



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 028-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ETANERCEPT EN PACIENTES ADULTOS CON ESPONDILOARTRITIS AXIAL NO RADIOGRÁFICA CON RESPUESTA INADECUADA A LA PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2024

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

Diciembre, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR CLÍNICO

- Dra. Rocío Gamboa Cárdenas, médica reumatóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico 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 etanercept en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica con respuesta inadecuada a la primera línea de tratamiento. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

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° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de etanercept en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) con respuesta inadecuada a la primera línea de tratamiento

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), la Dra. Rocío Gamboa Cárdenas, médica especialista en reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso de uso del producto farmacéutico secukinumab. A partir de dicha solicitud, se vio la necesidad de evaluar el producto farmacéutico etanercept, medicamento no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para la condición de interés de la presente evaluación.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con la médica solicitante, Dra. Rocío Gamboa Cárdenas, y con el Dr. Javier González Lippe, médico reumatólogo de la Red Asistencial Piura; así como con el equipo técnico del IETSI. Con lo cual, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica con respuesta inadecuada* al tratamiento de primera línea**
I	Etanercept
C	Mejor terapia de soporte ***
O	BASDAI ASDAS Progresión radiográfica axial Calidad de vida Eventos adversos Persistencia del uso de fármaco ‡

*pacientes con respuesta inadecuada a dos AINE por lo menos 4 semanas

** paciente puede haber recibido FARME convencional

*** medidas no farmacológicas y farmacológicas para control del dolor (pacientes pueden recibir AINE para controlar ciertos síntomas no de manera continua)

‡ duración de tiempo durante la cual los pacientes continúan tomando un medicamento prescrito sin interrupción

II. ASPECTOS GENERALES

La espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) es una forma de espondiloartritis axial (EspAax), estas son un grupo de enfermedades inflamatorias que afectan principalmente las articulaciones del esqueleto axial, como las articulaciones sacroilíacas. Específicamente la EspAax-nr, tal como su nombre lo sugiere, se caracteriza por no presentar cambios radiográficos visibles. No obstante, esta puede ser diagnosticada mediante evidencia de inflamación activa en estas articulaciones a través de pruebas de imágenes más especializadas como la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés). Los pacientes con EspAax, frecuentemente presentan manifestaciones periféricas como sinovitis, entesitis y dactilitis, además de condiciones no articulares como uveítis, psoriasis y enfermedades inflamatorias intestinales. Es común que estos pacientes porten el antígeno HLA-B27 y presenten una respuesta inflamatoria aguda elevada, la cual puede evaluarse también mediante otros biomarcadores de inflamación como la proteína C reactiva (Robinson, Sengupta, y Siebert 2019; Sieper y Poddubnyy 2017).

Por otro lado, cuando se presentan cambios radiográficos visibles la EspAax suele denominarse espondiloartritis axial radiográfica (EspAax-r) o más ampliamente conocida, sobre todo en su forma radiográfica más avanzada, como espondilitis anquilosante (EA). Por esta razón, aunque todas estas clasificaciones, previamente mencionadas, se siguen utilizando dentro de la espondiloartritis axial (EspAax), muchos expertos consideran que esta condición representa un continuo de características clínicas en lugar de entidades separadas. Por lo tanto, en la actualidad los tratamientos generalmente se aplican a todo el espectro de EspAax, independientemente de la presencia de evidencia radiográfica (Deodhar et al. 2016; Baraliakos y Braun 2015).

El manejo de la EspAax se centra en optimizar la calidad de vida de los pacientes mediante el alivio de síntomas como el dolor, la rigidez y la fatiga, al mismo tiempo que se busca mantener la máxima capacidad funcional. Es fundamental prevenir la restricción de los rangos de movimiento y evitar la aparición de contracturas en flexión, particularmente la cifosis dorsal. Además, se pretende minimizar las manifestaciones extraespinales y extraarticulares, como la uveítis y la insuficiencia valvular aórtica, y abordar de manera eficaz el manejo de las comorbilidades asociadas (Sieper y Poddubnyy 2017).

El tratamiento inicial farmacológico de la EspAax suele incluir el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que ayudan a aliviar síntomas como el dolor y la rigidez. Se recomienda utilizar cada AINE a su dosis antiinflamatoria máxima durante al menos dos a cuatro semanas para evaluar su efectividad antes de cambiar a otro. Aunque los AINE pueden ser suficientes para controlar los síntomas en algunos pacientes, su uso a largo plazo debe monitorear riesgos gastrointestinales, renales y cardiovasculares. La terapia

continúa con AINE podría reducir la progresión radiográfica de la enfermedad, aunque los estudios han mostrado resultados mixtos (Van Tubergen 2024).

Por otro lado, los pacientes con EspAax activa que no responden a dos AINE diferentes recibidos en dosis adecuadas durante al menos dos a cuatro semanas, se recomienda utilizar un inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (denominados en este documento como anti-TNF) en lugar de continuar solo con AINE o de usar Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad sintéticos convencionales (FARMESsc) como sulfasalazina o metrotexato. Los anti-TNF, como el etanercept, entre otros, son FARMES del tipo biológico. La elección específica del anti-TNF dependerá de las preferencias del paciente y la experiencia del médico. Adicionalmente a los anti-TNF, otros FARMES biológicos efectivos incluyen a los anticuerpos anti-interleucina 17 (anti-IL17), como secukinumab, entre otros, o FARMES sintéticos dirigidos, como los inhibidores de la quinasa Janus (anti-JAK)(Van Tubergen 2024).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con EspAax-nr con respuesta inadecuada a la primera línea de tratamiento (dos AINE por lo menos 4 semanas de uso) no disponen de una alternativa terapéutica. Actualmente, etanercept está incluido en el petitorio institucional solo para pacientes con diagnóstico de EA. En ese sentido, surge la necesidad de evaluar el uso de una alternativa de tratamiento para los pacientes con EspAax-nr con repuesta inadecuada al tratamiento de primera línea disponible en EsSalud. Por lo tanto, se propuso evaluar el uso del anti-TNF etanercept, un fármaco con el que la institución tiene amplia experiencia y que, como se mencionó anteriormente, está incluido en el petitorio institucional para el tratamiento de EA.

En el Perú, etanercept cuenta con registro sanitario aprobados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización. Su etiqueta de uso incluye a pacientes adultos con EspAax-nr grave con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o MRI, que han tenido una respuesta inadecuada a los AINE. La dosis recomendada para pacientes es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana, igual que la dosis recomendada para pacientes con EA. Los detalles de los registros vigentes identificados en DIGEMID se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de etanercept en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre Comercial	Registro Sanitario	Titular del registro	Forma Farmacéutica
ENBREL 25 mg/0.5mL	BE01123	PFIZER S.A	Solución inyectable
ENBREL 50mg/mL	BE01125	PFIZER S.A	Solución inyectable
ERELZI 25mg/0.5mL	BE01234	H REPS S.A.C.	Solución inyectable

ERELZI 50 mg/mL	BE01235	H REPS S.A.C..	Solución inyectable
NEPEXTO® 25 mg/0.5mL	BE01268	PHARMARIS PERU S.A.C.	Solución inyectable
NEPEXTO® 50 mg/1.0ml	BE01269	PHARMARIS PERU S.A.C.	Solución inyectable

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 30 de agosto del 2024.

Tabla 3. Precios de etanercept según presentación obtenidos a través del sistema SAP de EsSalud (consulta realizada el 27 de agosto de 2024)

Presentación	Proveedor	Rango de precios	Costo anual por paciente*
Etanercept 25 mg	Química Suiza S.A	690.00 a 732.22	71,760.00 a 76,150.88
Etanercept 50 mg	Química Suiza S.A	395.30	20,555.60

*Considerando 52 semanas en un año y la dosis de etiqueta de etanercept 25mg dos veces por semana o etanercept 50mg una vez por semana.

Por todo lo expuesto, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de etanercept en pacientes con EspAax-nr con respuesta inadecuada a la primera línea de tratamiento.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de etanercept en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica que han tenido una respuesta inadecuada a la primera línea de tratamiento. La búsqueda se realizó en bases de datos bibliográficas como PubMed, Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se efectuó una búsqueda manual en sitios web de organizaciones relevantes que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y desarrollan guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la International Database of GRADE Guidelines (BIGG), la Base Regional de Informes de Evaluaciones de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETSI), y el Ministerio de Salud del Perú (MINSa), entre otros. Finalmente, se consultó el sitio web de registros de ensayos clínicos, www.clinicaltrials.gov, para identificar ensayos clínicos en curso o no publicados.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) de fase III, que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. En el caso de las GPC, se dio prioridad a aquellas que emplearan sistemas de gradación

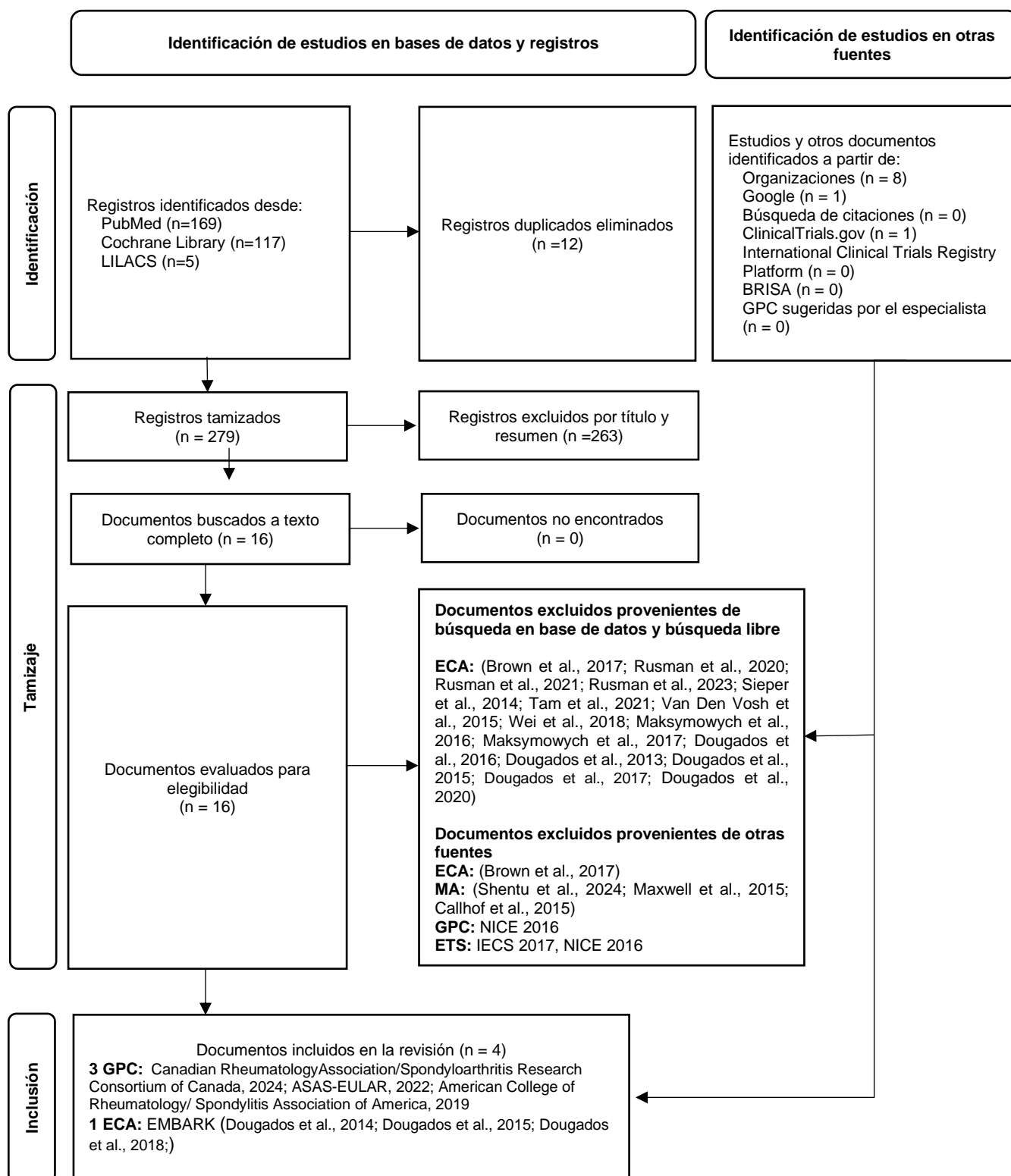
para evaluar el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones. Sin embargo, también se evaluaron las GPC consideradas de referencia por el servicio de reumatología.

La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, tras obtener los resultados de las búsquedas en las bases de datos, dos evaluadores revisaron y seleccionaron de manera independiente los registros por título y resumen, utilizando el aplicativo web Rayyan. En caso de conflicto en esta fase, se revisó conjuntamente y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para decidir la inclusión del estudio. En la segunda fase, el evaluador encargado realizó una revisión a texto completo de los registros seleccionados en la primera fase y efectuó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en este dictamen se ilustra en la Figura 1 de la sección de resultado.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las guías de práctica clínica (GPC), se utilizaron los dominios 3 y 6 del instrumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II* (AGREE-II). Las revisiones sistemáticas (RS) se evaluaron con la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2), y los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se analizaron utilizando la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB2) de Cochrane. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia, teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas identificadas y su aplicabilidad en el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujoograma 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; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71

Se identificaron tres GPC relacionadas con el manejo de la EspAax, publicadas en los últimos 5 años: la GPC de la Asociación de Reumatología de Canadá (CRA, por sus siglas en inglés) y colaboradores de 2024 (Rohekar et al., 2024), la GPC de ASAS-EULAR actualizada al 2022 (Ramiro et al., 2023) y la GPC del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) y colaboradores de 2019 (Ward et al., 2019). Asimismo, se identificó el ensayo clínico EMBARK NCT01258738, que proporciona evidencia directa en relación con la pregunta PICO del presente dictamen. Los resultados de interés del estudio EMBARK para la presente evaluación se incluyen en tres publicaciones: Dougados et al., 2014 (Dougados et al., 2014); Dougados et al., 2015 (Dougados et al., 2015); Dougados et al., 2018 (Dougados et al., 2018).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de CRA, 2024 y de ARC, 2019 coinciden en recomendar fuertemente¹ el uso de anti-TNF en pacientes con EspAax activa a pesar del uso de AINE. La GPC de ASAS-EULAR, 2022, también coincide en recomendar el uso de anti-TNF como una alternativa en el tratamiento de pacientes con actividad de la enfermedad persistentemente alta a pesar del tratamiento convencional, definiendo al tratamiento convencional como el uso de tratamiento no farmacológico más el uso de al menos dos AINE a su máxima dosis por un periodo total de cuatro semanas. La recomendación de esta GPC es 1a/A². La GPC CRA y ARC coinciden en que, aunque la evidencia actual es limitada y de bajo nivel, no sugiere la superioridad de ningún anti-TNF sobre otro. Por lo tanto, no se recomienda ningún anti-TNF específico como opción preferida. Finalmente, en relación con el uso de otros FARMES biológicos, la GPC de CRA hace una recomendación condicional en contra respecto al uso de anti-IL17 sobre anti-TNF y viceversa. Por el contrario, la GPC de ARC sugiere de manera condicional el uso de anti-TNF sobre el tratamiento con anti-IL17 (nivel de evidencia bajo).

Las tres GPC en torno a la recomendación de uso de anti-TNF evalúan a toda la clase de medicamentos que inhiben el factor de necrosis tumoral alfa, ya que actualmente se considera que no hay evidencia que sugiera que un anti-TNF sea preferido por encima del otro en términos de eficacia, a pesar de que pueda haber preferencias según otros criterios como condiciones asociadas. Dicho esto, dentro del cuerpo de evidencia utilizada para valorar la eficacia del uso de anti-TNF se incluyen los resultados del

¹ La GPC de CRA considera una recomendación fuerte cuando todas o casi todas las personas con EspAax elegirían esa intervención y por lo menos el 80% del panel estuvo de acuerdo. La GPC de ARC considera una recomendación fuerte cuando la intervención debería ser la preferida en casi todos los pacientes, generalmente requiere evidencia de alta calidad, alta confianza en que investigaciones futuras no alterarán la conclusión, y una evaluación de que los efectos deseables de la intervención superan los indeseables. No debe entenderse que implica que la intervención tiene grandes beneficios clínicos. Además, la GPC de ARC menciona un alto nivel de evidencia para esta recomendación.

² Nivel de recomendación: nivel 1a, revisión sistemática con homogeneidad de ensayos clínicos aleatorizados; grado de recomendación: grado A, estudios de nivel 1 consistentes.

ensayo EMBARK, el cual es evidencia específica en torno a la eficacia y seguridad de etanercept y, por lo tanto, evidencia central en la presente evaluación.

Es de notar que si bien las tres GPC abordan el tratamiento de la EspAax. Dos de ellas la GPC de CRA y ASAS-EULAR no hacen una diferenciación entre la EspAax-r (o EA) y la EspAax-nr, considerando que ambas forman parte del mismo espectro de enfermedad. Estas guías mencionan que la literatura sugiere que el tratamiento funciona para ambos grupos de pacientes, basándose en similitudes en la presentación clínica, la carga de la enfermedad y el uso y respuesta al tratamiento. Por otro lado, la GPC del ARC sí distingue entre EspAax-r (o EA) y EspAax-nr, aunque reconoce que la mayoría de las recomendaciones para ambos grupos son similares, excepto en lo referente al uso de anti-IL-17, que fue fuertemente recomendado para EspAax-r, mientras que para EspAax-nr su uso fue condicional debido a la falta de estudios en esta población. Cabe destacar que, a diferencia de las guías del CRA y ASAS-EULAR, la GPC del ARC es de mayor antigüedad y con relación a su recomendación condicional de uso de un anti-TNF sobre el tratamiento con anti-IL17, se observa que no existe evidencia directa que aborde dicha comparación y se basan en dos metaanálisis que hacen la comparación indirecta en pacientes con EA.

Con respecto al rigor de desarrollo de las GPC identificadas, la guía de CRA y ARC utilizan la metodología GRADE, específicamente la guía de CRA utiliza la aproximación de la metodología GRADE (*GRADE-ADOLPMENT*), donde gran mayoría de sus recomendaciones provienen de adopciones y adaptaciones de la guía ARC. Por su parte, la guía de ASAS-EULAR sigue su propio documento de Procedimientos Operativos Estándar (SOP, por sus siglas en inglés), el cual a su vez se guía por el sistema GRADE. Específicamente con respecto a los puntos de rigor metodológico del dominio 3 del AGREE-II, ninguna define claramente los criterios explícitos para seleccionar la evidencia, ni abordan de manera detallada las fortalezas y limitaciones del cuerpo de evidencia utilizado para formular las recomendaciones. Con relación al dominio 6 de independencia editorial del AGREE II, las tres GPC identificadas presentan potenciales conflictos de interés en algunos de sus miembros elaboradores. En este orden CRA, ARC y ASAS-EULAR: 12/19, 12/24 y 19/33 miembros declararon haber recibido honorarios, becas de investigación o participación en juntas asesoras de empresas farmacéuticas, como AbbVie, Amgen, Pfizer, UCB, Janssen, y Novartis, las cuales desarrollan anti-TNF o productos biológicos utilizados en la espondiloartritis.

El ECA EMBARK es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con etanercept en pacientes con EspAax-nr activa que no han respondido adecuadamente a los AINE. Se incluyeron pacientes adultos de 18 a 49 años de edad que presentaran EspAax, definida según ASAS³, con una duración de síntomas mayor a tres meses, pero menor a cinco años, y con enfermedad activa según un puntaje de BASDAI⁴ mayor o igual

³ Sociedad Internacional de Evaluación de Espondiloartritis: ASAS, por sus siglas en inglés.

⁴ Índice de Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante de Bath: BASDAI, por sus siglas en inglés

cuatro. Además, todos los participantes tenían dolor lumbar crónico con respuesta inadecuada a dos o más AINE tomados por un período combinado de más de cuatro semanas, y debían haber estado recibiendo AINE a una dosis estable y óptimamente tolerada durante al menos 14 días antes del inicio del estudio.

Se excluyeron pacientes con sacroilitis radiográfica de grado 3-4 unilateral o grado ≥ 2 bilateral, según los criterios de Nueva York de 1984 para EspAax-r. También se consideraron no elegibles aquellos con tratamiento previo con agentes biológicos, excepto si era para enfermedad inflamatoria intestinal y había finalizado al menos 6 meses antes del inicio del estudio. Otros criterios de exclusión fueron la presencia de uveítis activa o reciente, brotes de enfermedad inflamatoria intestinal en los últimos 6 meses, y el uso de FARME, a excepción de los sintéticos convencionales, en las 4 semanas previas. Además, se excluyeron pacientes que hubieran recibido más de 10 mg diarios de prednisona o equivalente, o aquellos que hubieran sido tratados con corticosteroides (por cualquier vía de administración) en las 4 semanas previas al estudio.

El estudio se realizó en 14 países incluyendo Europa, Asia y Sudamérica. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 50 mg de etanercept o placebo por semana, durante 12 semanas. Aquellos que completaron el periodo doble ciego pudieron recibir etanercept durante 92 semanas adicionales, momento en el que se rompió el doble ciego y el tratamiento pasó a ser abierto. En ambos grupos, los pacientes usaron AINE de base para el periodo doble ciego y el abierto. Sin embargo, aquellos que no pudieron continuar con AINE de manera estable en el periodo doble ciego fueron retirados del estudio, mientras que, en el periodo abierto, si bien se trató de mantener el AINE de base, su uso no fue un requisito para continuar recibiendo etanercept.

El desenlace primario de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron el criterio de ASAS de una mejora del 40 % (denominado ASAS40) en la semana 12 del estudio. El ASAS40 se definió según los lineamientos de la *European Medicines Agency* (EMA) del 2005, como una mejora del 40 % o más, y una mejora absoluta de dos o más unidades en la escala visual analógica (EVA) en tres o más de los siguientes cuatro dominios: 1) evaluación global del paciente sobre la actividad de la enfermedad, 2) evaluación del dolor según promedio del dolor total y nocturno, 3) función según BASFI⁵, e 4) inflamación según promedio de los dos puntajes relacionados con la rigidez matutina en BASDAI. También se midió ASAS20 y ASAS40 siguiendo lineamientos más recientes según los establecidos por EMA de 2009. Éste se diferencia del EMA 2005 en su definición del dominio de evaluación del dolor, el cual pasó a tener una definición más integral que calculaba la puntuación total de dolor.

Los desenlaces secundarios incluyeron la proporción de pacientes que lograron enfermedad inactiva (ASDAS⁶ ≤ 1.3), respuesta ASAS20 y una mejora del 50 % según

⁵ Índice Funcional de Espondilitis Anquilosante de Bath: BASFI, por sus siglas en inglés.

⁶ Índice de Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante: ASDAS, por sus siglas en inglés.

los criterios BASDAI (BASDAI 50). Otras medidas secundarias incluyeron ASDAS basado en la proteína C reactiva (ASDAS-CRP), BASDAI, evaluación global del paciente, dolor lumbar total, duración de la rigidez matutina, BASFI, BASMI⁷, MASES⁸, y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as). También se evaluó el cambio en la inflamación de la columna vertebral mediante el índice SPARCC⁹ en MRI. Así, como otros desenlaces exploratorios que no toman en cuenta para fines de esta evaluación.

Se calculó un tamaño de muestra de 100 pacientes por grupo de tratamiento para alcanzar un poder estadístico de al menos 90 %, con un alfa de 0.05 a dos colas, asumiendo una diferencia del 25 % en la respuesta ASAS20 entre los grupos. Sin embargo, el desenlace primario se modificó a ASAS40, según los autores, antes de la inclusión del primer paciente y con el objetivo de aumentar la robustez del estudio. Aunque el cambio implica un desenlace más estricto y pueda resultar en una diferencia estadísticamente significativa, no es metodológicamente correcto realizar este tipo de modificación después de haber calculado el tamaño de muestra. Al tratarse de un cambio en el desenlace principal del estudio, es fundamental justificarlo de manera muy contundente, ya que alteraciones de esta magnitud en el protocolo pueden introducir sesgos y comprometer la validez del estudio innecesariamente.

Por otro lado, es de notar que los resultados de eficacia no se reportan en toda la población por intención a tratar (ITT), sino en una población por intención a tratar modificada (mITT), la cual incluye solo a aquellos pacientes aleatorizados que además de cumplir con la clasificación de ASAS para EspAax, hubiesen recibido al menos una dosis de etanercept y tuvieron al menos una evaluación durante el tratamiento.

El desenlace principal y los desenlaces secundarios de variables dicotómicas fueron analizados mediante la prueba chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel. Los datos faltantes se imputaron utilizando el método LOCF10. Los desenlaces de variables continuas se analizaron utilizando un modelo de covarianza (también conocido como ANCOVA). Este incluyó covariables como el tipo de tratamiento, la presencia de sacroilitis en MRI, la región geográfica, y los valores basales de la población mITT. Se utilizó el alfa de 0.05, sin corrección por comparaciones múltiples. Los análisis estadísticos solo se realizaron en la fase de doble ciego (semana 12). Los análisis por subgrupos ni las interacciones se tomaron en consideración para la presente evaluación.

Se aleatorizaron 225 participantes, de los cuales diez fueron excluidos posteriormente, según refieren los autores, por no cumplir con el criterio de ASAS, a pesar de que este fue el principal criterio de inclusión. Además, seis (tres por eventos adversos y tres por

⁷ Índice de Metrología de la Espondilitis Anquilosante de Bath: BASMI, por sus siglas en inglés

⁸ Puntaje de Entesitis de Espondilitis Anquilosante de Maastricht: MASES, por sus siglas en inglés

⁹ Spondylarthritis Research Consortium of Canada: SPARCC, por sus siglas en inglés

¹⁰ Last Observation Carried Forward. Método de imputación de datos faltantes, consiste en usar el último valor observado para completar el dato faltante.

otros motivos¹¹) en el grupo de etanercept y tres (uno por evento adverso y dos por otros motivos) pacientes en el grupo de placebo no completaron el periodo de 12 semanas doble ciego del estudio. Esto afecta el proceso de aleatorización ya que genera un desbalance de las variables aleatorizadas medidas y no medidas. Los resultados de interés del estudio EMBARK para la presente evaluación se incluyen en tres publicaciones: Dougados et al., 2014 (Dougados et al., 2014); Dougados et al., 2015 (Dougados et al., 2015); Dougados et al., 2018 (Dougados et al., 2018).

Con respecto a lo publicado por Dougados et al., 2014, en este artículo se presentan los resultados de eficacia y seguridad hasta la semana 12 (de la semana 0 a 12 correspondió al periodo doble ciego) y a la semana 24 (de la semana 13 a 24 correspondió al periodo abierto).

A la semana 12, la respuesta ASAS40 (según la definición del EMA en el 2005) se alcanzó en el 32 % (34/105) de pacientes que en el grupo de etanercept y en el 16 % (17/108) de pacientes del grupo placebo ($p=0.006$). Tomando en cuenta la definición de ASAS40 del EMA 2009¹², se observaron resultados similares 33.3 % (35/105) y 14.8 % (16/108), respectivamente, con un valor $p<0.01$. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas para enfermedad inactiva según ASDAS¹³ (etanercept: 40 %; 42/105 y placebo: 17.4 %; 19/109; $p<0.001$); ASAS20 (etanercept: 52.4 %; 55/105 y placebo: 36.1 %; 39/108; $p<0.05$); y BASDAI50 (etanercept: 43.8 %; 46/105 y placebo: 23.9 %; 26/109; $p<0.01$). Finalmente, también se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación a la EVA de BASDAI ($p=0.019$), el PCR-as ($p=0.004$), ASDAS-PCR ($p<0.001$), en la EVA de la evaluación global del paciente sobre la actividad de la enfermedad ($p=0.010$), EVA de dolor de espalda total ($p=0.006$), EAV del nivel de rigidez ($p=0.013$), EVA del BASFI ($p=0.016$), rango de articulaciones inflamadas ($p=0.009$), MASES ($p=0.017$), puntaje SPARCC MRI de las articulaciones sacroilíacas ($p<0.001$), puntaje SPARCC MRI de la columna ($p=0.041$).

Luego de la semana 12, el estudio paso a ser de etiqueta abierta, permitiendo que las personas que estaba recibiendo placebo pasaran a recibir etanercept. Por lo tanto, para esta etapa del estudio, los autores no presentan un análisis comparativo, solo estadísticos descriptivos de ambos grupos, el grupo iniciado con placebo y seguido con etanercept (PLA/ETA) y el grupo que inicio con etanercept y continuo con su uso (ETA/ETA). A este periodo ingresaron 205 participantes en total PLA/ETA ($n=105$) y ETA/ETA ($n=100$).

A la semana 24, ambos grupos mantuvieron o incrementaron las diferencias obtenidas, de la semana 12 con respecto al basal, este incremento fue más notorio para el grupo placebo que paso a recibir etanercept. No se presentan las diferencias obtenidas para

¹¹ Alguno de los siguientes motivos para ambos grupos: incumplimiento de los criterios de inclusión, respuesta clínica insuficiente, pérdida durante el seguimiento, desentimiento del paciente, o violación del protocolo.

¹² Dolor total de espalda

¹³ Considerado como remisión clínica

el puntaje SPARCC MRI de las articulaciones sacroilíacas ni para el puntaje SPARCC MRI de la columna.

Con respecto a la seguridad, hasta la semana 12 se evaluó la seguridad en 111 pacientes del grupo etanercept y 113 pacientes del grupo placebo. El 56.8 % de los pacientes en el grupo de etanercept y el 45.1 % de los pacientes en el grupo placebo presentaron algún evento adverso, el 9.9 % y 8.8 %, respectivamente, presentaron alguna infección y 1 paciente en el grupo placebo presentó una infección seria. El 1.8 % de los pacientes en ambos grupos presentaron eventos adversos serios. Además, 2.7 % y 0.9 %, respectivamente, presentaron eventos que llevaron a la discontinuación del tratamiento

Adicionalmente, en la semana 24, donde aquellos pacientes del grupo placebo pasaron a recibir etanercept, se evaluó la seguridad en 102 pacientes del grupo original de etanercept (grupo 1) y 106 pacientes del grupo placebo que paso a recibir etanercept (grupo 2). El 34.3 % de los pacientes en el grupo 1 y el 50 % de los pacientes en el grupo 2 presentaron algún evento adverso. Solo un paciente en el grupo 2 presentó un evento adverso serio y solo 1 paciente en este mismo grupo presentó un evento que llevo a discontinuación. Finalmente, 11.8 % y 12.3 % pacientes, respectivamente, presentaron alguna infección y ningún paciente presente una infección seria.

Con respecto a lo publicado por Dougados et al., 2015, en este artículo se presentan los resultados de los desenlaces de salud, con respecto a la percepción de los pacientes en relación con la actividad de su enfermedad, el efecto de la enfermedad en su productividad y su calidad de vida a la semana 12 (doble ciego) y la semana 24 (abierto). Los desenlaces se dividieron en cuatro grandes categorías 1) bienestar general/ fatiga/dolor, 2) utilidad/calidad de vida relacionado con la salud (HRQOL, por sus siglas en inglés), 3) productividad laboral y 4) sueño/ansiedad/depresión. Cada una, a su vez, estuvo compuesta de otros criterios. Estos desenlaces, al igual que los desenlaces de síntomas reportados en Dougados et al., 2014, también se evaluaron a las 12 semanas en la población mITT, con un análisis entre grupos de medias ajustadas haciendo uso de ANCOVA, utilizando las mismas covariables de tratamiento, la presencia de sacroilitis en MRI y región geográfica. Los desenlaces categóricos se analizaron haciendo uso de la prueba de chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por la presencia de sacroilitis en MRI y región geográfica.

Es de notar que a diferencia del artículo de Dougados et al., 2014, en este artículo se menciona que 225 pacientes fueron aleatorizados, pero solo 224 recibieron tratamiento y luego 9 no cumplieron con el criterio de ASAS. No queda claro porque la información descrita acá difiere a la presentada en el artículo previo. Aunque el resultado final, al igual que lo reportado en la publicación previa, fue de un total de 106 pacientes para el grupo de etanercept y 109 para el de placebo. Al igual que lo reportado en Dougados et al., 2014, nueve pacientes discontinuaron el estudio, con lo cual un total de 206 completo el periodo de 12 semanas (100 para el grupo de etanercept y 106 para el grupo de

placebo) y de esos 206, 205 ingresaron al periodo abierto (no se menciona motivo del único paciente que no ingresó al periodo abierto). Con lo cual para la semana 24 se contó con un total de 205 pacientes. Para los resultados presentados a la semana 24 no se realizó ANCOVA, solo una prueba de T de student entre grupos con respecto a su basal, no se presentan valores p, solo se indica que categorías obtuvieron un valor de $p \leq 0.05$. Reportar los resultados de esta forma, no permite diferenciar reamente que diferencias fueron estadísticamente significativas.

Resultados a la semana 12, se calcularon las diferencias entre los valores basales y los valores a la semana 12 entre cada grupo de tratamiento, y luego las diferencias en cada criterio se compararon entre los grupos. En relación a la categoría 1) bienestar general/fatiga/dolor, la cual consideró cinco criterios a) BAS-G¹⁴ total, b) BAS-G desde la última semana, c) EVA de dolor de espalda nocturno, d) EVA de dolor promedio de espalda y e) MFI¹⁵, se reportó una mayor diferencia dentro del grupo de etanercept para todos los criterios de la categoría 1. Luego las diferencias para los cinco criterios se compararon entre los grupos, observándose significancia estadística en los primero cuatro criterios (a: $p=0.027$, b: $p=0.013$, c: $p=0.003$ y d: $p=0.002$), no se observó diferencias en ninguno de los componentes del criterio e. Con relación a la categoría 2) utilidad y HRQOL, esta consideró cuatro criterios: a) EVA de EQ-5D¹⁶, b) puntaje de utilidad EQ-5D, c) SF-36¹⁷ y d) ASQOL¹⁸, solo se encontró diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de etanercept en el criterio a: $p=0.036$ y en el componente físico del criterio c: $p=0.013$. Para la categoría 3) de productividad laboral, se evaluaron dos criterios: a) WPAI-AS¹⁹ y b) AS WIS²⁰. Solo se evidencia diferencia estadísticamente significativa a favor de etanercept en un componente del criterio a, impedimento de actividad: $p=0.04$. Finalmente, en relación a la categoría 4) de sueño/ansiedad/depresión, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de sus cuatro criterios.

Existen dos publicaciones de Dougados et al. (2017 y 2020) del ensayo EMBARK con un seguimiento de hasta dos años (104 semanas), que amplían los resultados reportados previamente en 2014 y 2015. Sin embargo, a diferencia de los estudios iniciales, el seguimiento a dos años no incluye un grupo control, ya que entre las semanas 12 y 24 el doble ciego se abrió, permitiendo que los participantes del grupo placebo comenzaran a recibir etanercept. De los 205 participantes que ingresaron al periodo de etiqueta abierta, 169 completaron las 104 semanas de seguimiento. Por lo

¹⁴ Bath Ankylosing Spondylitis Global Score, herramienta utilizada para evaluar el impacto global de la EA en la calidad de vida del paciente

¹⁵ Inventario Multidimensional de Fatiga: MFI, por sus siglas en inglés, se compone de la fatiga general y física, la reducción de la actividad y de la motivación y la fatiga mental.

¹⁶ Calidad de vida relacionada con la salud con cinco dimensiones que incluyen movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor o malestar y ansiedad o depresión: EQ-5D, por sus siglas en inglés

¹⁷ Formato corto de cuestionario de la salud que incluye 36 preguntas que evalúan 8 dimensiones de función física, limitaciones por problemas físicos, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, limitaciones por problemas emocionales, salud mental.

¹⁸ "Ankylosing Spondylitis Quality of Life", es un cuestionario específicamente diseñado para medir el impacto de la EA que consta de 18 ítems.

¹⁹ Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Ankylosing Spondylitis

²⁰ Ankylosing Spondylitis Work Instability Scale

tanto, los resultados de estas publicaciones reflejan exclusivamente los datos desde la línea basal hasta la semana 104 en los pacientes que continuaron con etanercept. En relación a estos resultados si bien no se detallan en el presente documento por ser solo descriptivos y no comparativos, cabe mencionar, que la diferencia observada a la semana 12 en relación a los desenlaces de eficacia, mejoran a la semana 104 para el grupo de inicial de etanercept y placebo, siendo esta mejora más notoria en el grupo de placebo que pasa a etanercept. Por otro lado, aunque hubiera sido informativo contar con los resultados de seguridad a los dos años, a pesar de no ser comparativos, Dougados et al., 2020 no incluye resultados de seguridad y Dougados et al., 2017 solo incluye resultados de seguridad que incluye a la población inicial, no la población hasta la semana 104 (n=169) y tampoco queda claro el tiempo de seguimiento de los eventos adversos reportados. Se menciona de manera general que no se identificaron nuevos signos de seguridad que no hayan sido identificados previamente en otros ensayos con etanercept.

Por otro lado, existe una publicación en torno a uno de los desenlaces de interés de la presente evaluación: progresión radiográfica (Dougados et al., 2018). La cual presenta los resultados obtenidos luego de dos años (104 semanas) de seguimiento. A diferencia de Dougados et al., 2017 y 2020, los resultados de dicha publicación sí se incluyen en la presente evaluación ya que éstos fueron comparados con una cohorte de pacientes que no recibieron medicamentos biológicos. Es de notar que los resultados de esta publicación son equivalentes a los de un estudio observacional y no a los de un ECA.

Con respecto a lo publicado por Dougados et al., 2018, en esta publicación se presentan los resultados de los pacientes del ensayo EMBARK que contaban con radiografías pélvicas disponibles en la línea de base y después de 2 años, así como a los pacientes de la cohorte DESIR que cumplían con los criterios de ASAS para EspAax, que no recibieron terapia biológica durante los dos primeros años de seguimiento y tenían radiografías pélvicas al inicio y a los 2 años.

La sacroilitis radiográfica se calificó utilizando la escala de 0 a 4 para la articulación sacroilíaca (ASI) izquierda y derecha, según el sistema de clasificación de New York modificado (mNY). Las radiografías de la articulación sacroilíaca de las cohortes DESIR y el estudio EMBARK fueron anonimizadas para que quienes evaluaran las radiografías no tuvieran conocimiento de la cronología de las imágenes ni de si venían de los participantes de DESIR o de EMBARK. Tres evaluadores capacitados y con experiencia, que no participaron en la evaluación de imágenes de los pacientes de DESIR ni de EMBARK, se reunieron por videollamada para una sesión de calibración antes de iniciar este análisis. Evaluaron cada articulación en cada momento temporal, utilizando una escala de 0 a 4 según el sistema de clasificación mNY.

El desenlace principal fue el cambio en el puntaje total de las ASI a la semana 104, sumando los puntajes de ambas ASI de acuerdo con el sistema de clasificación mNY.

Se utilizó el promedio de los puntajes de tres lectores. También se evaluaron tres desenlaces adicionales: 1) el cambio en los criterios mNY de negativo a positivo y viceversa desde la semana basal a la semana 104; 2) la proporción de pacientes con una variación de al menos un punto en una ASI y 3) una evaluación que permitió excluir cambios mínimos o dudosos, considerando solo cambios claros en la puntuación.

Para el desenlace principal no se encontraron diferencias significativas en el análisis sin ajustar ($p=0.10$), pero luego de ajustar estas diferencias por variables de línea de base consideradas por los investigadores como potenciales confusoras (i.e., sexo, duración de los síntomas, estado de tabaquismo, estado del HLA-B27, ASDAS con proteína C reactiva, puntuación SPARCC de MRI de las articulaciones sacroilíacas (SIJ) y puntuación total de las SIJ basada en el sistema de clasificación mNY), se volvieron estadísticamente significativas favoreciendo a los pacientes del estudio EMABARK (etanercept) $p=0.008$. Para los demás desenlaces, solo se encontraron diferencias a favor de los pacientes del estudio EMABARK en el análisis ajustado de los desenlaces 2 y 3.

Actualmente las recomendaciones de tratamiento para EspAax agrupa a la EspAax no radiográfica y la radiográfica o EA como parte de un mismo espectro debajo del paraguas de EspAax. En EsSalud una parte de la población de pacientes con EspAax, pacientes con EA o EspAax radiográfica y respuesta inadecuada a AINE, cuentan con opciones de tratamiento; no obstante, otra parte de la población, pacientes con EspAax no radiográfica y respuesta inadecuada a AINE (población objetivo del presente dictamen) no cuentan con una alternativa de tratamiento, encontrándose en un vacío terapéutico. En este contexto, a pesar de las limitaciones metodológicas del ensayo EMABRK, el beneficio observado con respecto a los síntomas y la calidad de vida de los pacientes que recibieron etanercept en comparación de los recibieron placebo, puede traducirse en un beneficio para la población interés de la presente evaluación.

Por lo tanto, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) La población con EspAax incluye tanto a la EspAax radiográfica (o EA) como a la no radiográfica, dentro de un mismo espectro. Por ello, las GPC más recientes emiten recomendaciones para la población general de EspAax sin distinguir entre sus presentaciones radiográficas o no radiográficas. Sin embargo, debido a la forma en que se ha ido generado la evidencia, EspAax-nr y EspAax-r (o EA) han sido evaluadas por separado. Esto ha resultado en una mayor disponibilidad de tratamientos aprobados para EspAax-r (o EA), mientras que la población no radiográfica se ha visto excluida; ii) Así, actualmente en el contexto de EsSalud, los pacientes con EspAax-nr que no responden adecuadamente a los AINE carecen de una opción de alternativa de tratamiento; iii) La evidencia identificada, aunque con limitaciones metodológicas, muestra beneficios en relación a la actividad de la enfermedad (BASDAI, ASDAS), progresión radiográfica y otros desenlaces de salud desde la perspectiva del paciente (p. ej. calidad de vida), en comparación con el placebo (ECA EMBARK) o la ausencia de un FARME biológico (cohorte DESIR). En cuanto a la seguridad del fármaco, no se han reportado eventos nuevos fuera de los ya conocidos

para etanercept. iv) Estos hallazgos están alineados con las recomendaciones de tratamiento para pacientes con EspAax (radiográfica o no radiográfica) con respuesta inadecuada a AINE, según las tres GPC identificadas, de las cuales dos siguen la metodología GRADE. En estas guías, los anti-TNF, como etanercept, son una opción de tratamiento fuertemente recomendada, sin que se prefiera un anti-TNF sobre otro. v) En la institución se tiene amplia experiencia en el uso de esta tecnología en diversos grupos poblacionales. Por lo tanto, etanercept se considera una alternativa aceptable para abordar las necesidades de esta población.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de etanercept para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica con respuesta inadecuada al tratamiento de primera línea, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baraliakos, X., y J. Braun. 2015. «Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis: What Are the Similarities and Differences?» *RMD Open* 1 (Suppl 1): e000053. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000053>.
- Deodhar, Atul, Vibeke Strand, Jonathan Kay, y Juergen Braun. 2016. «The Term 'Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis' Is Much More Important to Classify than to Diagnose Patients with Axial Spondyloarthritis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (5): 791-94. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208852>.
- Dougados, Maxime, Désirée van der Heijde, Joachim Sieper, Jürgen Braun, Walter P. Maksymowych, Gustavo Citera, Corinne Miceli-Richard, et al. 2014. «Symptomatic Efficacy of Etanercept and Its Effects on Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial». *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 66 (8): 2091-2102. <https://doi.org/10.1002/art.38721>.
- Dougados, Maxime, Walter P. Maksymowych, Robert B. M. Landewé, Anna Moltó, Pascal Claudepierre, Manouk de Hooge, Robert G. Lambert, et al. 2018. «Evaluation of the Change in Structural Radiographic Sacroiliac Joint Damage after 2 Years of Etanercept Therapy (EMBARC Trial) in Comparison to a Contemporary Control Cohort (DESIR Cohort) in Recent Onset Axial Spondyloarthritis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 77 (2): 221-27. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212008>.
- Dougados, Maxime, Wen-Chan Tsai, Diego L. Saaibi, Randi Bonin, Jack Bukowski, Ron Pedersen, Bonnie Vlahos, y Sameer Kotak. 2015. «Evaluation of Health Outcomes

with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis». *The Journal of Rheumatology* 42 (10): 1835-41. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141313>.

IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016». https://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf.

Ramiro, Sofia, Elena Nikiphorou, Alexandre Sepriano, Augusta Ortolan, Casper Webers, Xenofon Baraliakos, Robert B. M. Landewé, et al. 2023. «ASAS-EULAR Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis: 2022 Update». *Annals of the Rheumatic Diseases* 82 (1): 19-34. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223296>.

Robinson, Philip C., Raj Sengupta, y Stefan Siebert. 2019. «Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (Nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy». *Rheumatology and Therapy* 6 (2): 165-77. <https://doi.org/10.1007/s40744-019-0146-6>.

Rohekar, Sherry, Jordi Pardo Pardo, Reza Mirza, Sibel Z. Aydin, Louis Bessette, Nicolas Richard, Dianne Mosher, et al. 2024. «Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Living Treatment Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis». *The Journal of Rheumatology*, julio. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-1237>.

Sieper, Joachim, y Denis Poddubnyy. 2017. «Axial Spondyloarthritis». *Lancet (London, England)* 390 (10089): 73-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31591-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31591-4).

Van Tubergen, Astrid. 2024. «Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults». <https://www.uptodate.com>.

Ward, Michael M., Atul Deodhar, Lianne S. Gensler, Maureen Dubreuil, David Yu, Muhammad Asim Khan, Nigil Haroon, et al. 2019. «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 & Rheumatology* 71 (10): 1599-1613. <https://doi.org/10.1002/art.41042>.

VIII. ANEXO

ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir etanercept 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	Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica con respuesta inadecuada** al tratamiento de primera línea***
Grupo etario	Adultos (mayores de 18 años)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses y reevaluar su uso para continuación/ / hasta remisión clínica sostenida por 6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de espondiloartritis axial según criterios ASAS • Enfermedad activa según BASDAI ≥ 4 • Respuesta inadecuada a ≥ 2 AINE tomados por separado durante una duración combinada total de más de 4 semanas • Inflamación activa según proteína C reactiva o MRI
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	<ul style="list-style-type: none"> • Presentar cada 6 meses • Evaluación objetiva de enfermedad • Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem 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 mejoría clínica a pesar tres meses de tratamiento con etanercept a dosis adecuadas • Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de evento adverso serio que requiera la discontinuación del medicamento. • Otros según ficha técnica aprobada por DIGEMID

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

**pacientes con respuesta inadecuada a dos AINES por lo menos 4 semanas

*** paciente puede haber recibido FARME convencional

FARME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad

ASAS: Sociedad Internacional de Evaluación de Espondiloartritis. BASDAI: Índice de Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante de Bath. MRI: Resonancia magnética AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

§El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

† 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"

RAM: Reacción adversa a medicamentos.

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 11 de julio de 2024	Resultado
Estrategia	#1 (Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis[Mesh] OR Axial Spondy*[tiab] OR AxSpA*[tiab] OR Non-Radiographic Axial[tiab] OR Nr-axSpA[tiab] OR Undifferent* Spondy*[tiab]) AND (Etanercept[Mesh] OR Etanercept [tiab] OR Erelzi[tiab] OR TNFR-Fc[tiab] OR Benepali[tiab] OR Enbrel[tiab])	169

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 11 de julio de 2024	Resultado
Estrategia	#1 MH Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis	3
	#2 (Axial NEAR/1 Spondy*):ti,ab,kw	948
	#3 AxSpA*:ti,ab,kw	505
	#4 (Non-Radiographic NEAR/1 Axial):ti,ab,kw	301
	#5 Nr-axSpA:ti,ab,kw	4
	#6 (Undifferent* NEAR/1 Spondy*):ti,ab,kw	12
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	997
	#8 MH Etanercept	82
	#9 Etanercept:ti,ab,kw	2465
	#10 Erelzi:ti,ab,kw	4
	#11 TNFR-Fc:ti,ab,kw	66
	#12 Benepali:ti,ab,kw	8
	#13 Enbrel:ti,ab,kw	253
	#14 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2527
	#15 #7 AND #14	117

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 11 de julio de 2024	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(non-radiographic axial spondyloarthritis) OR (axial spondy*) OR (espondiloartritis axial) OR (espondiloartrite axial) OR (axspa*) OR (non-radiographic axial) OR (axial no-radiográfica) OR (axial não-radiográfica) OR (nr-axspa) OR (undifferentiated spondy*) OR (espondiloartritis indiferenciada) OR (espondiloartrite indiferenciada)) AND (mh:(etanercept) OR (etanercept) OR (erelzi) OR (tnfr-fc) OR (benepali) OR (enbrel))) AND (db:("LILACS"))	5