



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 029-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SECUKINUMAB 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. Veronica 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 especialista 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 secukinumab 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 029-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 secukinumab 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 del producto farmacéutico secukinumab, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según la especialista, esta tecnología es una alternativa de tratamiento para el control de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de espondiloartritis axial no radiográfica, en quienes la respuesta a antiinflamatorios no esteroideo (AINE) ha sido inadecuada.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y 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. Así, 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 | Secukinumab |
| 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

Tal como se describe en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 029-DETS-IETSI-2024 la espondiloartritis axial (EspAax) es un grupo de enfermedades inflamatorias que afectan principalmente el esqueleto axial, como las articulaciones sacroilíacas. Dentro de este grupo, la espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) se caracteriza por la ausencia de cambios visibles en radiografías, aunque puede diagnosticarse mediante resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés), que permite detectar inflamación activa en las articulaciones afectadas. Las personas con EspAax, tanto en su forma no radiográfica como en su variante radiográfica (EspAax-r), presentan frecuentemente manifestaciones periféricas, como sinovitis, entesitis y dactilitis, además de síntomas extraarticulares como uveítis, psoriasis y enfermedades inflamatorias intestinales. Muchos de estos pacientes son portadores del antígeno HLA-B27 y presentan una respuesta inflamatoria elevada, evaluable con biomarcadores como la proteína C reactiva. Cuando los cambios radiográficos avanzan, la EspAax-r se suele conocer como espondilitis anquilosante (EA). Sin embargo, muchos especialistas consideran que la EspAax representa un continuo de manifestaciones clínicas, más que enfermedades separadas, lo cual hace que el tratamiento se aplique a todo el espectro de EspAax, independientemente de la evidencia radiográfica (Sieper y Poddubnyy 2017; Deodhar et al., 2016).

El manejo de la EspAax busca mejorar la calidad de vida al reducir el dolor, la rigidez y la fatiga y mantener la función física, previniendo limitaciones de movimiento y deformidades como la cifosis dorsal. Además, se enfoca en disminuir manifestaciones extraarticulares, como la uveítis y problemas cardíacos y en manejar eficazmente las comorbilidades. El tratamiento inicial incluye AINE en dosis altas por dos a cuatro semanas antes de evaluar su efectividad y, si es necesario, probar otro. Su uso prolongado requiere monitoreo por riesgos gastrointestinales, renales y cardiovasculares. En casos de EspAax activa que no responden a dos AINE, se recomienda el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa) o de otros biológicos como inhibidores de IL-17, tales como secukinumab, o FARMES dirigidos, como los inhibidores de JAK (Van Tubergen, 2024).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con EspAax-nr que presentan una respuesta inadecuada al tratamiento de primera línea disponen actualmente del anti-TNF alfa, etanercept, como una alternativa terapéutica no incluida en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, aprobada mediante el Dictamen Preliminar N.º 029-DETS-IETSI-2024. Dicha aprobación se realizó luego de la validación de la pregunta PICO del presente dictamen, con lo cual en la actualidad no se evalúa el uso de secukinumab en un contexto de vacío terapéutico. Por lo tanto, en la presente evaluación se valora, con la evidencia disponible, si secukinumab podría ser más eficaz y seguro que etanercept, para la misma población de interés.

En el Perú, secukinumab (bajo el nombre comercial Cosentyx) cuenta con registros sanitarios aprobados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización. Su etiqueta de uso incluye el uso de secukinumab en el tratamiento de la EspAax-nr activa con signos objetivos de inflamación como indica la proteína-C reactiva elevada (PCR) y/o evidencia de MRI en adultos que no han respondido adecuadamente a AINE. La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. En la etiqueta de DIGEMID también se menciona que “los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas”. 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 |
|------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| COSENTYX 150 mg | BE01029 | NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A. | Polvo para solución inyectable |
| COSENTYX 150 mg/mL | BE01030 | NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A. | Solución inyectable |
| COSENTYX 300 mg/2mL | BE01365 | NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A. | 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 15 de setiembre del 2024.

Tabla 3. Precio de secukinumab obtenido a través del sistema SAP de EsSalud (consulta realizada el 27 de agosto de 2024)

| Presentación** | Proveedor | Precio unitario | Costo por 16 semanas* | Costo anual por paciente* |
|-------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|
| Secukinumb 150 mg/mL | Química Suiza S.A | 1,470.00 | S/ 10,290.00 | S/ 24,990.00 |

*Considerando que secukinumab de 150 mg/mL esta indicado una vez a la semana las 5 primeras semanas y luego 1 vez al mes.

** Única presentación (solución inyectable en jeringa pre llenada), sobre la cual se registra compra en el sistema SAP.

Por otro lo expuesto, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica 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 secukinumab 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 graduación 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.

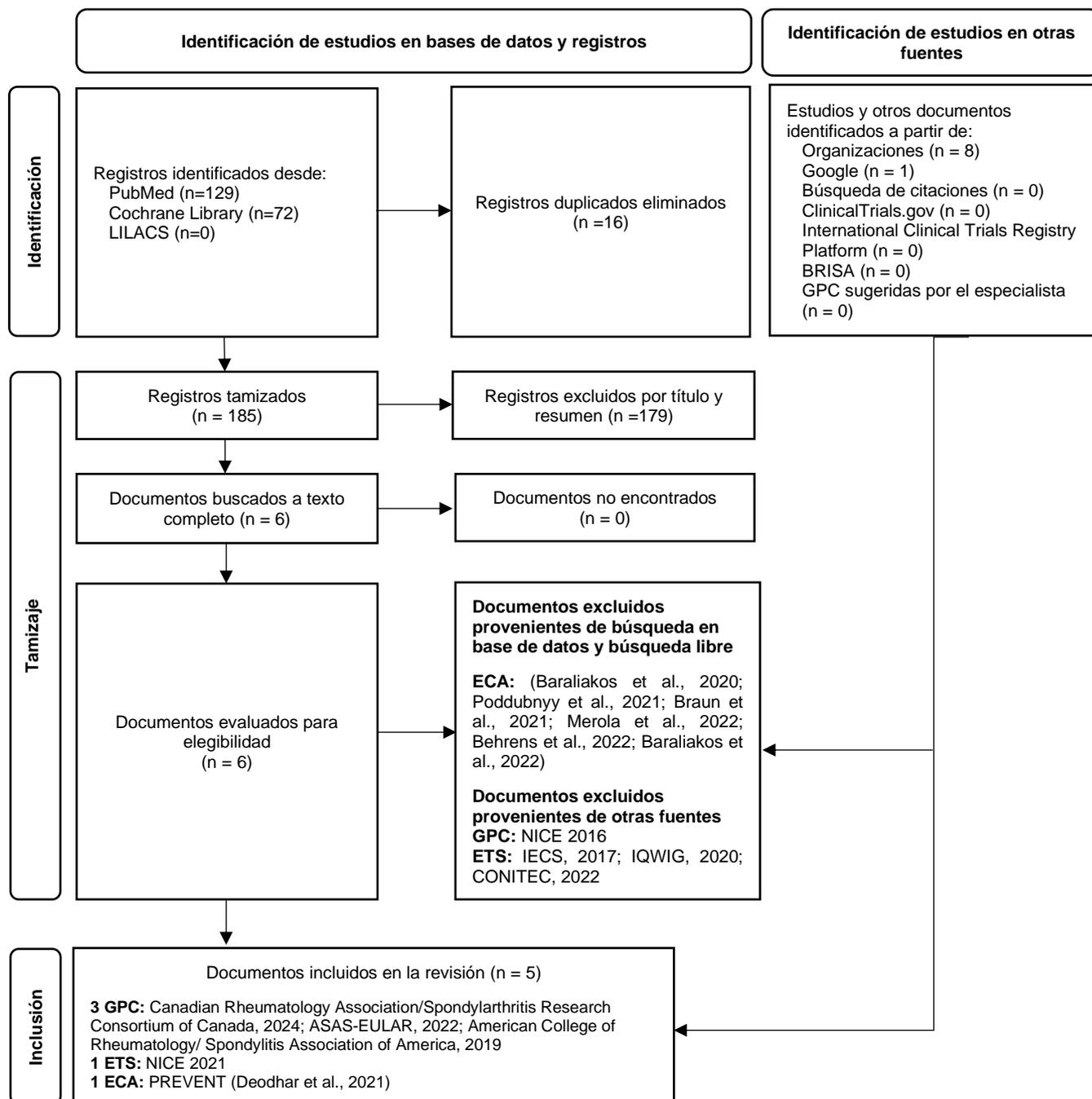
La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, tras obtener los resultados de las búsquedas en las bases de datos, dos evaluadores revisaron y seleccionaron de manera independiente los registros por título y resumen, utilizando el aplicativo web Rayyan. En caso de conflicto 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 resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC, se utilizaron los dominios 3 y 6 del instrumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II* (AGREE-II). Las RS se evaluaron con la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2), y los 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: 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; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma 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 publicada en 2024 (Rohekar et al., 2024), la GPC de Assessment of SpondyloArthritis international Society - European League Against Rheumatism (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 publicada en 2019 (Ward et al., 2019). Asimismo, se identificó una recomendación proveniente de una evaluación de tecnología sanitaria realizada por NICE 2021 (National Institute for Health and Care Excellence 2021) y el ensayo PREVENT (NCT02696031), que proporciona evidencia directa en relación con la pregunta PICO del presente dictamen, cuyos resultados de interés para la presente evaluación se incluyen en la publicación de Deodhar et al., (Deodhar et al., 2021).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de CRA, 2024 recomienda fuertemente¹ el uso de inhibidores de la IL-17 en pacientes con EspAax activa a pesar del uso de AINE; asimismo, hace una recomendación condicional en contra del uso de un anti-TNF alfa sobre un anti-IL17 o un anti-IL-17 sobre un anti-TNF alfa, poniendo a ambas alternativas al mismo nivel. Por otro lado, la GPC de ARC, 2009, al ser una GPC más antigua, menciona que a la fecha de realización de la guía no se contaba con evidencia para el uso de anti-IL17 en el tratamiento de EspAax-nr, solo en el tratamiento de EA. Por lo cual, en sus recomendaciones el anti-TNF alfa es recomendado por encima del uso de anti-IL17 en pacientes EspAax-nr con respuesta inadecuada a AINE. La GPC de ASAS-EULAR, 2022 también coincide en recomendar el uso de anti-IL17 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 fue valorada como 1a/A².

Es de notar que, aunque las tres GPC abordan el tratamiento de la EspAax, dos de ellas, las guías de CRA y ASAS-EULAR, no diferencian entre EspAax-r (o EA) y EspAax-nr, al considerarlas parte del mismo espectro de enfermedad. Estas guías sostienen que la literatura indica que el tratamiento es eficaz para ambos grupos de pacientes, apoyándose en similitudes en la presentación clínica, la carga de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En contraste, la guía del ARC sí distingue entre EspAax-r y EspAax-nr, aunque aclara que la mayoría de sus recomendaciones son similares para

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.

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

ambos grupos, salvo en el uso de anti-IL-17, recomendado de manera fuerte para EspAax-r (o EA) y de forma condicional para EspAax-nr debido a la falta de estudios específicos en esta última al momento de realización de la guía. A diferencia de las guías de CRA y ASAS-EULAR, la guía del ARC es más antigua y previa a la publicación de los resultados del estudio PREVENT, donde se evalúa el uso de secukinumab (un anti-IL17) en pacientes con EspAax-nr.

En cuanto al rigor metodológico en el desarrollo de las GPC identificadas, las guías de CRA y ARC emplean la metodología GRADE. En particular, la guía de CRA utiliza la aproximación de la metodología GRADE (*GRADE-ADOLPMENT*), en el cual la mayoría de sus recomendaciones se basan en la adopción y adaptación de la guía ARC. Por otro lado, la guía ASAS-EULAR sigue su propio documento de Procedimientos Operativos Estándar (SOP, por sus siglas en inglés), que también se fundamenta en el sistema GRADE. Sin embargo, respecto al rigor metodológico en el dominio 3 del AGREE-II, ninguna de las guías detalla criterios explícitos para la selección de evidencia ni ofrece un análisis exhaustivo de las fortalezas y limitaciones del conjunto de evidencias empleadas en la formulación de recomendaciones.

En relación con el dominio 6 sobre independencia editorial en AGREE II, las tres guías identificadas presentan posibles conflictos de interés entre algunos de sus miembros. Según las declaraciones, en CRA, ARC y ASAS-EULAR, respectivamente, 12 de 19, 12 de 24, y 19 de 33 integrantes reportaron haber recibido honorarios, subvenciones para investigación o haber participado en juntas asesoras de farmacéuticas como AbbVie, Amgen, Pfizer, UCB, Janssen y Novartis, empresas que producen biológicos utilizados en el tratamiento de la espondiloartritis, siendo Novartis específicamente la que produce secukinumab.

Por su parte, NICE en el 2021 emitió una recomendación de uso con relación a secukinumab para el tratamiento EspAax-nr en base a una ETS. Dicha recomendación, establece que secukinumab es una opción para el tratamiento de la EspAax-nr activa con signos objetivos de inflamación (según los niveles de la proteína C reactiva o resultados imagenológicos por MRI) en adultos cuyo estado no es controlado adecuadamente con AINE. Se menciona que esta recomendación se aplica solo si: 1) los anti-TNF alfa no son adecuados o no controlan suficientemente la condición, y 2) el proveedor proporciona secukinumab bajo el acuerdo comercial establecido. Además, se menciona la necesidad de evaluar la respuesta al tratamiento después de 16 semanas de uso y continuar solo si hay evidencia clara de respuesta, la cual está definida como 1) una reducción en el índice BASDAI de al menos 50% respecto al valor inicial o por 2 o más unidades y 2) disminución de 2 cm o más en la escala visual análoga (VAS) de dolor espinal.

Así, la evidencia detrás de esta aprobación provino del ensayo PREVENT, el cual también ha sido identificado e incluido en el presente dictamen. El NICE valoró los

resultados del ensayo PREVENT en primera y segunda línea de tratamiento biológico (i.e., antes o luego de que el tratamiento con anti-TNF alfa que no haya presentado una respuesta adecuada o cuando su uso no sea el adecuado). Esto debido a que el ensayo incluye un porcentaje de pacientes que utilizaron hasta un anti-TNF alfa. No obstante, para la presente evaluación nos enfocaremos solo en la evidencia en relación con primera alternativa tratamiento biológico. Es decir, luego de una respuesta inadecuada a los AINE. De esta forma, NICE observó que secukinumab aumentó significativamente la proporción de pacientes que lograron una respuesta ASAS 40 en comparación con el placebo (OR: 1.72, $p < 0.0197$; IC 95% no presentados³). Como objetivos secundarios, se registraron la proporción de pacientes que obtuvieron una mejora del 50% en el puntaje BASDAI desde el inicio (BASDAI 50) y los cambios en el índice funcional BASFI. Secukinumab mostró mejoras en estos resultados en comparación con el placebo. El comité concluyó que, frente al placebo, secukinumab aumenta la proporción de pacientes con respuesta ASAS 40, respuesta BASDAI 50 y mejora funcional evaluada mediante BASFI.

A la fecha no existe un estudio que compare secukinumab versus anti-TNF alfa, al momento del documento realizado por NICE, este también era el caso, por lo que la empresa desarrolladora de secukinumab realizó un metaanálisis en red (*network metanalysis*), que comparó secukinumab con etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol. Este análisis (basándose en resultados previos de una evaluación de NICE realizada con respecto a la eficacia de los anti-TNF alfa), trató a los anti-TNF alfa como una clase con efectos similares, casi idénticos. Aunque los resultados de este metaanálisis en red fueron confidenciales, el comité de NICE menciona que los estimados puntuales para secukinumab fueron menores en algunos desenlaces, sin diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, el comité de NICE observó heterogeneidad entre los estudios, lo que dificultó verificar si los resultados estaban sesgados en contra de secukinumab. La empresa desarrolladora indicó que no se espera que la eficacia clínica de secukinumab sea significativamente diferente a la de los anti-TNF alfa, una opinión que fue respaldada por el experto clínico. Así, el comité de NICE reconoció que esto coincidía con las conclusiones anteriores de la evaluación de tecnología de NICE sobre secukinumab para la espondilitis anquilosante activa. Sin embargo, el comité también concluyó que al ser inciertos los resultados del metaanálisis en red de la empresa desarrolladora, no se podía descartar la posibilidad de que secukinumab pudiera ser menos eficaz que los anti-TNF alfa.

Es de notar que, si bien las evaluaciones económicas son contextualmente dependientes, la evaluación realizada por NICE nos brinda la oportunidad de considerar sus conclusiones respecto al metaanálisis presentado por la empresa desarrolladora, así como los criterios que respaldaron la recomendación de uso de secukinumab. Dicha recomendación se limita a escenarios en los que los anti-TNF alfa no son adecuados o

³ NICE menciona que en ese momento estos eran confidenciales.

no logran un control suficiente de la condición, y siempre que el proveedor ofrezca secukinumab bajo el acuerdo comercial establecido.

El ensayo clínico PREVENT, cuyos resultados principales fueron publicados por Deodhar et al., 2021, es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) activa, quienes no han mostrado una respuesta adecuada a los AINE. Este estudio incluyó a adultos de 18 años o más con diagnóstico de EspAax-nr según los criterios de ASAS y que además presentaban signos objetivos de inflamación mediante MRI o niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as). Los pacientes podían haber sido tratados previamente con hasta un anti-TNF alfa y presentaban una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento. Se les permitió continuar con dosis estables de FARME convencionales (i.e., sulfasalazina ≤ 3 g/día y/o metotrexato ≤ 25 mg/semana), corticosteroides (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente) y AINE.

Los pacientes fueron excluidos si presentaban sacroilitis según los criterios de Nueva York, u otras condiciones inflamatorias activas como uveítis o enfermedades inflamatorias intestinales activas, o antecedentes recientes de enfermedades infecciosas o maligna, o si hubieran sido tratados con otros tratamientos biológicos distintos a un anti-TNF alfa. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1 para recibir secukinumab 150 mg subcutáneo con o sin dosis de carga, o placebo, con una administración semanal al inicio (semana 1,2 y 3) y luego cada cuatro semanas.

A partir de la semana 20, los pacientes con una respuesta inadecuada podían cambiar a secukinumab subcutáneo de 150 mg en régimen abierto (etiqueta abierta) o recibir el tratamiento estándar, según evaluación clínica. Se menciona que no se requirió de un criterio específico para definir la respuesta inadecuada. En los casos en que el tratamiento estándar seleccionado fuera un anti-TNF alfa, se aplicó un período de lavado (*wash-out period*⁴) de 12 semanas. A pesar de que luego de la semana 20 se podía pasar a secukinumab de etiqueta abierta, los investigadores, el personal del estudio y los pacientes permanecieron ciegos respecto al tratamiento asignado originalmente hasta el cierre de la base de datos en la semana 52. Luego de la semana 52, todos los pacientes, excepto aquellos que cambiaron al tratamiento estándar, recibieron secukinumab en régimen abierto a una dosis de 150 mg hasta la semana 100, a menos que hubieran interrumpido el tratamiento del estudio. A partir de la semana 104, los pacientes que completaron la fase principal del ensayo pudieron optar por continuar en una fase de extensión de 2 años adicionales, con una visita de seguimiento programada para todos los pacientes 12 semanas después de la última administración del tratamiento dentro del estudio.

⁴ Período en el que se suspende la administración de un tratamiento para permitir que éste se elimine completamente del organismo del paciente antes de iniciar con un nuevo tratamiento en el estudio.

Se realizaron dos análisis interinos. El primero, fue un análisis interino para todos los desenlaces medidos a la semana 16 cuando todos los pacientes hubieran completado la semana 24 y el segundo, realizado por un equipo separado (se menciona que para mantener el cegamiento) cuando todos los pacientes completaron la semana 52. Es de notar que se ofreció secukinumab en régimen abierto desde la semana 20. Se menciona que estos análisis predefinidos y jerárquicos se realizaron debido a las diferencias regulatorias entre las regiones. Según los requisitos regulatorios de la Unión Europea que excluye Estados Unidos (plan A de 16 semanas) y según requisitos regulatorios de los Estados Unidos (plan B de 52 semanas). Los objetivos tanto primarios como secundarios fueron analizados a la semana 16 como a la semana 52. De aquí en adelante, se llamará plan A o semana 16 y Plan B o semana 52, indistintamente.

El desenlace primario para plan A fue demostrar que secukinumab 150 mg (con dosis de carga) en la semana 16 fue superior al placebo en pacientes con EspAax-nr activa sin tratamiento previo con anti-TNF alfa, basado en la proporción de pacientes que alcanzaron una mejora del 40% según los criterios de ASAS⁵ (ASAS40); mientras que para el plan B el objetivo primario fue que secukinumab 150 mg (sin dosis de carga) en la semana 52 fue superior al placebo para la misma población. Con relación a los desenlaces secundarios, estos, al igual que los desenlaces primarios, evaluaron la proporción de pacientes que alcanzó ASAS40 y se dividieron por los mismos objetivos del plan A y plan B, pero a diferencia del desenlace primario, se evaluaron en toda la población, no solo en aquellos que no hubiera recibido un anti-TNF alfa y, tanto en el grupo de secukinumab que recibió dosis de carga como en el grupo sin dosis de carga. Además, dentro de los otros desenlaces secundarios de interés para la presente evaluación se evalúa BASDAI⁶, calidad de vida⁷ y eventos adversos (el cual se evaluó en población que hubiese recibido al menos una dosis de tratamiento).

Como parte de los objetivos secundarios, también se incluyó evaluar lo mismo que en los objetivos primarios pero cambiado la variable de dosis de carga, es decir, si en el objetivo primario plan A se evaluó dosis de carga en la población que no había recibido anti-TNF, en el secundario se evaluó sin dosis de carga, igual para el plan de análisis del plan B.

Los tamaños de muestra para los planes de análisis A y B se calcularon para alcanzar una potencia estadística de 91% y 97%, respectivamente, en el desenlace primario, con un error de tipo I del 5% en la comparación entre secukinumab 150 mg y placebo. Se

⁵ El paciente debe mostrar una mejora en al menos 3 de los 4 dominios principales: evaluación global del paciente, dolor, función física (medida con el índice BASFI) e inflamación (evaluada a través de la rigidez matutina).

⁶ Mide una mejora del 40% o más en la actividad de la enfermedad. Para alcanzar una respuesta ASAS40, el paciente debe mostrar una mejora en al menos 3 de los 4 dominios principales: evaluación global del paciente, dolor, función física (medida con el índice BASFI) e inflamación (evaluada a través de la rigidez matutina).

⁷ Se midió utilizando el Índice de Calidad de Vida para la Espondilitis Anquilosante (ASQoL), puntajes más bajos en ASQoL indican una mejor calidad de vida, mientras que los puntajes más altos reflejan una mayor afectación de la enfermedad.

asumieron tasas de respuesta ASAS40 de 47.1% y 43.0% para secukinumab, frente a 27.9% y 21.7% para placebo. Según esta estimación, se calculó al menos 185 pacientes para alcanzar una potencia del 90 para ambos análisis y poder demostrar superioridad sobre placebo. Los análisis de eficacia se realizaron en el conjunto completo de análisis, que incluía a todos los pacientes aleatorizados y asignados a un grupo de tratamiento. Es de notar que al ser un análisis jerárquico lo que hace es pasar al análisis del siguiente desenlace, solo si la hipótesis nula del desenlace previo se rechaza, pasando el valor alfa a la siguiente hipótesis nula y así sucesivamente. Se observó en el material suplementario que este ensayo tuvo 24 hipótesis para el plan A y 32 hipótesis para el plan B, donde la primera hipótesis responde al objetivo principal y las otras a los objetivos secundarios, respectivamente. Se menciona que se corrigió el valor p para ajustar por multiplicidad. Existen varias consideraciones al realizar un análisis jerárquico, siendo una de las más importantes como se priorizan los desenlaces, ya que los resultados obtenidos dentro de esta priorización (el rechazo o no de la hipótesis nula) definirán si es que se pasa a la evaluación del siguiente desenlace o no. Los análisis se realizaron haciendo uso de regresión logística y estratificando por nivel de CRP o MRI como factores, y pesos y puntaje inicial como covariables. Los valores faltantes se imputaron como “no respondedores” para variables binarias y utilizando un modelo de medidas repetidas de efectos mixtos para variables continuas, hasta la semana 20.

Sobre los resultados de ASAS40, a la semana 16, la respuesta ASAS40 se alcanzó en el 40.0% (74/185) de los pacientes en el grupo de secukinumab 150 mg con dosis de carga y en el 40.8% (75/184) en el grupo sin dosis de carga, en comparación con el 28.0% (52/186) en el grupo de placebo, con valores de p de 0.0108 y 0.0087, respectivamente. Para la semana 52, la respuesta ASAS40 fue observada en el 33.5% de los pacientes del grupo de dosis de carga y en el 38.0% en el grupo sin dosis de carga, frente al 19.4% en el grupo placebo ($p=0.0015$ y $p=0.0016$, respectivamente).

Asimismo, la proporción de pacientes que lograron remisión parcial según los criterios de ASAS en la semana 16 fue del 21.6% para el grupo de secukinumab con dosis de carga, 21.2% para el grupo sin dosis de carga y 7.0% para el grupo placebo, con diferencias significativas respecto al placebo ($p<0.0001$ en ambos casos).

Sobre los resultados BASDAI, en la semana 16, el cambio promedio ajustado en el índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante (BASDAI) respecto al valor basal fue de -2.35 ± 0.20 en el grupo de secukinumab con dosis de carga, de -2.43 ± 0.20 en el grupo sin dosis de carga y de -1.46 ± 0.21 en el grupo placebo, mostrando diferencias significativas entre secukinumab y el placebo ($p=0.0006$ y $p=0.0002$, respectivamente). Es de notar que un puntaje más alto en el BASDAI indica una mayor actividad de la enfermedad. En este caso, dado que los valores de BASDAI después del periodo de tratamiento fueron menores en comparación con los valores basales, el cambio promedio ajustado es negativo. Esto refleja una reducción en la actividad de la enfermedad. Cuanto mayor sea la disminución del BASDAI tras el tratamiento en

relación con el valor basal, más negativo será el cambio (más alejado de cero), lo que indicaría una mayor reducción de la actividad de la enfermedad.

El artículo de Kviatkovsky et al., 2016 menciona una Mejoría Mínima Clínicamente Importante (MCII, por sus siglas en inglés) de 1.1 en pacientes con enfermedad activa (BASDAI \geq 4)(Kviatkovsky et al., 2016).

En cuanto a BASDAI50, a la semana 16 se reportó en el 37.3% (69/185) de los pacientes en el grupo de dosis de carga y en el 37.5% (69/184) en el grupo sin dosis de carga, frente al 21.0% (39/186) en el grupo placebo ($p=0.0001$ y $p=0.0002$, respectivamente). A la semana 52, la respuesta BASDAI50 fue alcanzada por el 30.8% de los pacientes en el grupo de dosis de carga y el 35.3% en el grupo sin dosis de carga, en comparación con el 19.9% en el grupo placebo, con significancia estadística ($p=0.0056$ y $p=0.0061$, respectivamente).

Con respecto a los resultados de calidad de vida, en la semana 16, el cambio promedio ajustado con error estándar (LSM \pm SEM) en el puntaje de calidad de vida específica para espondilitis anquilosante (ASQoL) fue de -3.45 ± 0.41 para el grupo de secukinumab con dosis de carga, -3.62 ± 0.41 para el grupo sin dosis de carga, y -1.84 ± 0.42 para el grupo placebo, mostrando una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el placebo ($p=0.0008$ para dosis de carga y $p=0.0002$ para sin carga).

Sobre los eventos adversos, en la semana 20, el 61.2% de los pacientes en cualquiera de los dos grupos de secukinumab reportaron eventos adversos (AE), en comparación con el 54.3% en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis, diarrea, cefalea e infecciones de las vías respiratorias superiores. Para el final del periodo de tratamiento estos valores fueron de 79.4% y 65.1% respectivamente.

En la semana 20, el 1.6% de los pacientes en cualquiera de los grupos de secukinumab reportaron eventos adversos serios, en comparación con el 2.7% en el grupo placebo. Para el final del periodo de tratamiento estos valores fueron de 7.2% y 4.3% respectivamente. Asimismo, en la semana 20, el 0.5% de los pacientes reportaron infecciones serias en cualquiera de los grupos de secukinumab, en comparación con el 0% en el grupo placebo. Para el final del periodo de tratamiento estos valores fueron de 1.6% y 0.9% respectivamente.

En cuanto a la enfermedad inflamatoria intestinal, solo se observó 1 caso en total en el grupo secukinumab sin dosis de carga. Para el final del periodo de tratamiento se observaron 7 casos para cualquier grupo de secukinumab (5 casos de enfermedad de Crohn y 2 de colitis ulcerosa), de los cuales 3 requirieron la interrupción o suspensión del tratamiento; en el grupo placebo, no se reportaron casos.

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) dentro de la institución, mientras que la población no radiográfica se ha visto excluida; ii) Así, recientemente, en el contexto de EsSalud, se evaluó y se aprobó el uso de un anti-TNF alfa, etanercept, que cubre el vacío terapéutico en la misma población de interés de la presente evaluación, tal como se detalla en el Dictamen Preliminar N.º 028-DETS-IETSI-2024. Es por ello, que en esta evaluación se valora la evidencia de eficacia y seguridad de secukinumab en dicho contexto; iii) La evidencia identificada, aunque con ciertas limitaciones metodológicas, muestra beneficios en relación a la actividad de la enfermedad (BASDAI, ASDAS) y desenlaces de salud desde la perspectiva del paciente (p. ej. calidad de vida), en comparación con el placebo, no obstante, no se reportaron desenlaces con relación a progresión radiográfica. En cuanto a la seguridad del fármaco, se presentaron los resultados hasta la semana 20 y de todo el periodo de tratamiento que incluyó hasta un máximo de 2 años de seguimiento. De manera descriptiva, en éstos se observa un mayor porcentaje de eventos adversos serios para el grupo de secukinumab al final del periodo de tratamiento (mientras que en la semana 20 se había observado lo contrario) y discontinuación de tratamiento a causa de enfermedad inflamatoria intestinal en tres pacientes de siete reportados en el grupo de secukinumab (ninguno en placebo). iv) En general, los hallazgos están alineados con las recomendaciones de tratamiento para pacientes con EspAax (radiográfica o no radiográfica) con respuesta inadecuada a los AINE, donde la anti-IL17, como secukinumab, se recomienda como alternativa de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada a AINE en dos de las tres GPC identificadas, tomando en consideración que la GPC que no recomienda el uso de anti-IL17 es más antigua que las dos que sí lo recomiendan; v) A la fecha, no existen ensayos clínicos que comparen secukinumab con medicamentos de clase anti-TNF alfa, no obstante, NICE en una evaluación realizada sobre el uso de secukinumab en pacientes con EspAax-nr evaluó un metaanálisis en red, sobre el cual, si bien no se presentan los resultados obtenidos, se menciona que no se puede concluir que secukinumab sea superior que anti-TNF alfa, pero tampoco se puede descartar que sea inferior. De hecho, la empresa desarrollada del fármaco concuerda con el experto del comité de NICE, en que no se espera que la eficacia de secukinumab sea muy distinta a la obtenida con los anti-TNF alfa, con lo cual NICE recomienda el uso de secukinumab solo si los anti-TNF alfa no son adecuados o no controlan suficientemente la condición (es decir como segunda línea de tratamiento biológico), y si además el proveedor proporciona secukinumab bajo el acuerdo comercial establecido. Si bien, luego de todo lo expuesto, secukinumab podrían suponer una alternativa válida, no se puede sustentar, sin una duda razonable, que éste sea superior a los anti-TNF alfa, de los cuales etanercept está actualmente aprobado para su uso en

la misma población de interés. Por lo cual no se tiene el sustento técnico necesario para justificar su uso. Esto es de especial relevancia para la sostenibilidad del sistema sanitario, el cual cuenta con recursos finitos.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de secukinumab para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica con respuesta inadecuada al tratamiento de primera línea.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Deodhar, Atul, Ricardo Blanco, Eva Dokoupilová, Stephen Hall, Hideto Kameda, Alan J. Kivitz, Denis Poddubnyy, et al. 2021. «Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study». *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 73 (1): 110-20. <https://doi.org/10.1002/art.41477>.
- 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>.
- 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.
- Kviatkovsky, Milla Johanna, Sofia Ramiro, Robert Landewé, Maxime Dougados, Florence Tubach, Nicholas Bellamy, Marc Hochberg, et al. 2016. «The Minimum Clinically Important Improvement and Patient-Acceptable Symptom State in the BASDAI and BASFI for Patients with Ankylosing Spondylitis». *The Journal of Rheumatology* 43 (9): 1680-86. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151244>.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2021. «Secukinumab for Treating Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis | Guidance | NICE». NICE. 21 de julio de 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta719>.
- 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>.
- 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).

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. 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 (Secukinumab[Supplementary Concept] OR Cosentyx[tiab] OR Secukinumab[tiab]) | 129 |

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 | Secukinumab:ti,ab,kw | 1143 |
| | #9 | Cosentyx:ti,ab,kw | 61 |
| | #10 | #8 OR #9 | 1148 |
| | #11 | #7 AND #10 | 72 |

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 ((Cosentyx) OR (Secukinumab)) AND (db:("LILACS")) | 0 |