto dominio no debería empeorar más del 20 % o de 1 unidad (escala 0 a 10).

-ASAS de remisión parcial: En los 4 dominios debe presentarse un valor de 2 o menos (escala 0 a 10).

-Criterio de mejora ASAS5/6: Cinco de seis dominios deben mejorar en al menos un 20 %.

Se debe tener en cuenta que la EMA (European Medicines Agency) en sus guías sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la espondiloartritis axial considera a la puntuación ASAS como criterio de eficacia/metá de tratamiento (European Medicines Agency (EMA) 2017b).

evaluación global del paciente, dolor de espalda, función e inflamación (Corbett et al., 2016). Es importante enfatizar que los criterios de clasificación no están destinados para su uso en la práctica clínica con fines diagnósticos primarios, y no deben considerarse sinónimos de criterios diagnósticos (Poddubnyy, 2020).

Luego del diagnóstico es indispensable evaluar el grado de actividad de la EA con el objetivo de identificar y tratar adecuadamente a los pacientes con riesgo de un peor desenlace clínico (López-González & Hernández-García 2014). El BASDAI² es una escala de referencia para valorar el grado de inflamación de la EA (Garrett et al., 1994, Van der Heijde et al., 2009, Sellas et al., 2017), e incluye seis preguntas relacionadas con los síntomas característicos de la EA: fatiga o cansancio, dolor corporal, dolor o inflamación articular periférica, dolor a la digito presión, entesitis y rigidez matutina. Esta escala tiene un rango entre 0 y 10, donde un puntaje de 10 indica una actividad muy severa, y un puntaje de 4 o más indica enfermedad activa (Yu 2018, Zochling 2011). El BASDAI es la escala recomendada para evaluar la respuesta a tratamientos con anti-TNF en pacientes con EA. Se ha definido, como una respuesta clínica importante en el tratamiento de la EA, a la reducción en al menos un 50 % del puntaje BASDAI inicial (Zochling 2011, Tahir et al., 2021, Rudwaleit et al., 2004), este criterio denominado BASDAI50 constituye un punto de corte por consenso³. Igualmente, se recomienda evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, utilizando diversos instrumentos, entre los que se incluyen cuestionarios específicos como el ASQoL⁴ (Kotsis et al., 2014); y algunos inespecíficos como el Short Form-36 (SF-36)⁵ (Haywood et al., 2002, Yang et al., 2016). Con respecto al ASQoL, es un instrumento diseñado para evaluar tanto la capacidad funcional como la afectación de los dominios sociales y psicológicos que provoca la EA. Consta de 18 preguntas con respuestas dicotómicas (Sí/No, puntuándose como 1 y 0, respectivamente) con una escala que tiene un rango entre 0 y 18, donde un puntaje de 18 indica la peor calidad de vida (Doward et al., 2003).

En cuanto a las diferencias mínimas clínicamente relevantes (MCID, por sus siglas en inglés) cuando se emplea el ASQoL; Deodhar y colaboradores (2016) indican un valor de cambio ≥ 1.8 puntos, mientras que, Richard y colaboradores (2018) proponen un

² La versión original del criterio BASDAI, en lengua inglesa, consta de seis preguntas que incluyen los componentes de fatiga, dolor espinal, dolor/inflamación articular, dolor en las entesis y rigidez matutina. Su puntuación varía de 0 (sin actividad de la enfermedad) a 10 (enfermedad muy activa), utilizándose con frecuencia un límite de 4 para definir enfermedad activa (Landewé & Tubergen, 2015). El instrumento ha demostrado fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio y es factible de aplicar en la práctica clínica diaria (Haywood et al., 2002).

³ El consenso internacional ASAS establecido para el uso de anti-TNF en EA, recomienda el uso de BASDAI50 como una de las mediciones principales para definir si se continúa con el tratamiento anti-TNF en la práctica diaria.

⁴ El cuestionario ASQoL se desarrolló en el Reino Unido y Países Bajos de forma paralela con la idea de reflejar no sólo los síntomas clínicos y la discapacidad que provoca la EA, sino el impacto global de la enfermedad en la vida de los pacientes. Se ha utilizado en diversos estudios realizados en pacientes con EA, y ha demostrado buenas propiedades clinimétricas (Doward et al., 2003).

⁵ El Cuestionario SF-36 es uno de los instrumentos de Calidad de Vida más utilizados y está compuesto por 36 preguntas (Items) que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Los Items cubren las siguientes escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. El cuestionario preferentemente debe ser autoadministrado, aunque también es aceptable la administración mediante entrevista personal y telefónica (Vilgut et al., 2005).

cambio de 3 puntos, tanto para describir la mejora como el empeoramiento de la enfermedad. Respecto a otros criterios, al momento no se ha establecido un MCID para el criterio ASAS, en tanto que, el MCID del BASDAI se define como un cambio $\geq 22.5\%$ respecto al BASDAI basal o como un cambio de ≥ 10 mm en la escala visual análoga (VAS) (Deodhar et al., 2016).

Respecto al tratamiento de la EA, inicialmente se limitó a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cuales son considerados agentes de primera línea de tratamiento (van der Heijde et al., 2016, Ward et al., 2016). En aquellos pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a los AINE, se utilizan diferentes agentes biológicos o fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de enfermedades (b-FARME), como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)⁶ (Tahir, 2018). Sin embargo, los anti-TNF tienen sus propias limitaciones, y un 40 % de los pacientes con EA no responden adecuadamente a ellos (Braun et al., 2012). Para estos pacientes, nuevas opciones de tratamiento basadas en un cambio de fármaco con un mecanismo de acción distinto se encuentran disponibles, entre las que incluyen otros b-FARME como los inhibidores de la interleuquina 17 (IL-17i) (Antonelli et al., 2019). Cabe señalar que los medicamentos existentes actualmente tienen aparentemente una eficacia similar en lo que refiere al tratamiento de espondiloartritis axial. Por este motivo y debido a la falta de ensayos comparativos relevantes, establece que a la fecha no haya razones para priorizar uno u otro medicamento (Ramiro et al., 2022).

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo a la interleuquina 17 A (IL-17A), involucrada en las respuestas inflamatorias e inmunes normales (Kuwara et al., 2017). Secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1/k que se une selectivamente y neutraliza la IL-17A, por lo que se considera una droga anti-IL-17. El mecanismo de acción es mediante la inhibición del receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células. Como resultado, secukinumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y mediadores del daño tisular, y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que participan en la enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria (European Medicines Agency, EMA 2017a).

El evento adverso más frecuente reportado con el uso de secukinumab es la nasofaringitis (Blair, 2019), indicándose en la información de prescripción de Cosentyx, que este medicamento puede incrementar el riesgo de infección (e.g. tuberculosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) (U.S. Food and Drug Administration, FDA 2018).

⁶ De acuerdo a la GPC ASAS-EULER (2022), los c-FARME (sulfasalazina, metotrexato y leflunomida) no se recomiendan para enfermedades puramente axiales debido a su falta de eficacia. El grupo de trabajo, de la GPC acordó enfatizar que los c-FARME normalmente no son utilizados, dando lugar a su uso excepcional, siempre y cuando esté alineado con garantizar la "mejor atención" y en decisión compartida con el paciente. En pacientes con enfermedad periférica (artritis), sin embargo, la sulfasalazina puede ser utilizada.

Secukinumab ha sido autorizado para su comercialización en los Estados Unidos por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration), y en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) para el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placa (EMA 2017a, FDA 2018). Entre las advertencias y precauciones de Cosentyx (FDA, 2018), se indica que debe tenerse cuidado al considerar su uso en pacientes con infecciones crónicas o historial de infecciones recurrentes, debiéndose considerar la posibilidad de la terapia anti-TB antes del inicio con Cosentyx en pacientes con un historial de TB activa o latente. Estos pacientes deben ser monitoreados de forma cercana al recibir Cosentyx. En el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con fármacos AINE, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) en forma de sintéticos convencionales (e.g. metotrexato, sulfasalazina) y terapias biológicas (e.g. anti-TNF). Dentro de las terapias biológicas aprobadas en el contexto de EsSalud, se dispone de los medicamentos: etanercept, infliximab y adalimumab (Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación - IETSI 2016). Asimismo, en Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada la comercialización de dos presentaciones de secukinumab para administración subcutánea: Cosentyx 150 mg y Cosentyx 150 mg/mL, ambas vigentes hasta el 30 de noviembre de 2025. El detalle de su registro se indica en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario vigente de secukinumab en Perú (DIGEMID — MINSA).

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
COSENTYX 150 mg	BE01029	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	Vial de 150 mg Polvo para solución inyectable subcutánea	30-11-2025
COSENTYX 150 mg/mL	BE01030	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	Jeringa precargada con 150 mg de secukinumab en 1 mL.	30-11-2025

La Tabla 3 muestra los costos estimados de tratamiento con secukinumab por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento.

Tabla 3. Costos de tratamiento con secukinumab (Cosentyx) por paciente

Nombre	Precio/unidad	Dosis recomendada	Costo del tratamiento anual (52 semanas)
COSENTYX 150 mg/mL	S/ 1 949.36 (*)	150 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego cada 4 semanas	S/ 33 139.12 (5 carga + 12 mantenimiento)

(*) Sistema Informático SAP – EsSalud, 2023

En el caso de EsSalud, los pacientes con psoriasis vulgar severa y artritis psoriásica activa periférica, con falla al tratamiento convencional y a los anti-TNF disponibles reciben secukinumab. En ese sentido, el solicitante considera que este medicamento puede utilizarse para los pacientes con espondilitis anquilosante que presentan contraindicación a anti-TNF (e.g. etanercept, infliximab y adalimumab). Por lo tanto, es necesario evaluar si las nuevas alternativas terapéuticas, basadas en un cambio de fármaco con un mecanismo de acción distinto a los anti-TNF, presenta un mejor beneficio clínico neto en pacientes que por sus características clínicas y severidad de enfermedad sean candidatos a recibirlas.

Por tanto, el objetivo de este documento es evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante activa en pacientes con contraindicación al tratamiento con anti-TNF.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de secukinumab comparado con placebo o la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa con contraindicación a tratamiento con anti-TNF (i.e. etanercept, infliximab y adalimumab). La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library*, EMBASE y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Scottish Medicines

Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y Hauté Autorité de Santé (HAS). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en reumatología, tales como American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism, British Society for Rheumatology, Canadian Rheumatology Association, International League of Associations for Rheumatology, Pan American League of Associations for Rheumatology, y la Sociedad Española de Reumatología. Además, a través del metabuscador Translating Research into Practice (Trip). Adicionalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en el repositorio de ensayos clínicos en las páginas web de ClinicalTrials.gov y la International Clinical Trials Registry Platform que contengan registros acerca de la tecnología evaluada y así disminuir el sesgo de publicación. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de "bola de nieve" mediante la revisión de las listas de referencias de las revisiones sistemáticas y estudios primarios seleccionados, que sean relevantes para responder a la pregunta PICO.

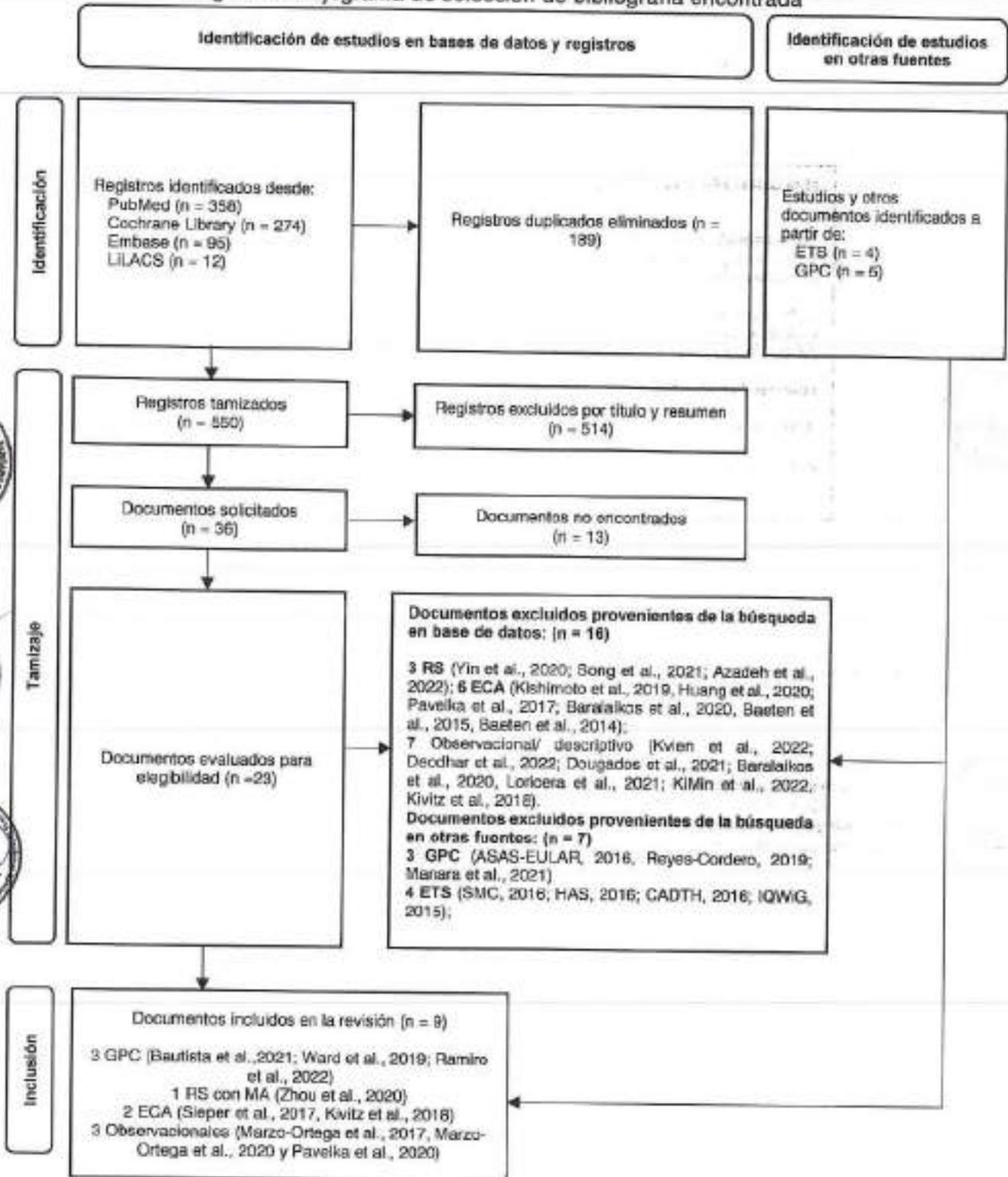
Se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS), y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>), por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fueron con relación a la pregunta PICO, empleándose términos MeSH⁷ y términos de libre lenguaje, junto a operadores booleanos, y acorde a las bases de datos elegidas. Las estrategias de búsqueda se presentan en las Tablas 1 a 4 del Material Suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

⁷ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; HAS: Haute Autorité de Santé; APTA: Academy of Neurologic Physical Therapy; AHA/ASA: American Heart Association/American Stroke Association; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71

La búsqueda bibliográfica se realizó hasta el 7 de julio y se identificaron: tres GPC con recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (Bautista-Molano et al., 2021; Ward et al., 2019; Ramiro et al., 2022) y ninguna ETS. Asimismo se identificaron dos ECA, MEASURE 2 y MEASURE 4 que, si bien tuvieron como principal objetivo evaluar, en pacientes con EA, el efecto de secukinumab utilizando diferentes formas de administración, permitieron además conducir el análisis de dos subgrupos: uno que incluyó pacientes que no habían recibido tratamiento previo con anti-TNF (anti-TNF-naïve) y un subgrupo que incluyó pacientes sin respuesta o con intolerancia farmacológica (anti-TNF-IR), no obstante, este subgrupo es más amplio que el correspondiente a la población PICO por incluir también individuos con falla terapéutica, sus resultados aportarán a la mejor comprensión de la respuesta en aquellos pacientes con contraindicación a anti-TNF. Además, se incluyó una RS con metaanálisis (MA) que realizó comparaciones de la intervención contra placebo, para la subpoblación de la pregunta PICO planteada (Zhou et al., 2020). El análisis de la RS con MA incluyó información proveniente de los ECA MEASURE 2 (Sieper et al., 2016), MEASURE 3 (Pavelka, 2017) y MEASURE 4 (Kivitz, 2018). Finalmente se analizaron tres estudios observacionales (Marzo-Ortega et al., 2017, Marzo-Ortega et al., 2020, Pavelka et al., 2020); estos últimos estudios aportaron información sobre la seguridad y efectividad a largo plazo de secukinumab en pacientes con EA.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se consideraron tres GPC que abordan el uso de secukinumab para pacientes con espondilitis anquilosante con contraindicación al uso de anti-TNF. En el 2021, Bautista-Molano y colaboradores publicaron la "Guía de práctica clínica 2021 para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con espondiloartritis axial" de la Asociación Colombiana de Reumatología (Bautista-Molano et al., 2021). La GPC recomienda para pacientes con espondiloartritis axial - incluye pacientes con EA- que presenten falla terapéutica o intolerancia farmacológica a los anti-TNF, iniciar con un anti-IL-17A (recomendación condicional a favor, con calidad de evidencia baja)⁸. Si bien esta recomendación se generaliza para espondiloartritis axial, y no aclara qué anti-IL-17A se debería usar, los estudios utilizados como evidencia (MEASURE 2 y MEASURE 3) evaluaron la eficacia de secukinumab en pacientes con EA, e incluyeron pacientes que habían presentado falla terapéutica o intolerancia farmacológica al manejo con un anti-TNF. La principal limitación de la recomendación es la muy baja calidad de la evidencia, lo que conllevaría a confiar en la experiencia clínica del grupo elaborador, mas no en la evidencia. Otra limitante fue que uno de los financiadores de la GPC fue el laboratorio encargado de la fabricación del fármaco.

⁸ Esta recomendación es condicional debido a que existe considerable incertidumbre respecto de los beneficios de secukinumab (la certeza en la evidencia es baja en los desenlaces).

En el 2019, Ward y colaboradores (Ward et al., 2019) publicaron la actualización de las pautas y recomendaciones desarrolladas o respaldadas por el American College of Rheumatology (ACR), donde se recomienda condicionalmente secukinumab o ixekizumab antes que sulfasalazina, metotrexato o tofacitinib en adultos con EA activa a pesar de haber recibido tratamiento con AINES y que tienen contraindicaciones de anti-TNF (nivel de evidencia baja)⁹. En la versión del 2015 de esta guía, se recomendaba sulfasalazina y pamidronato cuando la enfermedad era activa y estaban contraindicados los anti-TNF, mientras que en la actualización del 2019 se recomienda el uso de secukinumab o ixekizumab en la mayoría de casos, excepto cuando los pacientes tienen alto riesgo de infección. En ese sentido, debe tenerse en cuenta que si la contraindicación para el uso de anti-TNF es tuberculosis, otra infección crónica o un alto riesgo de recurrencia de infecciones, se prefiere la sulfasalazina sobre el secukinumab, el ixekizumab y el tofacitinib. Adicionalmente, no se recomiendan tratamiento con rituximab, abatacept, ustekinumab o IL-6, en caso de contraindicaciones para el anti-TNF, debido a su falta de eficacia. Si bien la guía tiene limitaciones como la falta de gradación de sus recomendaciones, se toma en consideración dado por ser un documento actualizado y por formar parte de los pocos documentos que responden a la pregunta PICO del presente dictamen.

En el año 2022, Ramiro y colaboradores (Ramiro et al., 2022) publicaron la actualización de la GPC para el manejo de pacientes con espondiloartritis axial elaborado por la Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS, por sus siglas en inglés) en colaboración con la European League Against Rheumatism (EULAR, por sus siglas en inglés). En ese sentido, el grupo elaborador recomienda que ante la falla de un primer tratamiento con b-FARME (anti-TNF o anti-IL-17) o anti-JAK, se debe considerar el cambio a otra b-FARME o anti-JAK. En este caso, el cambio a un anti-IL-17 después de un anti-TNF se considera una recomendación con una evidencia 1b¹⁰, un grado de recomendación A¹¹ y un nivel de acuerdo del 97 % (9.6±0.95¹²). La guía actualizada del mismo modo indica que faltan datos que demuestren la superioridad de cualquiera de estos fármacos respecto al otro, observándose aparentemente una eficacia similar entre los medicamentos existentes. La guía tiene como limitaciones la baja calidad de la evidencia que genera que las recomendaciones se sostengan a nivel del acuerdo de expertos.

⁹ Los estudios que proveen los límites de confianza del efecto y el efecto real pueden ser sustancialmente diferentes del efecto estimado.

¹⁰ La evidencia 1b indica que se consideró al menos 1 ECA.

¹¹ Refiere a la categoría de la evidencia: categoría A corresponde evidencias I (metaanálisis de ECA y ECA); categoría B corresponde evidencias II (estudios controlados sin randomización y estudios cuasi experimentales); categoría C corresponde a evidencias III (estudios descriptivos no experimentales, tales como estudios casos-controles, correlación y comparativos) o evidencias extrapoladas desde la categoría I o II; categoría D corresponde a evidencias IV (reporte de comité de expertos u opiniones basadas en experiencia clínica o autoridades respetadas o evidencias extrapoladas desde la categoría II o III).

¹² El nivel de acuerdo (LoA) se establece con todos los miembros del grupo que de forma anónima votan la escala del LoA. Va de 0 (no de acuerdo) a 10 (todos de acuerdo).

En relación a las ETS, no se encontraron documentos que respondan a la pregunta PICO al considerar a secukinumab como una opción en pacientes con EA activa que no han respondido adecuadamente a anti-TNF, sin especificar si existe o no una contraindicación o intolerancia a anti-TNF.

Asimismo, se evaluó la RS con MA de ECA elaborada por Zhou y colaboradores (Zhou et al., 2020), publicada en el 2020. Esta RS tuvo por objetivo evaluar la eficacia y la seguridad a corto plazo de secukinumab para el tratamiento de la EA. La búsqueda de estudios se realizó hasta marzo de 2020, incluyéndose cuatro ensayos de fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo y que tenían el mismo método de administración de secukinumab. Los tres estudios tuvieron un bajo riesgo de sesgo al ser evaluados con la herramienta de Cochrane. Para evaluar exhaustivamente la eficacia de secukinumab 150 mg, se realizó un análisis de subgrupos en función de si los pacientes se sometieron previamente a tratamiento con anti-TNF y fueron intolerantes o no respondieron a él (anti-TNF-IR), o no fueron tratados previamente con anti-TNF (anti-TNF-naïve). Ambos subgrupos son evaluados para responder a la pregunta PICO, al considerarse que en el subgrupo anti-TNF-IR estarían comprendidos aquellos pacientes que tras la aplicación de los anti-TNF generaron reacciones de intolerancia, mientras que en el subgrupo anti-TNF-naïve estarían comprendidos aquellos pacientes con contraindicación previa a los agentes anti-TNF por lo que nunca fueron expuestos a estos compuestos (i.e. infecciones crónicas evolutivas, enfermedades desmielinizantes, neuritis óptica, neoplasias recientes). Para el subgrupo anti-TNF-IR los resultados para los desenlaces evaluados fueron: i) ASAS20 (45 pacientes en el grupo de secukinumab y 33 en el grupo placebo): RR de 1.44 (IC 95 %: 1.04 a 1.99), siendo significativa la diferencia a favor de secukinumab ($p = 0.03$), los estudios evaluados no fueron heterogéneos ($I^2 = 0\%$ y $p = 1.0$); ii) ASAS40 (21 pacientes en el grupo de secukinumab y 10 en el grupo placebo): RR de 2.22 (IC 95 %: 0.66 a 7.41), no siendo significativa la diferencia entre ambos tratamientos ($p = 0.20$), se observó heterogeneidad entre los estudios evaluados ($I^2 = 48\%$ y $p = 0.14$) lo que limita la validez de los resultados; iii) ASAS5/6 (25 pacientes en el grupo de secukinumab y 9 en el grupo placebo): RR de 4.86 (IC 95 %: 0.53 a 44.93), siendo no significativa la diferencia entre ambos tratamientos ($p = 0.16$), los estudios fueron inconsistentes ($I^2 = 70\%$ y $p = 0.03$) lo que puede limitar la validez de los resultados de este desenlace. La amplitud del intervalo refleja además la imprecisión de los resultados. En cuanto a los desenlaces evaluados para el subgrupo anti-TNF-naïve: i) ASAS20 (119 pacientes en el grupo de secukinumab y 78 en el grupo placebo): RR de 1.57 (IC 95 %: 1.16 a 2.13), siendo significativa la diferencia a favor de secukinumab ($p = 0.004$), los grupos evaluados fueron inconsistentes ($I^2 = 52\%$ y $p = 0.13$); ii) ASAS40 (77 pacientes en el grupo de secukinumab y 47 en el grupo placebo): RR de 1.65 (IC 95 %: 1.16 a 2.36), siendo significativa la diferencia entre ambos tratamientos ($p = 0.005$), no se observó heterogeneidad entre los estudios evaluados ($I^2 = 23\%$ y $p = 0.27$); iii) ASAS5/6 (87 pacientes en el grupo de secukinumab y 42 en el grupo placebo): RR de 2.21 (IC 95 %: 1.32 a 3.72), siendo significativa la



diferencia entre ambos tratamientos ($p = 0.003$), se observó inconsistencia ($I^2 = 57\%$ y $p = 0.10$), lo que puede limitar la validez de este resultado. La RS, tuvo algunas limitaciones como: i) el tamaño de la muestra pequeño, siendo el subgrupo anti-TNF-IR el menos representado, lo que se ve reflejado en la amplitud de sus intervalos de confianza hecho que conlleva a la imprecisión de los resultados para el desenlace de ASAS 5/6; ii) los métodos de administración de secukinumab difirieron en los tres ensayos¹³ durante las primeras 8 semanas, lo que podría haber influido en los resultados a corto plazo; iii) los pacientes que recibieron placebo en todos los ensayos fueron cambiados al grupo de secukinumab después de la semana 16, por lo que el presente estudio solo se centró en el período controlado con placebo, determinando que la presente RS no sea capaz de evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de secukinumab; y iv) inconsistencia en los resultados ASAS40 y ASAS5/6 del subgrupo anti-TNF-IR y en los resultados ASAS20 y ASAS5/6 del subgrupo anti-TNF-naïve. Asimismo, el análisis mediante la herramienta AMSTAR 2, evidenció el incumplimiento de los dominios críticos 7 (lista de estudios excluidos) y 15 (sesgo de publicación) por parte de la RS, lo que conllevó a una confianza críticamente baja.

Si bien tres ECA (MEASURE 2, MEASURE 3 y MEASURE 4) evaluaron los subgrupos anti-TNF-naïve y anti-TNF-IR, solo los ensayos MEASURE 2 y MEASURE 4 analizan los datos de estos subgrupos previo a la reasignación de los participantes y la consecuente pérdida del grupo placebo (i.e. semana 16). El ECA MEASURE 2 (Sieper et al., 2017), contó con 219 participantes aleatorizados 1:1:1 para recibir secukinumab en dos formas de dosificación (150 mg o 75 mg) o placebo en las semanas 1, 2, 3, y 4 continuando con una de las dosis de mantenimiento cada cuatro semanas, durante 16 semanas. De los 219 pacientes, 72 recibieron secukinumab por vía subcutánea a dosis de 150 mg, 73 recibieron secukinumab por vía subcutánea a dosis de 75 mg y 74 recibieron placebo. Los pacientes aleatorizados fueron estratificados en anti-TNF-naïve y anti-TNF-IR (de los 219 pacientes aleatorizados, 61.2 % fueron anti-TNF-naïve y 38.8 % fueron anti-TNF-IR).

El ECA incluyó pacientes de 18 años a más con diagnóstico de EA que cumplieron los criterios modificados de New York, presentaron un BASDAI ≥ 4 y una puntuación para dolor espinal de 4 cm a 10 cm, a pesar del tratamiento con dosis máxima de AINEs. Adicionalmente, pudieron participar pacientes tratados previamente con anti-TNF si tenían una respuesta inadecuada al tratamiento por al menos tres meses. Los pacientes pudieron continuar recibiendo sulfasalazina, metotrexato, prednisona o equivalentes, y AINEs.

¹³ En el MEASURE 4 (Kivitz et al., 2018), el grupo con 150 mg recibió la dosis de carga las semanas 0, 1, 2 y 3; e inició la fase de mantenimiento la semana 4 (cada 4 semanas). En el MEASURE 3 (Pavelka et al., 2017), el grupo con 150 mg; recibió una dosis de carga de 10 mg/kg durante la semana 2 y 4; e inició la fase de mantenimiento con 150 mg la semana 8 (cada 4 semanas). En el MEASURE 2 (Sieper et al., 2016), el grupo con 150 mg recibió la dosis de carga las semanas 0, 1, 2, 3, y 4, e inició la fase de mantenimiento la semana 8 (cada 4 semanas).

En la semana 16, el desenlace primario, fue la proporción de pacientes con al menos una mejoría del 20 % (ASAS20). Conjuntamente, los desenlaces secundarios de interés que se evaluaron fueron: el ASAS40 (mejoría ≥ 40 % o una mejoría absoluta de ≥ 2 unidades – en una escala de 10 unidades – en al menos tres de los cuatro principales dominios del ASAS), respuesta ASAS5/6 (mejoraría ≥ 20 % en cinco de los seis dominios del ASAS), cambios en la puntuación total BASDAI, en la puntuación del cuestionario ASQoL, (puntuaciones de 0 a 18, siendo 0 la mejor calidad de vida), remisión parcial ASAS (una puntuación de 52 unidades en cada uno de los cuatro principales dominios del ASAS) y seguridad. Los datos de la fase III del estudio MEASURE 2 (Baeten et al., 2015) mostraron, luego de 16 semanas, para el ASAS20 una tasa de respuesta para el placebo de 29 % y de 61 % para la droga activa, con base en esos resultados, el tamaño mínimo de la muestra calculado por el equipo del IETSI fue de 37 pacientes por grupo (poder de 80 % y un alfa de 0.05).

El estudio fue diseñado por el fabricante de la tecnología, Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza (Novartis) en colaboración con los autores. Los análisis estadísticos fueron realizados por personal de la compañía farmacéutica productora de secukinumab, y el estudio fue realizado por un redactor médico financiado por el productor de secukinumab.

Los resultados en la semana 16 indican que: i) El ASAS20 del subgrupo anti-TNF-IR, observó una diferencia significativa ($p < 0.05$) a favor de los pacientes tratados con secukinumab 150 mg respecto al placebo (50 %_[SECUK] vs. el 24.1 %_[PLACEBO]); asimismo en el subgrupo anti-TNF-naïve, se observó una diferencia significativa ($p < 0.001$) a favor de secukinumab 150 mg (68.2 %_[SECUK] vs. 31.1 %_[PLACEBO]). ii) El ASAS40, obtuvo una tasa de respuesta en el 25.0 % de pacientes anti-TNF-IR asignados a secukinumab 150 mg y de 0 % en los asignados a placebo, siendo ésta una diferencia significativa ($p < 0.01$); la diferencia entre ambos grupos también fue significativa en los pacientes anti-TNF-naïve (43.2 %_[SECUKINUMAB] versus 17.8 %_[PLACEBO]; $p < 0.05$). iii) El ASAS 5/6, obtuvo una tasa de respuesta significativa de 32.1% en el subgrupo anti-TNF-IR que recibió secukinumab 150 mg versus 0 % en el grupo que recibió placebo ($p < 0.01$), siendo también significativa ($p < 0.001$) la diferencia entre secukinumab 150 mg (50 %) y placebo (13.3 %) en el grupo anti-TNF-naïve. iv) El ASAS de remisión parcial, no obtuvo diferencias significativas en ninguno de los subgrupos. v) El criterio BASDAI en el subgrupo anti-TNF-IR tratado con secukinumab 150 mg, obtuvo un cambio promedio de -1.6 ± 0.4 respecto al valor basal, el cual fue no estadísticamente significativo; por el contrario, en el subgrupo anti-TNF-naïve se obtuvo un cambio promedio de -2.6 ± 0.3 el cual fue significativo ($p < 0.01$). Considerando el valor DMCI (cambio ≥ 22.5 %) del criterio BASDAI, los pacientes tratados con secukinumab 150 mg que ingresaron al estudio con un BASDAI de 6.7 ± 1.4 , (subgrupo anti-TNF-naïve) superaron la diferencia mínima clínicamente importante. vi) El cuestionario ASQoL, obtuvo un cambio promedio -5.0 ± 0.7 , estadísticamente significativo ($p < 0.01$) respecto al valor basal únicamente en los pacientes anti-TNF-naïve tratados con secukinumab 150 mg. vii) Los eventos

adversos dentro de las 16 semanas del estudio MEASURE 2 se reportaron de forma agrupada para los pacientes que recibieron secukinumab (145 pacientes). Los eventos adversos de grado 3 o 4 se presentaron en el 6 % de participantes tratados con secukinumab comparado con el 4 % que recibieron placebo, el valor de riesgo relativo calculado por el equipo del IESTI indicó que no existen diferencias significativas entre ambos grupos en relación con el desenlace eventos adversos serios (RR: 1.36. IC 95 %: 0.37 a 4.98. $p = 0.639$). La suspensión del tratamiento por cualquier evento adverso se presentó en el 5 % de pacientes en ambos grupos. Las infecciones ocurrieron en el 32 % de pacientes del grupo secukinumab vs. 27 % en el grupo placebo; el valor de riesgo relativo calculado por el equipo del IESTI indicó que no existen diferencias significativas entre ambos grupos en relación las infecciones (RR: 1.17. IC 95 %: 0.75 a 1.83. $p = 0.474$). La ocurrencia de neutropenia grado 3 o 4 no fue reportada, pero se presentó un caso de infección por *Cándida* y otro de enfermedad de Crohn.

De lo expuesto, se resume que el tratamiento por 16 semanas con secukinumab 150 mg por vía subcutánea en el subgrupo con adultos con espondilitis aguda que fallan o son intolerantes al tratamiento AINE y a los anti-TNF (anti-TNF-IR), es más eficaz estadísticamente que el placebo en relación a la proporción de pacientes con desenlace ASAS (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6); mientras que en el subgrupo no tratado con anti-TNF (anti-TNF-naïve) se observó una mejor respuesta tras la aplicación de secukinumab, observándose cambios estadísticamente significativos a nivel del ASAS (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6), BASDAI y ASQoL. En relación a la MCID, la misma solo pudo calcularse para el BASDAI y no así para el ASQoL, por no estar disponibles los valores basales de ese criterio. Al respecto, solo el subgrupo anti-TNF-naïve superó la MCID en términos del BASDAI, mientras el subgrupo anti-TNF-IR alcanzó la DMCI, pero no la superó. El ensayo MEASURE 2, tiene entre sus principales limitaciones: i) un periodo controlado por placebo limitado a la semana 16; ii) no haber sido diseñado inicialmente para estudiar la diferencia estadística de las distintas categorías de pacientes anti-TNF en comparación con placebo; iii) la muestra del subgrupo anti-TNF-IR (28 pacientes), la cual no alcanza el tamaño mínimo, y además, no permite ejecutar comparaciones entre los pacientes que no responden a los anti-TNF y los que tienen intolerancia y iv) los intervalos de confianza de los desenlaces ASAS, que fueran calculados por el equipo de IETSI (Tabla 5, Material Suplementario), muestran una gran amplitud y podría estar influyendo negativamente en la precisión de los resultados.

El ECA MEASURE 4 (Kivitz et al., 2018), es un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Contó con 350 participantes aleatorizados 1:1:1 para recibir secukinumab en dos formas de dosificación (150 mg con dosis de carga y 150 mg sin dosis de carga) o placebo en la línea base, y luego en las semanas 1, 2, 3, y 4 continuando con las dosis de mantenimiento cada cuatro semanas, durante 16 semanas. De los 350 pacientes, 116 recibieron secukinumab 150 mg por vía subcutánea y dosis de carga (a este grupo se le denominará secukinumab 150 mg), 117 recibieron secukinumab 150 mg por vía subcutánea sin dosis de carga y 117 recibieron placebo.

Los pacientes aleatorizados del grupo secukinumab 150 mg, a su vez fueron estratificados en anti-TNF-naïve y anti-TNF-IR (85 fueron anti-TNF-naïve y 31 fueron anti-TNF-IR).

El ECA incluyó pacientes con las mismas características que las consideradas en MEASURE 2. En la semana 16, el desenlace primario, fue ASAS20. Conjuntamente, los desenlaces secundarios de interés que se evaluaron fueron: el ASAS40, respuesta ASAS5/6, cambios en la puntuación total BASDAI, cambios en la puntuación ASQoL y seguridad. El estudio fue diseñado por el fabricante de la tecnología (Novartis) en colaboración con el comité directivo científico. El apoyo a la redacción médica fue financiado por Novartis. El estudio fue patrocinado por Novartis.

Los resultados en la semana 16 indican que: i) Ninguno de los subgrupos alcanzó una diferencia significativa en cuanto a los criterios ASAS (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6)¹⁴. ii) El criterio BASDAI en el subgrupo anti-TNF-IR tratado con secukinumab 150 mg, obtuvo, respecto al valor basal, un cambio promedio de -2.08 ± 0.42 no estadísticamente significativo; al igual que el subgrupo anti-TNF-naïve cuyo cambio promedio de -2.54 ± 0.23 respecto al valor basal, tampoco fue significativo estadísticamente. Considerando el valor DMCI del criterio BASDAI, si bien ambos subgrupos alcanzaron la diferencia mínima clínicamente importante, solo los pacientes anti-TNF-naïve la superaron. iii) Por su parte el ASQoL encontró un cambio promedio no significativo respecto al basal en ambos subgrupos (i.e. subgrupo anti-TNF-naïve con -4.49 ± 0.50 y subgrupo anti-TNF-IR con -2.72 ± 0.80). iv) La mayoría de los eventos adversos reportados en la semana 16 fueron leves o moderados, siendo su incidencia de 24.1 %. Los eventos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y diarrea. La tasa de discontinuaciones fue baja (un paciente en cada grupo de tratamiento), en el caso del grupo secukinumab 150 mg, el motivo de la interrupción fue candidiasis oral. De acuerdo a lo señalado por Kivitz y colaboradores (2018), no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad de los tratamientos.

De lo expuesto, se resume que el tratamiento por 16 semanas con secukinumab 150 mg adicionando la dosis de carga, por vía subcutánea en adultos con espondilitis aguda que fallan o son intolerantes al tratamiento AINE y a los anti-TNF y en adultos sin tratamiento previo con anti-TNF, si bien logró disminuciones en los signos y síntomas característicos de la EA, las diferencias entre los pacientes tratados con secukinumab y placebo respecto a las respuestas generadas no fueron estadísticamente significativas debido a que las respuestas generadas por el placebo fueron superiores a las tasas observadas en otros ensayos clínicos. En el caso del criterio BASDAI se observa una respuesta

¹⁴ Para el ASAS20, el subgrupo anti-TNF-naïve con 60.0 %_{SECUK} vs. 49.4 %_{PLACEBO}; y el subgrupo anti-TNF-IR con 58.1 %_{SECUK} vs. el 41.2 %_{PLACEBO}. Para el ASAS40, el subgrupo anti-TNF-naïve con 40.0 %_{SECUK} vs. 30.1 %_{PLACEBO}; y el subgrupo anti-TNF-IR con 35.5 %_{SECUK} vs. el 3.5 %_{PLACEBO}. Para el ASAS5/6, el subgrupo anti-TNF-naïve con 37.6 %_{SECUK} vs. 30.1 %_{PLACEBO}; y el subgrupo anti-TNF-IR con 35.5 %_{SECUK} vs. el 26.5 %_{PLACEBO}.

clínicamente adecuada al tratamiento con secukinumab, en el subgrupo anti-TNF-naïve el cual presenta una variación $\geq 22.5\%$ respecto a su valor basal. La falta de diferencias estadísticamente significativas entre los desenlaces del subgrupo control (placebo) y del subgrupo intervención (secukinumab) en MEASURE 4, estaría relacionada con las altas tasas de respuesta (i.e. valores altos para cada criterio) observada en los pacientes sometidos al placebo. La causa de estas altas tasas de respuesta, no estaría relacionada con posibles errores en la administración de secukinumab durante el ensayo, dado que, de acuerdo a los datos farmacocinéticos, no se encontraron trazas de secukinumab en el grupo control. Del mismo modo, estas altas tasas de respuesta en el grupo placebo, tampoco podrían relacionarse con diferencias en las características demográficas y de historial médico de los subgrupos evaluados, dado que los mismos estaban bien balanceados. En relación a las respuestas de seguridad, las mismas fueron consistentes con anteriores estudios de fase 3. Entre las principales limitaciones de MEASURE 4 se encuentran: i) un tamaño de muestra pequeño, en especial en el subgrupo anti-TNF-IR ($n = 31$) que no cumple con el tamaño mínimo de muestra, lo que genera imprecisión en los parámetros estimados, tal como puede corroborarse en los amplios intervalos de confianza calculados por el equipo IETSI (Tabla 6, del Material Suplementario). Este tamaño de muestra además impide que puedan diferenciarse los efectos entre aquellos pacientes con intolerancia de aquellos sin respuesta a secukinumab.

Finalmente, se evaluaron los estudios observacionales o exploratorios a largo plazo derivados de los ECA MEASURE 2 (Marzo-Ortega et al., 2017 y Marzo-Ortega et al., 2020) y MEASURE 3 (Pavelka et al., 2020). En el estudio de Marzo-Ortega y colaboradores, al cabo de las 16 semanas, un total de 200 pacientes (91 %) continuaron en el ensayo MEASURE 2 para lo cual los pacientes del grupo placebo fueron reasignados aleatoriamente para recibir secukinumab por vía subcutánea a una dosis de 150 mg o 75 mg, perdiéndose el control por placebo. La pérdida del ciego ocurrió después de la semana 52. Los pacientes tratados con secukinumab 150 mg fueron estratificados de acuerdo con su condición en anti-TNF-naïve (44 pacientes) y anti-TNF-IR (28 pacientes). Este estudio se completó luego de 5 años de seguimiento o 260 semanas.

Del mismo modo, en el estudio de Pavelka y colaboradores, 222 pacientes adultos con EA y que tuvieron un BASDAI ≥ 4 y una puntuación para dolor espinal entre 4 cm a 10 cm (a pesar del tratamiento con AINE) fueron realeatorizados en la semana 16 para recibir secukinumab 300 mg o 150 mg (112 vs. 110). La pérdida del ciego ocurrió después de la semana 52 y los pacientes fueron estratificados en anti-TNF-naïve (77 pacientes) y anti-TNF-IR (20 pacientes). Este estudio se completó luego de 3 años de seguimiento.

Tanto en MEASURE 2 como en MEASURE 3, el desenlace primario fue la tasa de pacientes que alcanzaron el criterio de respuesta ASAS20. Otros desenlaces de interés

incluyeron: ASAS40, ASAS 5/6, ASAS remisión parcial y BASDAI50. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 7, del Material Suplementario. No se observaron nuevos eventos adversos después de los 5 años de tratamiento en el grupo de pacientes sometidos a cualquier dosis de secukinumab. Los eventos adversos graves que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron informados por 22 pacientes de 211 (10 %), y no se registraron eventos fatales. El evento adverso más frecuente fue la nasofaringitis, con una tasa de incidencia de eventos adversos por 100 pacientes (EAIR) de 9.3 (IC 95 %: 7.1 a 11.9) seguido de las infecciones en el tracto respiratorio superior (EAIR: 3.9; IC95% 2.6 a 5.6). Los eventos adversos de interés especial correspondieron a la infección por *Candida* (EAIR: 1.0; IC 95 %: 0.4 a 1.9), la enfermedad de Crohn (EAIR:0.5; IC 95 % 0.1 a 1.2), colitis ulcerativa (EAIR:0.4; IC 95 % 0.1 a 1.1), uveítis (EAIR: 0.5; IC 95 %:0.1 a 1.2), eventos cardiovasculares adversos (EAIR: 0.6; IC 95 %: 0.2 a 1.4) y malignidad (EAIR: 0.6; IC 95 %: 0.2 a 1.4).



De acuerdo a los resultados observados entre la semana 52 y la semana 260, si bien los pacientes con espondilitis anquilosante anti-TNF-naïve que recibieron secukinumab subcutáneo 150 mg mostraron mejoras más pronunciadas que los anti-TNF-IR, estos presentaron ciertas limitaciones. Entre ellas encontramos el no presentar un comparador, lo cual condiciona que los resultados de estos estudios sean de carácter exploratorio y tengan mayor interés para la evaluación de la seguridad de secukinumab, además, que los resultados tengan un sesgo inherente a favor de aquellos pacientes que permanecen a lo largo del estudio. De otra forma, los amplios intervalos de confianza, probable reflejo del pequeño tamaño de muestra y su alta variabilidad, no permiten dar seguridad en cuanto al valor real de los resultados de eficacia en la población objetivo. Del mismo modo, aunque los hallazgos respecto a seguridad no indican nuevos o síntomas inesperados, debe tenerse en cuenta que el análisis de eventos adversos no fue estratificado en subgrupos.



En conclusión, se considerarán los argumentos presentados a continuación para tomar una decisión de la tecnología sanitaria solicitada: i) Actualmente, los pacientes con espondilitis anquilosante y contraindicación a anti-TNF en EsSalud son tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En caso de falla o intolerancia a los AINEs, se recurre a diferentes agentes biológicos anti-TNF, como etanercept, infliximab o adalimumab. ii) Tanto la GPC de Colombia como la GPC de la ACR han desarrollado recomendaciones específicas para el uso de anti-IL-17 (por ejemplo, secukinumab) en casos de intolerancia o contraindicación a anti-TNF. En ambos casos, estas recomendaciones son condicionales y la calidad de la evidencia es baja. Sin embargo, la actualización del 2022 de la GPC ASAS-EULAR sugiere que, en caso de falla del tratamiento con b-FARME, se puede considerar otra b-FARME o un anti-JAK. iii) La RS con MA encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab en el criterio ASAS20 para el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF (anti-TNF-IR), aunque este subgrupo fue el menos representado, mostrando intervalos de confianza amplios que indican imprecisión en el resultado ASAS5/6. Por otro lado, en el subgrupo de pacientes sin exposición previa a anti-TNF (anti-TNF-naïve) se

observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los desenlaces de eficacia evaluados. No obstante, los desenlaces ASAS20 y ASAS 5/6 presentaron inconsistencia en sus resultados debido a una alta heterogeneidad. iv) Para el desenlace primario ASAS20 (a las 16 semanas), el ensayo clínico aleatorio MEASURE 2 informó una diferencia estadísticamente significativa a favor de secukinumab en comparación con placebo en los subgrupos anti-TNF-IR y anti-TNF-naïve. Otros desenlaces de eficacia en MEASURE 2 que también mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de secukinumab fueron ASAS40 y ASAS5/6. Además, en el BASDAI, se superó la MCID en los pacientes anti-TNF-naïve, y el ASQoL mostró un cambio estadísticamente significativo solo para el subgrupo anti-TNF-naïve. Contrariamente, en el ensayo clínico MEASURE 4, aunque se observó una reducción de los síntomas, ninguna de estas reducciones fue estadísticamente significativa. Los resultados de los ensayos MEASURE, especialmente en el subgrupo anti-TNF-IR, presentan un amplio intervalo de confianza que, condicionado por el tamaño de la muestra, brinda imprecisión a los resultados. v) Con respecto a los estudios observacionales a largo plazo, se observó que los resultados de eficacia con secukinumab se mantuvieron superiores a los obtenidos con placebo durante las 260 semanas de tratamiento, especialmente en el subgrupo anti-TNF-naïve. Es importante señalar que los datos proceden de una muestra realeatorizada sin comparador, lo que les confiere un carácter exploratorio, pudiendo presentar un sesgo a favor de aquellos pacientes que permanecen a lo largo del estudio. vi) En cuanto al perfil de seguridad, los eventos adversos observados a corto plazo fueron de leves a moderados, mientras que, a largo plazo no se reportaron eventos adversos nuevos. vii) Dada la presentación de la evidencia, la toma de decisión se abordará considerando dos subgrupos: pacientes que han sido tratados previamente con anti-TNF y han mostrado intolerancia a estos medicamentos, para lo cual se evaluarán los resultados provenientes del subgrupo anti-TNF-IR, y aquellos que no han sido tratados previamente con anti-TNF por presentar una contraindicación de uso, para lo cual se tomarán en cuenta los resultados provenientes del subgrupo anti-TNF-naïve. viii) En el caso de los pacientes tratados previamente con anti-TNF y han generado intolerancia (anti-TNF-IR), los estudios MEASURE 2 y MEASURE 4 a corto plazo, no mostraron resultados consistentes respecto a la eficacia de secukinumab 150 mg, y además, el tamaño reducido de las muestras generó incertidumbre sobre el verdadero valor de los parámetros, y no permitió la separación de los pacientes sin respuesta de aquellos pacientes intolerantes, esto sumado a que a largo plazo, no se observaron resultados robustos por la falta de un comparador y del poder estadístico necesario para investigar los eventos de seguridad, resultando en una certeza muy baja de la evidencia presentada para este grupo de pacientes, lo que no justifica la inversión de recursos de EsSalud para el financiamiento de este tratamiento en dicho subgrupo. ix) Por otra parte, en las poblaciones que no han sido previamente tratadas con anti-TNF, los resultados con secukinumab mostraron una mayor eficacia y mejoría en la calidad de vida en comparación con el placebo, además de tener un mayor tamaño de muestra que reduce la amplitud de los intervalos de confianza de los resultados, observándose en este subgrupo un resultado clínicamente



relevante en relación al BASDAI y una certeza de la evidencia moderada. En consecuencia, debido a estos resultados y en vista de que para este subgrupo de pacientes que por contraindicación no han podido utilizar previamente productos de la familia anti-TNF y no contar con otras alternativas de tratamiento aprobadas por EsSalud, se recomienda uso de secukinumab, siempre que la contraindicación no sea una infección crónica.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de secukinumab, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para pacientes con espondilitis anquilosante activa con contraindicación a la familia anti-TNF que no hayan sido tratados previamente con ningún anti-TNF, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review, *Curr Rheumatol Rep*, 2008, vol. 10 (pg. 371-8).
- Antonelli M, Khan MA, Magrey MN. Differential adverse events between TNF- α inhibitors and IL-17 axis inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2015;1(2):239–545] y los anti-Janus quinasas (anti-JAK) [Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting. 2018.43. 2018 ACR/SAA/SPARTAN updated recommendations for the management of axial spondyloarthritis. 2017. <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Axial-SpA-Guideline-Project-Plan-2017.pdf>. Accessed 11 Feb 2019.
- Babaie, F. M. Hasankhani, H. Mohammadi et al., "El papel de la microbiota intestinal y la vía IL-23/IL-17 en la anquilosante Inmunopatogénesis de la espondilitis: nuevos conocimientos y actualizaciones. *Cartas de inmunología*, vol. 196, págs. 52 y 62, 2018.
- Baeten et al. (2015). Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*, 373:2534-2548.
- Bautista-Molano W, Saldarriaga-Rivera LM, Junca-Ramírez A, Fernández-Aldana AR, Fernández-Ávila DG, Jaimes DA, Jauregui EA, Segura-Charry JS, Romero-Sanchez C, Felipe-Diaz OJ. 2021 clinical practice guideline for the early detection, diagnosis, treatment, and monitoring of patients with axial spondyloarthritis. *Colombian Association of Rheumatology. Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022 Apr;18(4):191-199. doi: 10.1016/j.reuma.2021.09.003. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35305953.
- Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):433-443. doi: 10.1007/s40265-019-01075-3. Erratum in: *Drugs*. 2019 Mar 11; PMID: 30793255; PMCID: PMC6422944.
- Braun J., A. Deodhar, RD Inman et al., "Golimumab administrado por vía subcutánea cada 4 semanas en la espondilitis anquilosante: resultados de 104 semanas del estudio GO-RAISE," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71, núm. 5, págs. 661–667, 2012.
- Chaves-Corrales, JE, MM Jáuregui, MA Linares, Claudia Mora, PR Valencia, and EG Garcia. 2008. "Registro ibero-americano de espondiloartritis (RESPONDIA): Perú." *Reumatología Clínica* 4 (s4). annrheumdis-2016-210770.
- Corbett M, Soares M, Jhuti G, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(9):333. doi:10.3310/hta20090.

- Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LS, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:20-6.
- Doward, L. C., A. Spoorenberg, S. A. Cook, D. Whalley, P. S. Helliwell, L. J. Kay, S. P. McKenna, A. Tennant, D. van der Heijde, and M. A. Chamberlain. 2003. "Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis." *Ann Rheum Dis* 62 (1):20-6.
- European Medicines Agency (EMA). 2017b. "Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis." In. http://www.ema.europa.eu/doc/s/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500237893.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). 2017a. "Cosentyx: EPAR - Product Information." http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.
- Garrett, S., T. Jenkinson, L. G. Kennedy, H. Whitelock, P. Gaisford, and A. Calin. 1994. "A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index." *J Rheumatol* 21 (12):2286-91.
- Gemma Vilagut, Montse Ferrer, Luis Rajmil, Pablo Rebollo, Gaietà Permanyer-Miralda, José M. Quintana, Rosalía Santed, José M. Valderas, Aida Ribera, Antonia Domingo-Salvany, Jordi Alons. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria*, Volume 19, Issue 2, 2005, Pages 135-150, ISSN 0213-9111, <https://doi.org/10.1157/13074369>
- Haywood KL, Garratt A, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Disease-specific, patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity, and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)*, 41 (2002), pp. 1295-302.
- Kivitz A. J., Wagner U., Dokoupilova E., et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatology and therapy*. 2018;5(2):447-462. doi: 10.1007/s40744-018-0123-5. - DOI - PMC - PubMed.
- Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, et al. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediators Inflamm*. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3908061>.
- Kotsis, K., P. V. Voulgari, A. A. Drosos, A. F. Carvalho, and T. Hyphantis. 2014. "Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review." *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 14 (6):857-72. doi: 10.1586/14737167.2014.957679.



Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Jul;17(7):47. doi: 10.1007/s11926-015-0522-3. PMID: 26063534; PMCID: PMC4464370.

López-González, Ruth, and César Hernández-García. 2014. "Medición de la actividad en la espondilitis anquilosante." *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 15 (1):59-66. doi: 10.1016/S1577-3566(08)73630-3.

Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, Readie A, Richards HB, Porter B; Measure 2 Study Group. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients with Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jul;69(7):1020-1029. doi: 10.1002/acr.23233. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28235249; PMCID: PMC5518281.

Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open* 2017;3: e000592. doi:10.1136/rmdopen-2017-000592.

Marzo-Ortega H, Joachim Sieper, Alan J Kivitz, Ricardo Blanco, Martin Cohen, Karel Pavelka, Eumorphia M Delicha, Anna Stefanska, Hanno B Richards, Susanne Rohrer, 5-year efficacy and safety of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis: end-of-study results from the phase 3 MEASURE 2 trial, *The Lancet Rheumatology*, Volume 2, Issue 6, 2020, Pages e339-e346, ISSN 2665-9913, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30066-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30066-7).

Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, Wang Y, Porter BO, Stefanska A, Richards HB, Rohrer S; MEASURE 3 study group. Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 MEASURE 3 Study. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Feb;2(2):119-127. doi: 10.1002/acr.211102. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31957970; PMCID: PMC7011421.

Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Research & Therapy.* 2017;19(1): p. 285. doi: 10.1186/s13075-017-1490-y. - DOI - PMC - PubMed.

Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Oct 1;59(Suppl4): iv6-iv17. doi: 10.1093/rheumatology/keaa250. PMID: 33053191; PMCID: PMC7566535.

Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, Landewé RBM, Van den Bosch FE, Boteva B, Bremander A, Carron P, Ciurea A, van Gaalen FA, Géher P, Gensler L, Hermann J, de Hooge M, Husakova M, Kiltz U, López-Medina C, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Nissen

MJ, Pimentel-Santos FM, Poddubnyy D, Proft F, Rudwaleit M, Telkman M, Zhao SS, Ziade N, van der Heijde D. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36270658.

Richard N, Haroon N, Tomlinson G, et al. FRI0208 Ankylosing spondylitis quality of life: defining minimal clinically important change. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77: 645.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:777-83.



Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNFalpha inhibitors (TA407). (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); setembre 2016 [citad setembre 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta407>.



Secukinumab. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); agost 2016 [citad setembre 2017]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/secukinumab-5>.



Secukinumab. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); juny 2016 [citad setembre 2017]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2631716/en/cosentyx-secukinumab-anti-interleukin-17aimmunosuppressant?xtmc=&xtcr=2.

Sellas, I, Fernandez A., X. Juanola Roura, A. Alonso Ruiz, J. Rosas, J. Medina Luezas, E. Collantes Estevez, M. A. Abad Hernandez, V. Carrasco Benitez, and C. Fisac. 2017. "Clinical utility of the ASDAS index in comparison with BASDAI in patients with ankylosing spondylitis (Axis Study)." *Rheumatol Int* 37 (11):1817-1823. doi: 10.1007/s00296-017-3814-2.

Sieper J., Deodhar A., Marzo-Ortega H., et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(3):571-592. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210023. - DOI - PubMed.

Tahir H. "Terapias en la espondilitis anquilosante: de los ensayos clínicos a la práctica clínica", *Rheumatology*. vol. 57, suplemento_6, págs. - vi23-vi28, 2018.

Tahir H, Arumugam Moorthy & Antoni Chan (2021) Impact of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Current Perspectives, *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 12: 277-292, DOI: 10.2147/OARRR.S265806

Taurog, Joel D., and John D. Carter. 2015. "The Spondyloarthritides." In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e, edited by Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson and Joseph Loscalzo. New York, NY: McGraw-Hill Education.

U.S. Food and Drug Administration (FDA). COSENTYX® (secukinumab) for injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2015 Revised: January 2018.

Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación (IETSI). 2016. "Espondilitis anquilosante en pacientes con falla a tratamiento con dos anti-TNFs"
https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_088_SDEPFYOTS_DETS2016_compressed.pdf

van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:978-91. <https://doi.org/10.1136/>

van der Heijde, D., E. Lie, T. K. Kvien, J. Sieper, F. Van den Bosch, J. Listing, J. Braun, and R. Landewe. 2009. "ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis." *Ann Rheum Dis* 68 (12):1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826.

van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 922-9 y 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; 70:157-63.

van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91.

Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients—baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 378. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0897-6>.

Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, Haroon N, Borenstein D, Wang R, Biehl A, Fang MA, Louie G, Majithia V, Ng B, Bigham R, Pianin M, Shah AA, Sullivan N, Turgunbaev M, Oristaglio J, Turner A, Maksymowych WP, Caplan L. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019

Oct;71(10):1599-1613. doi: 10.1002/art.41042. Epub 2019 Aug 22. PMID:
31436036; PMCID: PMC6764882.

Ward MM, Deodhar A, Aki EA, 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.* 2016;68(2):282-98.

Weisman, Michael H. 2011. *Ankylosing Spondylitis*. Cary, United Kingdom: Oxford University Press, Incorporated.

Yang, Xiao, Dazhi Fan, Qing Xia, Mengmeng Wang, Xu Zhang, Xiaona Li, Guoqi Cai, Li Wang, Lihong Xin, Shengqian Xu, and Faming Pan. 2016. "The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and metaanalysis." *Quality of Life Research* 25 (11):2711-2723. doi: 10.1007/s11136-016-1345-z.

Yu, DT. 2018. "Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults." In *UpToDate*, edited by J Sieper. Waltham, MA: UpToDate.

Zochling, J. 2011. "Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DEI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S)." *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 Suppl 11: S47-58. doi: 10.1002/acr.20575.

Zhou Y, Ma J, Ge J, Wang B, Yue D, Wang W. Short-Term Efficacy and Safety of Secukinumab for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of RCTs. *Mediators Inflamm.* 2020 Oct 26;2020: 1639016. doi: 10.1155/2020/1639016. PMID: 33192173; PMCID: PMC7641709.



VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir secukinumab 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 (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico/ condición de salud	Adultos con espondilitis anquilosante activa con contraindicación a la familia anti-TNF
Grupo etario	Pacientes adultos (mayores 18 años)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Un año
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento¹	<ul style="list-style-type: none"> - Espondilitis anquilosante: definida con los criterios modificados de Nueva York. - BASDAI de ≥ 4 - Dolor espinal de ≥ 40 mm - Contraindicación a la familia anti-TNF, según fichas técnicas aprobadas por la DIGEMID²
Presentar la siguiente información³ al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información cada 6 meses. <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación objetiva de la enfermedad (ASAS/BASDAI). - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM**) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia*** del centro asistencial, de corresponder
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de adherencia al tratamiento. - Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Falla terapéutica primaria o secundaria. - Otros, según ficha técnica aprobada por DIGEMID.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de reumatología.

¹ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

² DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú

RAM: reacción adversa a medicamentos; *Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01

Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud

³http://www.essalud.gob.pe/letsj/pdfs/farmacoytecnovigilancia/RS_002-IETSI-2019.pdf

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 7 de julio de 2023	Resultado
Estrategia	#1 ("Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms] OR Spondy*[Title/Abstract] OR "Bechterew"[Title/Abstract] OR "Marie Struempell"[Title/Abstract] OR "Spondylarthritis Ankylo*" [Title/Abstract] OR "Spondyloarthritis Ankylo*" [Title/Abstract] OR "Rheumatoid Spondylitis"[Title/Abstract]) AND ("secukinumab"[Supplementary Concept] OR "secukinumab"[Title/Abstract] OR "cosentyx"[Title/Abstract] OR "AIN457"[Title/Abstract] OR "AIN 457"[Title/Abstract])	358

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 7 de julio de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	833
	#2 (Spondy*): ti,ab,kw	5843
	#3 (Bechterew): ti,ab,kw	14
	#4 (Marie Struempell): ti,ab,kw	0
	#5 (Spondylarthritis Ankylo*): ti,ab,kw	543
	#6 (Spondyloarthritis Ankylo*): ti,ab,kw	0
	#7 (Rheumatoid Spondylitis): ti,ab,kw	469
	#8 {OR #1-#7}	5847
	#9 (secukinumab): ti,ab,kw	1090
	#10 (cosentyx): ti,ab,kw	60
	#11 (AIN457): ti,ab,kw	173
	#12 (AIN 457): ti,ab,kw	2
	#13 {OR #9-#12}	1138
	#14 #8 AND #13	274

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 7 de julio de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (secukinumab) OR (cosentyx) OR (ain457) OR (ain 457) AND (db:("LILACS"))	12

Tabla 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica en EMBASE

Base de datos	EMBASE Fecha de búsqueda: 7 de julio de 2023	Resultado
Estrategia	#1 ('spondylitis, ankylosing'/exp OR 'spondylitis, ankylosing'/syn OR spondyl* OR bechterew OR 'marie struempell' OR 'arthritis ankylopoietica') AND (secukinumab:ab,ti OR cosentyx:ab,ti OR ain457:ab,ti OR 'ain 457':ab,ti) AND (guideline*:ab,ti OR 'systematic review':ab,ti OR metaanalysis:ab,ti OR random:ab,ti OR 'meta analys*':ab,ti OR 'technology assessment':ab,ti)	95

Tabla 5: Valores de eficacia para los subgrupos tratados con secukinumab 150 mg - datos semana 16. MEASURE 2

	anti-TNF-naïve		anti-TNF-IR	
	Secukinumab 150mg (n=44)	Placebo (n=45)	Secukinumab 150mg (n=28)	Placebo (n=28)
ASAS20 % (IC 95%)	56.2 (52.3 a 60.9) (*)	31.1 (18.6 a 46.9)	50.0 (32.6 a 67.4) (*)	24.1 (11.3 a 43.9)
ASAS40 % (IC 95%)	43.2 (28.7 a 58.8) (*)	17.8 (8.5 a 32.6)	25.0 (11.4 a 45.2) (+)	0.0
ASAS remisión parcial % (IC 95%)	18.2 (8.7 a 33.2)	6.7 (1.7 a 19.3)	7.1 (8.0 a 41.0)	0.0
ASAS56 % (IC 95%)	50.0 (35.8 a 64.2) (*)	13.3 (5.5 a 27.5)	32.1 (23.8 a 68.0) (+)	0.0
BASDAI	-2.6±0.3 (+)	-1.2±0.3	-1.6±0.4	-0.6±0.4
ASQoL	-5.0±0.7 (+)	-1.9±0.7	-2.4±0.8	-0.5±0.8

Intervalos de confianza de los criterios ASAS estimados por el equipo de IETS.

(*) p<0.05; (+) p<0.01; (†) p<0.001.

Tabla 6: Valores de eficacia para los subgrupos tratados con secukinumab 150 mg - datos semana 16 MEASURE 4

	anti-TNF-naïve		anti-TNF-IR	
	Secukinumab 150mg (n=85)	Placebo (n=83)	Secukinumab 150mg (n=31)	Placebo (n=34)
ASAS20 % (IC 95%)	60.0 (48.6 a 70.3)	49.4 (38.3 a 60.5)	58.1 (39.3 a 74.9)	41.2 (25.1 a 59.2)
ASAS40 % (IC 95%)	40.0 (29.7 a 51.2)	30.1 (20.8 a 41.3)	35.5 (19.8 a 54.6)	23.5 (11.4 a 41.6)
ASAS56 % (IC 95%)	37.6 (27.6 a 48.9)	30.1 (20.8 a 41.3)	35.5 (19.8 a 54.6)	26.5 (13.5 a 44.7)
BASDAI	-2.54±0.23	-2.00±0.23	-2.08±0.42	-1.57±0.43
ASQoL	-4.49±0.5	-3.26±0.51	-2.72±0.80	-2.52±0.73

Intervalos de confianza de los criterios ASAS estimados por el equipo de IETS.



Tabla 7: Valores de eficacia para los subgrupos tratados con secukinumab 150 mg - datos entre la semana 52 y la semana 260

	anti-TNF-naïve				anti-TNF-IR					
	Sem 52	Sem 104	Sem 156	Sem 208	Sem 260	Sem 52	Sem 104	Sem 156	Sem 208	Sem 260
ASAS20										
% (IC 95%) [a]	82.0 (65.8 a 91.2)	77.0 (60.3 a 88.3)	72.0 (54.9 a 84.5)	74.0 (57.8 a 86.4)	75.0 (55.6 a 95.6)	59.0 (36.7 a 78.6)	85.0 (61.1 a 98.0)	59.0 (34.0 a 78.9)	56.0 (31.4 a 77.6)	53.0 (28.5 a 76.1)
ASAS40										
% (IC 95%) [a]	64.0 (47.2 a 78.3)	56.0 (39.8 a 71.8)	62.0 (44.7 a 76.2)	59.0 (42.2 a 74.0)	59.0 (42.2 a 74.6)	45.0 (25.1 a 67.3)	50.0 (27.9 a 72.2)	47.0 (25.2 a 70.5)	50.0 (26.8 a 73.2)	29.0 (11.4 a 56.0)
ASAS remisión parcial										
% (IC 95%) [a]	31.0 (17.6 a 47.7)	26.0 (13.6 a 42.4)	33.0 (19.6 a 50.3)	35.0 (19.8 a 50.3)	27.0 (14.4 a 44.4)	18.0 (6.0 a 41.0)	29.0 (6.6 a 44.3)	28.0 (10.1 a 51.4)	28.0 (10.7 a 53.6)	24.0 (7.8 a 50.2)
ASAS56										
% (IC 95%) [c,d]	61.0 (49.2 a 71.7)	61.3 (49.3 a 72.1)	50.7 (39.0 a 62.3)	-	-	45.0 (23.8 a 68.0)	44.4 (22.4 a 68.7)	47.1 (23.9 a 71.5)	-	-
BASDAI [b]										
% (IC 95%) [c,d]	-3.3a2.3	-3.4a2.5	-	-	-	-3.0a2.1	-	-	-	-
BASDAI50 [a]										
% (IC 95%) [c,d]	56.0 (39.8 a 71.8)	56.0 (39.8 a 71.8)	56.0 (39.8 a 71.8)	62.0 (44.7 a 76.2)	51.0 (34.7 a 67.8)	36.0 (18.0 a 59.2)	60.0 (36.4 a 80.0)	47.0 (25.2 a 70.5)	50.0 (26.8 a 73.5)	35.0 (15.3 a 61.4)
BASDAI56 [c,d]										
% (IC 95%) [c,d]	50.6 (39.0 a 62.3)	65.3 (53.4 a 75.7)	57.3 (45.4 a 68.6)	-	-	40.0 (20.0 a 63.6)	44.4 (22.4 a 68.7)	47.1 (23.9 a 71.5)	-	-

(a) Marzo-Ortega et al., 2020. (b) Marzo-Ortega et al., 2017. (c) Pavelka et al., 2020 (d) intervalos de confianza calculados por el equipo de IETS



