



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias –Informe de Respuesta Rápida N° 589

Agentes biológicos en pacientes con espondiloartritis

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Razonable	 Recomendación: la información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores
☒ Moderada	☒ Considerable	☒ Incierto	
☐ Baja	☐ Menor	☐ No razonable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones y la ponderación utilizada ver el Anexo I.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Secco A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Agentes biológicos versus terapia habitual en pacientes con espondiloartritis**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 589, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2017. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar*

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab (agentes anti factor de necrosis tumoral alfa -anti-TNF-) y secukinumab son efectivos en controlar la espondilitis anquilosante activa en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Evidencia de moderada calidad muestra la efectividad de adalimumab, etanercept, certolizumab y golimumab en pacientes con espondiloartritis axial no radiológica y respuesta inadecuada o intolerancia a AINES. Es importante señalar que el infliximab no cuenta con la aprobación de las principales agencias regulatorias de medicamentos para esta indicación, y los otros cuatro anti-TNF no cuentan con la aprobación por la Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. (FDA), pero sí por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Evidencia de moderada calidad muestra que adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, ustekinumab y secukinumab son efectivos en controlar la artritis periférica activa a pesar del tratamiento con drogas convencionales en pacientes con artritis psoriásica, mientras que evidencia de baja calidad sugiere la utilidad de algunas de estos medicamentos en pacientes con artritis psoriásica y entesitis o dactilitis.

Las guías de práctica clínica consultadas recomiendan el uso de la mayoría de estas drogas en las patologías y situaciones mencionadas; así como en los pacientes con compromiso axial por artritis psoriásica, extrapolando la evidencia disponible en pacientes con espondiloartritis axial. Los financiadores de salud tanto públicos como privados de todo el mundo que han sido relevados prestan cobertura a la mayoría de estas terapias en estos grupos de pacientes. Dado que no parece haber diferencias significativas en los efectos de estas drogas, muchas organizaciones deciden cuál o cuáles cubren o reembolsan en función de los costos. No se encontraron estudios locales de costo-efectividad, impacto financiero y organizacional, por lo que el impacto es incierto en esta dimensión.

BIOLOGICS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS

CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence shows that adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab (antitumor necrosis factor-alpha, anti-TNF) and secukinumab are effective in controlling active ankylosing spondylitis in adults with inadequate response or intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Moderate-quality evidence shows the effectiveness of adalimumab, etanercept, certolizumab and golimumab in patients with non-radiologic axial spondyloarthritis and inadequate response or intolerance to NSAIDs. It is worth noting that infliximab has not been approved by the main drug regulatory agencies for these indications and the other four anti-TNFs have not been approved by the US Food and Drug Administration (FDA), but they have been approved by the Argentine National Food, Drug and Medical Technology Administration (ANMAT) and the European Medicine Agency (EMA). Moderate-quality evidence shows that adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, ustekinumab and secukinumab are effective in controlling active peripheral arthritis despite treatment with conventional drugs in patients with psoriatic arthritis while low-quality evidence suggests the usefulness of some of these drugs in patients with psoriatic arthritis and enthesitis or dactylitis.

The clinical practice guidelines consulted recommend the use of most of these drugs in the above mentioned conditions and situations as well as in patients with axial involvement resulting from psoriatic arthritis, extrapolating the available evidence in patients with axial spondyloarthritis. The health sponsors consulted, both public and private from around the world, cover most of these therapies in these groups of patients. Since there seem to be no significant differences in the effects these drugs have, many organizations decide which one or which ones are covered or reimbursed taking their cost into account. No local cost-effectiveness, financial impact and organization studies have been found so the impact is uncertain in this aspect.

To cite this document in English: Secco A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Biologics in patients with spondyloarthritis*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 589, Buenos Aires, Argentina. October 2017. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades reumáticas que comparten características genéticas y clínicas como dolor lumbar inflamatorio debido a sacroileitis y espondilitis (compromiso axial) y manifestaciones como entesitis, artritis, dactilitis, uveítis, o compromiso de otros órganos.^{1,2} Las principales EspA son la espondiloartritis axial (EspAax) y la artritis psoriásica (APs). Asimismo, dentro de la EspAax, se engloban la espondilitis anquilosante (EA) y la EspAax no radiográfica (EspAax-no rx). En la EA, hay un cierto grado de daño estructural visible en la radiografía simple, el cual no se observa en la EspAax-no rx. La EspAax-no rx puede evolucionar a EA.^{1, 3}

En general, las cifras de prevalencia de las EspA se sitúan entre el 0,1% y 2,5% de la población y se estima una incidencia que va desde 0,84 a 77 casos cada 100.000 habitantes/año. Por su parte, la psoriasis afecta aproximadamente al 3,2% de la población general y cerca de un tercio de los pacientes con psoriasis tiene artritis. Por lo tanto la prevalencia de la APs puede variar entre el 0,3% y el 1,0%.¹

En pacientes con compromiso axial y falla o intolerancia al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se utilizan diferentes agentes biológicos. En pacientes con compromiso periférico y respuesta inadecuada o intolerancia a drogas convencionales (como metotrexate, sulfasalazina y leflunomida), también están indicados estos fármacos.¹

2. Tecnología

El adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol y golimumab son terapias biológicas que inhiben al factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), un mediador pro inflamatorio. El infliximab se administra en forma endovenosa, en semana cero, dos, seis y luego cada ocho semanas; en dosis de 5 mg/kg. Los otros cuatro anti TNF se administran en forma subcutánea: adalimumab 40 mg cada dos semanas; etanercept 50 mg por semana; certolizumab pegol 400 mg semana cero, semana dos y cuatro y luego 200 mg cada 15 días o 400 mg por mes; golimumab 50 mg por mes.⁴

El secukinumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la interleuquina 17A, que se administra en dosis de 150 mg por inyección subcutánea, inicialmente en la semana cero, uno, dos y tres y, luego durante la fase de mantenimiento, mensualmente comenzando en la semana cuatro. Para pacientes que padecen psoriasis en placas de moderada a grave de forma concomitante o que son respondedores inadecuados a anti-TNF, la dosis recomendada es de 300 mg (administrada con igual frecuencia que la dosis de 150 mg).⁵

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad p40 compartida por las interleuquinas 12 y 23. La posología consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kilogramos.⁶

La comercialización de los medicamentos mencionados fue aprobada por la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Los cinco anti-TNF mencionados cuentan con aprobación para el tratamiento de la EA, la APs y la EspAax-no rx (salvo infliximab que no cuenta con la aprobación de las agencias regulatorias y ninguno de los cinco anti-TNF cuentan con la aprobación de FDA para esta última indicación); a su vez, el secukinumab cuenta con la aprobación de las tres agencias regulatorias para EA y APs y; el ustekinumab para APs.⁷⁻²⁷

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de agentes biológicos en espondiloartritis.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Adultos con EspA: EA, EspAax-no rx y APs.
Intervención	Agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab, ustekinumab, secukinumab).
Comparador	Tratamiento habitual de primera línea para EA y EspAax-no rx: antiinflamatorios no esteroideos. Tratamiento habitual para la artritis periférica en APs: drogas convencionales (como metotrexate, leflunomida y sulfasalazina).
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia en EA y EspAax-no rx: ASAS 20, ASAS 40, ASAS remisión parcial. Eficacia en artritis periférica en APs: ACR 20.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron tres ECAs, seis RS, siete GPC, una ETS con evaluación económica, y 37 informes de políticas de cobertura de agentes biológicos versus terapia habitual en pacientes espondiloartritis.

Las definiciones de los puntos finales y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II. En general, los desenlaces utilizados son el ASAS (su sigla en inglés *Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society*) 20 o 40 en EA y EspAax-no rx y ACR (su sigla en inglés *American College of Rheumatology*) 20 en la artritis periférica en APs.

5.1 Eficacia y seguridad

Espondilitis Anquilosante:

Wang y col. publicaron en 2016 un meta análisis que incluyó 25 ECAs (2989 pacientes) en pacientes con EA activa,²⁸ en general definida por un BASDAI (su sigla en inglés *IBath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) mayor o igual a cuatro, entre seis y 24 semanas de duración, el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia de diferentes anti-TNF. El porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta ASAS 20 con cada uno de los siguientes anti-TNF fue significativamente superior al placebo/terapia habitual (AINES, corticoides y/o drogas convencionales): etanercept (OR: 6,2; IC 95%: 4,4 - 8,8), adalimumab (OR: 4,2; IC 95%: 2,2 - 6,8), golimumab (OR: 4,6; IC 95%: 3,2 - 6,8), infliximab (OR: 4,8; IC95%: 3,4 - 6,8), certolizumab (OR: 2,7; IC 95%: 1,7 - 4,3). También se observaron resultados estadísticamente superiores con los cinco anti-TNF en la respuesta ASAS 40: etanercept (OR: 5,5; IC95%: 3,0 - 10,3), adalimumab (OR: 6,8; IC95%: 2,02 - 22,8), golimumab (OR: 4,1; IC95%: 4,1 - 12,9), infliximab (OR: 5,2; IC95%: 3,4 - 8,05), certolizumab (OR: 3,9; IC95%: 2,2 - 6,9). El tratamiento con anti-TNF se asoció con una proporción mayor y estadísticamente significativa de pacientes que lograron la remisión parcial por ASAS: etanercept (OR: 5,3; IC95%: 2,7 - 10,3), adalimumab (OR: 4,02; IC95%: 1,6 - 10,4), golimumab (OR: 9,27; IC 95%: 3,04 - 28,3), infliximab (OR: 7,22; IC95%: 3,4 - 15,2) y certolizumab (OR: 8,07; IC95%: 2,8 - 22,9). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de eventos adversos entre los anti TNF y el placebo.

Baeten y col. publicaron en 2015 un estudio no incluido en el meta-análisis previo, que incluyó dos ECAs (MEASURE 1 y 2),²⁹ en los que se evaluó la eficacia de secukinumab en EA activa, con un BASDAI mayor o igual a cuatro. Se permitió la inclusión de pacientes con falla previa al tratamiento con al menos tres meses de anti-TNF. En MEASURE 1, un total de 371 pacientes recibieron secukinumab endovenoso o placebo/terapia habitual, seguidos de secukinumab subcutáneo (150 mg o 75 mg) o placebo/terapia habitual, a partir de la semana ocho. En MEASURE 2, un total de 219 pacientes recibieron secukinumab subcutáneo (150 mg o 75 mg). En ambos estudios, a partir de la semana 16, los pacientes de la rama placebo/terapia habitual fueron reasignados a recibir secukinumab subcutáneo (150 mg o 75 mg) hasta la semana 52. En MEASURE 1, se observó una respuesta ASAS 20 en la semana 16 significativamente superior de ambas dosis de secukinumab respecto al placebo/terapia habitual (61%, 60% y 29% para secukinumab 150 mg, 75 mg y placebo/terapia habitual, respectivamente). En MEASURE 2, la respuesta de secukinumab respecto al placebo/terapia habitual fue significativamente superior solo en dosis de 150 mg (61%, 41%, and 28% para secukinumab 150 mg, 75 mg y placebo, respectivamente). La respuesta ASAS40 fue significativamente superior respecto al placebo/terapia habitual para ambas dosis de secukinumab; mientras que en MESURE 2 la misma fue significativamente superior respecto al placebo/terapia habitual en la dosis de 150 mg. La respuesta se mantuvo en las 52 semanas de seguimiento.

Espondilitis axial no radiológica:

Olivieri y col. publicaron en 2016 una RS que incluyó cuatro ECAs (593 pacientes) con EspAax- no rx,³ en general definida por un BASDAI mayor o igual a cuatro a pesar del tratamiento con AINES, el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia de adalimumab, etanercept y certolizumab en comparación con placebo/terapia habitual. Respecto al adalimumab, un ECA (46 pacientes), mostró una respuesta ASAS 40 significativamente superior respecto al comparador a las 12 semanas (54,5% versus 12,5%); otro ECA con adalimumab (185 pacientes) también mostró una respuesta ASAS 40 significativamente superior en la rama de adalimumab (36% versus 15%). Un ECA con 215 pacientes mostró una respuesta ASAS 40 significativamente superior del etanercept a las 12 semanas (32% versus 12%). Un ECA que incluyó 147 pacientes con EspAax -no rx, mostró una respuesta ASAS 40 significativamente superior con certolizumab a la semana 12 (47% versus 16%).

Sieper y col. publicaron en 2015 un ECA no incluido en el meta análisis previo (197 pacientes),³⁰ que evaluó la eficacia de golimumab en pacientes con SpAax-no rx con enfermedad activa a pesar del tratamiento con AINES, a las 16 semanas de tratamiento. El objetivo primario, medido a través de la respuesta ASAS 20, fue alcanzado por un porcentaje significativamente superior en el grupo tratado con golimumab (71,1% versus 40%). El porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta ASAS 40 también fue significativamente superior en la rama de golimumab (56,7% versus 23%).

Artritis Psoriásica:

Ramiro y col. publicaron en 2015,³¹ una RS que incluyó 21 ECAs que evaluaron la eficacia de anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab y certolizumab: 17 ECAs), ustekinumab (dos ECAs) y secukinumab (dos ECAs). En los ECAs con anti-TNF, se observó una respuesta significativamente superior respecto al placebo, medido por ACR 20. Respecto a ustekinumab, los resultados del meta-análisis de los dos estudios mostraron una respuesta ACR 20 significativamente superior en comparación con placebo, tanto en la dosis de 90 mg (RR 2,2; IC 95%: 1,7 – 2,8) como de 45 mg (RR 1,95; IC 95%: 1,5 – 2,5). El meta-análisis de los ECAs de secukinumab mostró una respuesta ACR 20 significativamente superior respecto al placebo (RR 3,3; IC 95%: 2,04 – 5,4 para la dosis de 300 mg y RR 5,8; IC 95%: 1,6 – 21,7 para la dosis de 150 mg).

Acosta Felquer y col. publicaron una RS en 2014,³² se reportan los principales resultados respecto a respuesta ACR20 de los ECAs con anti TNF en comparación con tratamiento habitual más placebo, siendo en todos los casos significativamente superior (etanercept 59% versus 15%; adalimumab 58 versus 14%; infliximab 65 versus 10%, certolizumab 58 versus 24%, golimumab 51 versus 9%, respectivamente).

Rose y col. publicaron una RS en 2014,³³ que incluyó 29 ECAs (6589 pacientes), en la cual se evaluó la mejoría de la dactilitis en pacientes con APs, con el tratamiento con diferentes drogas entre las que se encontraron certolizumab, ustekinumab, golimumab, adalimumab, etanercept e infliximab. Se observó un mayor tamaño del efecto con ustekinumab, certolizumab e infliximab. Cabe precisar que este fue un objetivo secundario de los estudios, evaluado por diversas escalas.

Orbai y col publicaron una RS en 2014,³⁴ la cual incluyó diez ECAs (3357 pacientes) con agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab y ustekinumab) en los que se analizó la mejoría de la entesitis en pacientes con APs medida a través de diferentes escalas y como objetivo secundario de los estudios, mostró diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo/tratamiento habitual, con infliximab, golimumab, certolizumab y ustekinumab.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto Nacional de Investigación en Salud (*NHS* su sigla en inglés) publicó una ETS en 2016,³⁵ acerca de los agentes anti-TNF en pacientes con EA y SpAax- no rx. La misma incluyó un meta análisis y una evaluación económica y concluyó que los anti-TNF son clínicamente eficaces, especialmente en EA y, dependiendo de los escenarios considerados, la utilización de los mismos conllevaría a un uso eficaz de los recursos del *NHS*.

5.3 Costos de la tecnología

El costo mensual de mantenimiento de los agentes biológicos se encuentra entre ARS 37.089 (pesos argentinos, agosto 2017),³⁶ equivalente a aproximadamente a USD 2182 (dólares estadounidenses, septiembre 2017) y ARS 52.000 (pesos argentinos, julio 2017 para infliximab en dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/cada 8 semanas, para un peso de 60 kg),³⁶ equivalente a USD 3059 (dólares estadounidenses, septiembre 2017). En el período de mantenimiento del tratamiento con secukinumab (exceptuando los casos de APs con falla a anti TNF y los casos de APs con psoriasis en placa moderada a grave, en los cuales la dosis de mantenimiento es de 300 mg/mes) el costo mensual es de ARS 22.451 (pesos argentinos, julio 2017),³⁶ equivalentes a aproximadamente USD 1321 (dólares estadounidenses, septiembre 2017).

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo.^{1,37-80} Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2. Se describen los resultados de guías de práctica clínica principales.

Las GCP ASAS/EULAR (su sigla en inglés *European League Against Rheumatism*) 2016 para la espondiloartritis axial,⁷⁸ recomiendan la terapia física y AINES. Ante persistencia de la actividad de la enfermedad luego de dos ciclos de AINES (dos semanas cada ciclo), recomienda tratamiento con agentes biológicos, siendo la práctica habitual comenzar con un anti-TNF, ante falla al mismo utilizar otro anti-TNF o secukinumab. La GPC del Colegio Estadounidense de Reumatología de 2015 recomienda en pacientes con EA y falla a dos ciclos continuos de AINES por un período de dos meses,⁷⁷ iniciar tratamiento con anti-TNF. Ante falta de respuesta a anti-TNF recomienda rotar a un segundo anti-TNF. En pacientes con EspAax-no rx, sugieren indicar adalimumab, etanercept, infliximab o certolizumab, en pacientes activos a pesar del tratamiento con AINES, especialmente en aquellos que presentan lesiones en resonancia magnética y/o proteína C reactiva elevada. En APs, la GPC de GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) 2015 recomienda fuertemente a los anti-TNF y al ustekinumab en pacientes con artritis periférica y falla a drogas convencionales;⁷⁵ sugiere el uso de secukinumab, remarcando que la información estaba disponible solo en abstract al momento de elaboración de la GPC. En APs con compromiso axial, recomiendan anti-TNF ante falla a AINES/ fisioterapia, tomando la información de los estudios en EA, ya que no se cuenta con datos en APs axial. Respecto a ustekinumab y secukinumab, no cuentan con información suficiente para emitir una recomendación al momento de elaborar la GCP. En casos de entesitis, ante falla a AINES y fisioterapia, recomiendan anti-TNF o ustekinumab y; en casos de dactilitis recomiendan, ante falla a drogas modificadoras convencionales, a los anti-TNF o ustekinumab. La GPC EULAR 2015 para APs,⁷⁶ realiza recomendaciones similares a la anterior, con la salvedad que para dactilitis no recomiendan drogas modificadoras convencionales previo a biológicos.

En el Anexo III se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	EA	EspAax –no rx	Aps
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (SUR) (#)	Argentina	2016	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab) NM* secukinumab	Sí (adalimumab, certolizumab) NM* etanercept, golimumab	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab) NM* secukinumab, ustekinumab
	PMO (#)	Argentina	2002	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS	Brasil	2017	Sí (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) Incorporación preliminar: certolizumab, secukinumab	Sí (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) Incorporación preliminar: certolizumab	Sí (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) NM: secukinumab, ustekinumab
	Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile	2016	NM*	NM*	NM*
	POS (#)	Colombia	2016	NM*	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2016	Sí (certolizumab, etanercept, adalimumab, infliximab) NM*: golimumab, secukinumab	Sí (certolizumab) NM*: adalimumab, etanercept, golimumab	Sí (certolizumab, golimumab, adalimumab, infliximab) NM*: etanercept, secukinumab, ustekinumab
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2016	Sí (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) NM*: certolizumab, secukinumab	Sí (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) NM*: certolizumab	Sí (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) NM*: certolizumab, secukinumab, ustekinumab
	OTROS PAÍSES					
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Alemania	2015	NM: etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab. No: secukinumab	NM: etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab	NM: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, ustekinumab. No: secukinumab
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)	Australia		Sí (certolizumab, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, secukinumab)	NM	Sí (certolizumab, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, secukinumab, ustekinumab)
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canada		Sí (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, secukinumab)	NM	Sí (certolizumab, golimumab, adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab) NO ustekinumab
	Haute Autorité de Santé (HAS)	Francia		Sí (Certolizumab, golimumab, etanercept, infliximab, adalimumab, secukinumab)	Sí (certolizumab, golimumab, etanercept, adalimumab)	Sí (certolizumab, golimumab, etanercept, adalimumab, infliximab, secukinumab) NM: ustekinumab
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)	EE.UU.	2017	NM	NM	NM
Guías de práctica	Aetna	EE.UU.		Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab)	Sí (etanercept, infliximab) NM: adalimumab, certolizumab, golimumab	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab, ustekinumab)
	Anthem	EE.UU.	2017	Sí (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab)	NM	Sí (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab, ustekinumab)
	Cigna	EE.UU.	2017	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, secukinumab) NM: golimumab	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab) NM: certolizumab, golimumab	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, secukinumab, ustekinumab) NM: golimumab
	GPC para el Tratamiento de la EspA y la APs	España	2015	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab) NM: secukinumab	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab)	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab) NM: secukinumab, ustekinumab
	GPC GRAPPA para el tratamiento de la APs		2015			Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab, ustekinumab, secukinumab)

Agencias regulatorias	GCP EULAR para el tratamiento de la APs		2015			Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab, ustekinumab, secukinumab)
	GCP del Colegio Estadounidense de Reumatología para el tratamiento de la EA y la EspAax- no rx	EE.UU.	2016	Sí (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab)	Sí (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab)	
	GCP ASAS/EULAR para el manejo de las EspA axial		2016	Sí (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab, secukinumab)	Sí (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab, secukinumab)	
	GCP de la Sociedad Británica de Reumatología para el tratamiento de la EspA axial	Reino Unido	2017	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab) NM: secukinumab	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab)	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2017	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab)	Sí (adalimumab, etanercept, certolizumab)	Sí (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, ustekinumab)
	ANMAT			Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab)	Sí (adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab) NO: infliximab	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab, ustekinumab)
	FDA			Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab)	NO (adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, infliximab)	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab, ustekinumab)
	EMA			Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab)	Sí (adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab) NO: infliximab	Sí (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, secukinumab, ustekinumab)

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca “NM*” en color rojo.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones

Informe de Respuesta Rápida

Agentes biológicos versus terapia habitual en pacientes con espondiloartritis

Fecha de realización: Octubre del 2017

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

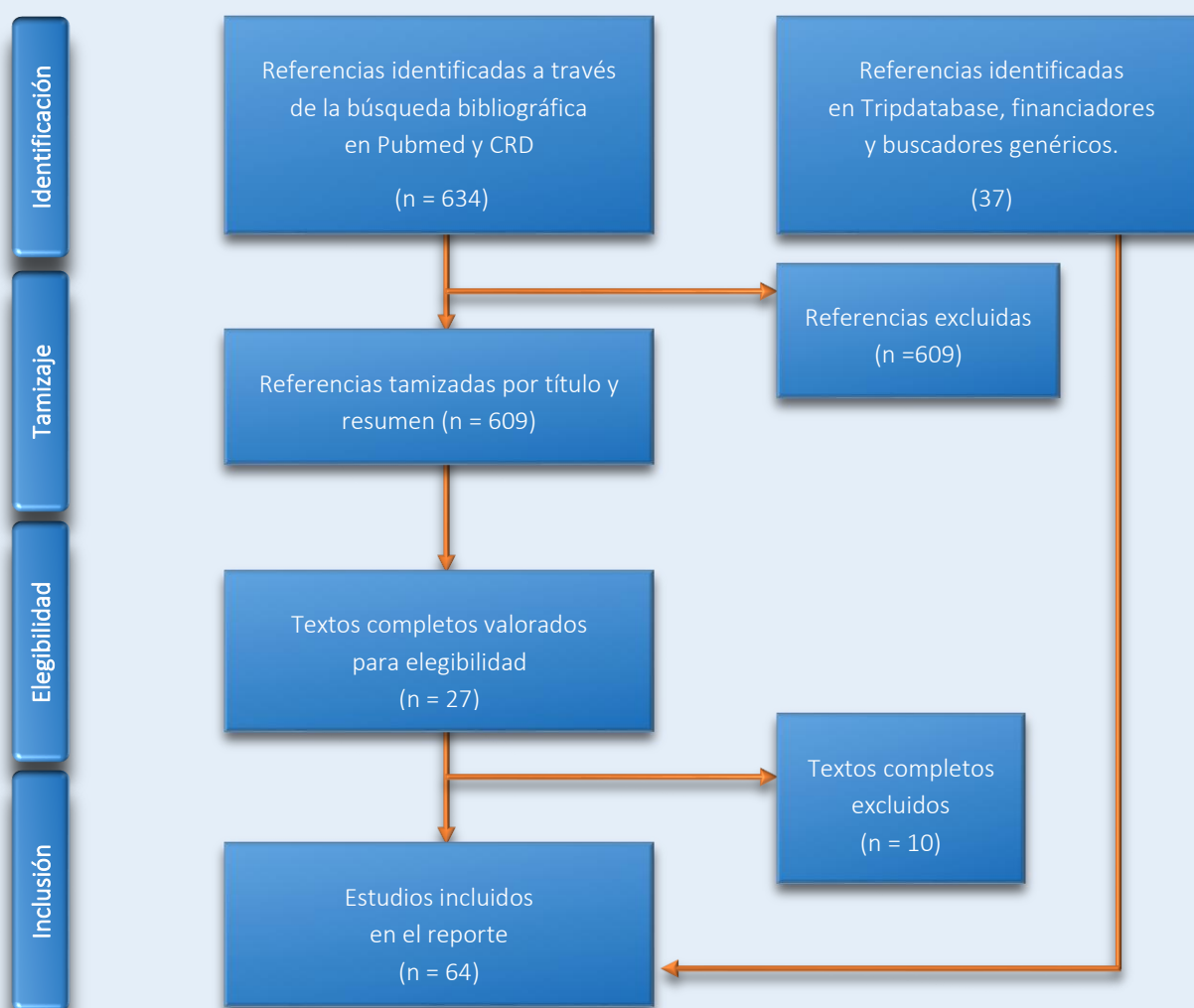
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

Para la búsqueda de información en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

((Spondyloarthritis[Mesh] OR Ankylosing Spondy*[tiab] OR Psoriatic Arthrit*[tiab] OR Non-Radiographic Axial[tiab]) AND (Infliximab[Mesh] OR Remicade OR Infliximab[tiab] OR Adalimumab[Mesh] OR Humira[tiab] OR Adalimumab[tiab] OR Etanercept[Mesh] OR Enbrel[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Golimumab[Supplementary Concept] OR Simponi[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Certolizumab Pegol[Mesh] OR Cimzia*[tiab] OR Certolizumab[tiab] OR Ustekinumab[Mesh] OR Stelara[tiab] OR Ustekinumab[tiab] OR Secukinumab[Supplementary Concept] OR Cosentyx[tiab] OR Secukinumab[tiab])) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados

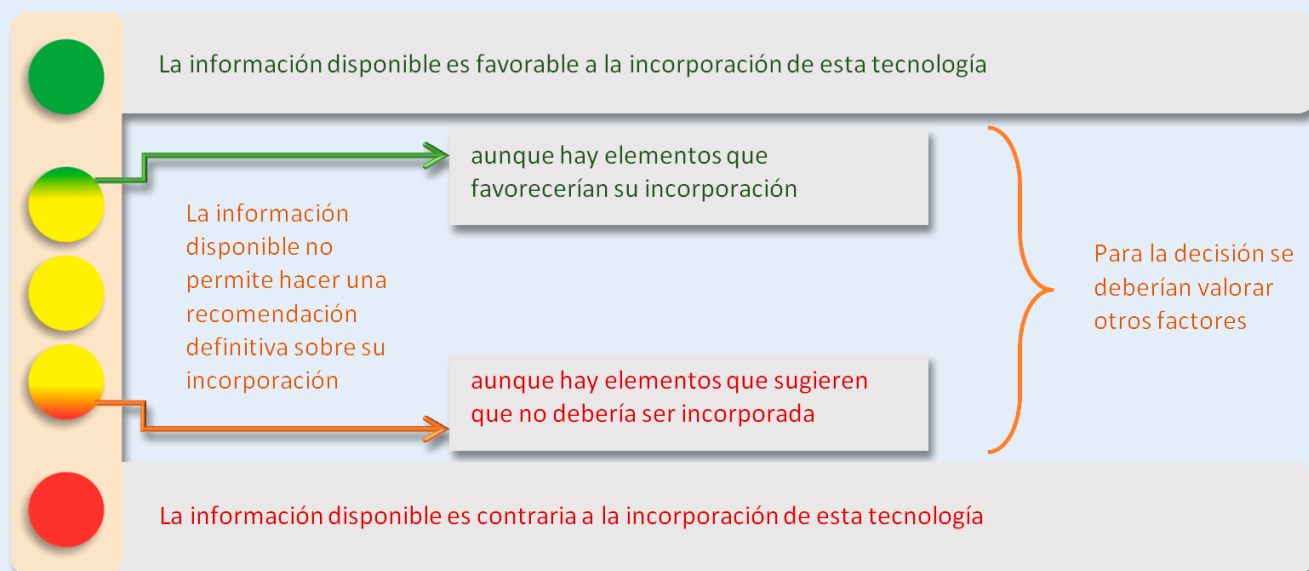


ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios se representa en la siguiente escala:



1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en la clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 2. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

Calidad de la evidencia (basada en GRADE) [€]	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Beneficio neto (basada en IQWiG) [¥]	
Mayor	Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	Sobrevida (RR $>0,85$ y $\leq 0,95$) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $>0,75$ y $\leq 0,90$) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	Sobrevida (RR $>0,95$ y < 1) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR $>0,90$ y <1) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $>0,80$ y $\leq 0,90$)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
Costo-efectividad e impacto presupuestario (desarrollado por IECS)	
Razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo en Argentina y no hay motivos para pensar en un impacto presupuestario / organizacional elevado (sobre todo porque no aplica a una población grande) ó El impacto presupuestario esperado es pequeño, no es un costo alto en relación a su comparador, afecta a una población pequeña y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo hace creer que podría ser costo-efectivo.
Incierto	No cumple criterios para Razonable o para No razonable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad, hay motivos para pensar que NO sería costo-efectivo en Argentina (el costo es alto en relación a su comparador, y además la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo no parece razonable).

[€]Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926.[¥] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods*. Cologne, Germany. 2015.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>[§]Haynes RB, et.al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;330(7501):1179.

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: agentes biológicos versus terapia habitual en pacientes con espondiloartritis

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Pacientes adultos con **EA**, con enfermedad activa, medida por un BASDAI mayor o igual a cuatro a pesar del tratamiento con dos ciclos continuos de AINES en dosis máximas o máximas toleradas, cada ciclo de al menos dos semanas de duración. Se cubrirá etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab y secukinumab.

Pacientes adultos con **EspAax-no rx** con enfermedad activa, medida por un BASDAI mayor o igual a cuatro a pesar del tratamiento con dos ciclos continuos de AINES en dosis máximas o máximas toleradas, cada ciclo de al menos dos semanas de duración. Se cubrirá etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab.

Pacientes adultos con **APs** con artritis periférica activa, definido por dolor y tumefacción persistente articular a pesar del tratamiento con drogas modificadoras convencionales de la enfermedad en dosis óptima por al menos tres meses, pacientes con dactilitis persistente a pesar del tratamiento con al menos tres meses de drogas modificadoras convencionales, entesitis o compromiso axial persistente a pesar del tratamiento con dos ciclos de AINES en dosis máxima o máxima tolerada, cada ciclo con un mínimo de dos semanas de duración.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Los siguientes tratamientos se autorizan para el tratamiento de la EA activa a pesar del tratamiento con AINES:

- Adalimumab en dosis de 40 mg cada dos semanas, subcutáneo.
- Etanercept en dosis 50 mg por semana, subcutáneo.
- Certolizumab pegol en dosis de 400 mg semana cero, semana dos y cuatro y luego 200 mg cada 15 días o 400 mg por mes, subcutáneo.
- Golimumab 50 mg por mes, subcutáneo.
- Infliximab, en forma endovenosa, en semana cero, dos, seis y luego cada ocho semanas; en dosis de 5 mg/ kg.

- Secukinumab en dosis de 150 mg por inyección subcutánea, inicialmente en la semana cero, uno, dos y tres y, luego durante la fase de mantenimiento, mensualmente comenzando en la semana cuatro.

Los siguientes tratamientos se autorizan para el tratamiento de la EspAax no rx activa a pesar del tratamiento con AINES:

-Adalimumab en dosis de 40 mg cada dos semanas, subcutáneo.

-Etanercept en dosis 50 mg por semana, subcutáneo.

-Certolizumab pegol en dosis de 400 mg semana cero, semana dos y cuatro y luego 200 mg cada 15 días o 400 mg por mes, subcutáneo.

-Golimumab 50 mg por mes, subcutáneo.

Los siguientes tratamientos se autorizan para el tratamiento de la APs con artritis periférica pesar del tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad convencionales:

-Adalimumab en dosis de 40 mg cada dos semanas, subcutáneo.

-Etanercept en dosis 50 mg por semana, subcutáneo.

-Certolizumab pegol en dosis de 400 mg semana cero, semana dos y cuatro y luego 200 mg cada 15 días o 400 mg por mes, subcutáneo.

-Golimumab 50 mg por mes, subcutáneo.

-Infliximab, en forma endovenosa, en semana cero, dos, seis y luego cada ocho semanas; en dosis de 5 mg/ kg.

- Ustekinumab en dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kilogramos.

- Secukinumab en dosis de 150 mg por inyección subcutánea, inicialmente en la semana cero, uno, dos y tres y, luego durante la fase de mantenimiento, mensualmente comenzando en la semana cuatro. Para pacientes que padecen psoriasis en placas de moderada a grave de forma concomitante o que son respondedores inadecuados a anti-TNF, la dosis será de 300 mg (administrada con igual frecuencia que la dosis de 150 mg).

Las siguientes drogas, en las dosis previamente mencionadas, se autorizan en pacientes con **APs** con compromiso axial falla a AINES/fisioterapia: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab. En casos de entesitis y falla a AINES y fisioterapia, y de dactilitis y falla a drogas modificadoras convencionales, se autorizan las cinco drogas previamente mencionadas y ustekinumab.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura de los tratamientos con agentes biológicos el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos:

Historia clínica firmada por médico especialista en reumatología, en la que consten: datos provenientes de la evaluación clínica y de estudios complementarios realizados para arribar al diagnóstico de la enfermedad, según criterios ASAS para EspA y CASPAR para APs. Tratamientos previos efectuados, detallando drogas utilizadas/tiempo/dosis y asociaciones medicamentosas. Estado actual de actividad

de la enfermedad, considerando el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, presencia de dactilitis, entesitis, BASDAI, valores de eritrosedimentación y proteína C reactiva.

Laboratorio actualizado, con reactantes de fase aguda.

Radiografías actualizadas.

Requisitos para rotar el agente biológico:

Reevaluar el tratamiento al menos a las 12 semanas

. Sí BASDAI continúa mayor o igual a cuatro:

-en pacientes con EA, rotar a otro anti TNF o a secukinumab.

-en pacientes con EspAax- no rx, rotar a otro anti TNF.

-en pacientes con Aps y compromiso axial, rotar a otro anti TNF. En forma condicional a secukinumab o ustekinumab.

. En pacientes con Aps, si el compromiso periférico continúa activo (artritis, entesitis, dactilitis):

-en pacientes con artritis rotar a otro anti TNF, ustekinumab o secukinumab.

-en pacientes con dactilitis y entesitis rotar a anti TNF o ustekinumab.

ANEXO III. GLOSARIO REUMATOLÓGICO

BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*): Índice de actividad para EA

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la ÚLTIMA SEMANA. Por favor, conteste haciendo una marca vertical en las líneas que aparecen debajo de las preguntas. Tenga en cuenta que mientras más a la izquierda quiere decir que se ha encontrado MEJOR y mientras más a la derecha significa que se ha encontrado PEOR.

	Preguntas
1	¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?
2	¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a la espondilitis anquilosante?
3	¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?
4	¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?
5	¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?
6	¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

El cuestionario consta de seis preguntas referidas a los aspectos anteriormente indicados que se contestan sobre EVA de cero a diez. En la versión original del instrumento, la puntuación se obtiene considerando las dos preguntas referidas a rigidez como una sola (promedio de las puntuaciones de preguntas cinco y seis) y se calcula el promedio de las cinco puntuaciones parciales correspondientes a las cuatro primeras preguntas y al promedio de las dos preguntas sobre rigidez.

Respuesta ASAS:

	Preguntas
1	Función física medida por BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
2	Dolor espinal (EVA 0–100 mm)
3	Valoración general del paciente (EVA 0–100mm)
4	Inflamación: media de las preguntas 5–6 del BASDAI (intensidad y duración rigidez vertebral matutina)

- ASAS 20%: $\geq 20\%$ y ≥ 10 mm EVA en al menos tres de cuatro de los dominios del ASAS, sin empeoramiento $\geq 20\%$ y ≥ 10 mm EVA en el cuarto dominio restante.
- ASAS 40%: $\geq 40\%$ y ≥ 20 mm EVA en al menos tres de cuatro de los dominios del ASAS, sin empeoramiento $\geq 40\%$ y ≥ 20 mm EVA en el cuarto dominio restante.
- ASAS remisión parcial: < 20 mm en EVA en cada uno de los cuatro dominios del ASAS.

BASFI: capacidad funcional

A continuación se le indican una serie de actividades. Por favor, marque el número que mejor describa su situación EN LA ÚLTIMA SEMANA (en escala de cero al diez donde cero es fácil y diez imposible).

	ACTIVIDADES
1	Ponerse los calcetines o medias sin la ayuda
2	Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).
3	Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda.
4	Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda.
5	Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda.
6	Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.
7	Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón).
8	Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).
9	Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes.
10	Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo).

El puntaje final corresponde al promedio de todas las preguntas.

ASDAS: índice de actividad

El paciente debe responder cada pregunta en una escala que va del cero (nada) al diez (muy severo).

	ASDAS
1	¿Cómo describe usted el nivel de dolor que ha sentido en el cuello, región lumbar, cadera o región de la ingle?
2	¿Cuánto diría usted que dura esa rigidez matutina desde que se levanta hasta que puede empezar sus cosas?
3	¿Cuán activa estuvo su espondilitis durante la última semana?
4	¿Cómo describiría el dolor o hinchazón que ha sentido en otras articulaciones o partes de su cuerpo, que no sean el cuello, región lumbar, cadera, o región de la ingle?
5	Eritrosedimentación (mm/H) o proteína C reactiva

Los puntos de corte son: <1,3 entre enfermedad inactiva y actividad moderada, <2,1 entre actividad moderada y elevada, >3,5 entre actividad elevada y muy elevada.

Criterios de respuesta ACR

	DOMINIOS
1	% mejoría en el recuento de articulaciones dolorosas.
2	% mejoría en el recuento de articulaciones inflamadas.
3	% de mejoría en 3/5 de los siguientes ítems:
A	evaluación global del paciente (EVA)
B	evaluación global del médico (EVA)
C	dolor por el paciente (EVA)
D	discapacidad (utilizando cuestionario HAQ: <i>Health Assessment Questionnaire</i>)
E	Eritrosedimentación o proteína C reactiva

El porcentaje de respuesta puede ser al 20, 50, 70 o el número que se desee.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Sociedad Española de Reumatología 2015: http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC_-Tratamiento_EspAax_APs_DEF.pdf. Accessed 09 20 2016.
2. Braun J KU, Baraliakos X, van der Heijde D. Optimisation of rheumatology assessments – the actual situation in axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32 (Suppl.85):96- 104.
3. I. Olivieri CF, M. Gilio, R. Ravasio. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:935-940.
4. NICE. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. 2016: nice.org.uk/guidance/ta383. Accessed 09 10 2017.
5. Ficha técnica o resumen de las características del producto. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf. Accessed 09 10 2017.
6. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Ustekinumab. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.
7. Disposición 1711. ANMAT2015: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2015/Dispo_1711-15.pdf. Accessed 09 10 2017.
8. Disposición 5722. ANMAT2015: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2015/Dispo_5722-15.pdf. Accessed 09 10 2017.
9. Disposición 0101. ANMAT2015: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2015/Dispo_0101-15.pdf. Accessed 09 10 2017.
10. Disposición N 1894. ANMAT2016: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1894-16.pdf. Accessed 09 10 2017.
11. Disposición 1890. ANMAT2016: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1890-16.pdf. Accessed 09 10 2017.
12. Disposición 3722-16. ANMAT2016: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2016/Dispo_3722-16.pdf. Accessed 09 10 2017.
13. Disposición 7564-13. ANMAT2013: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7564-13.pdf. Accessed 09 10 2017.
14. Humira. Adalimumab. EMA/CHMP/420642/2016. EMEA/H/C/000481. 2016: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf. Accessed 09 10 2017.
15. Enbrel. Etanercept. EMA/398383/2014. EMEA/H/C/000262. European Medicines Agency2014: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf. Accessed 09 10 2017.
16. Simponi. Golimumab. EMA/829967/2015. EMEA/H/C/000992. European Medicines Agency2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000992/WC500052370.pdf. Accessed 09 10 2017.
17. Cimzia. Certolizumab pegol. EMA/831922/2015. EMEA/H/C/001037. European Medicines Agency2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001037/WC500069733.pdf. Accessed 09 10 2017.
18. Remicade. Infliximab. EMA/76495/2012. EMEA/H/C/000240 European Medicines Agency2012: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf. Accessed 09 10 2017.
19. Secukinumab. EMA/780949/2015. EMEA/H/C/003729. European Medicines Agency2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003729/WC500183132.pdf. Accessed 09 10 2017.
20. Ustekinumab. EMA/383370/2015. EMEA/H/C/000958. European Medicines Agency2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000958/WC500058509.pdf. Accessed 09 10 2017.
21. FDA. Highlights of prescribing information. Humira. 2017: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/125057s089lbl.pdf. Accessed 09 10 2017.
22. FDA. Highlights of prescribing information. Enbrel. 2017: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103795s5551lbl.pdf. Accessed 09 10 2017.
23. Highlights of prescribing information. CIMZIA (certolizumab pegol) injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval: 2008.

- http://www.ucb.com/_up/ucb_com_products/documents/CIMZIA_Current_COL_10_2015.pdf. Accessed 09 10 2017.
24. FDA. Highlights of prescribing information. Golimumab. 2017: <https://www.simponi.com/shared/product/simponi/prescribing-information.pdf>. Accessed 09 10 2017.
 25. FDA. Highlights of prescribing information. Remicade. Food and Drug Administration 2011: <https://www.remicade.com/shared/product/remicade/prescribing-information.pdf>. Accessed 09 10 2017.
 26. FDA. Highlights of prescribing information. Secukinumab. Food and Drug Administration 2016: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/cosentyx.pdf>. Accessed 09 10 2017.
 27. FDA. Highlights of prescribing information. Ustekinumab. Food and Drug Administration 2016: <https://www.stelarainfo.com/pdf/prescribinginformation.pdf>. Accessed 09 10 2017.
 28. Wang Y WH, Jiang J, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of Anti-TNF Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis: A Mixed-Treatments Comparison *Cell Physiol Biochem* 2016;39:1679-1694.
 29. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *The New England journal of medicine*. 2015;373(26):2534-2548.
 30. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(10):2702-2712.
 31. Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(3):490-498.
 32. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2277-2285.
 33. Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS, Group GDS. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2295-2300.
 34. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2290-2294.
 35. Mark Corbett MS, Gurleen Jhuti, Stephen Rice, Eldon Spackman, Eleftherios Sideris, Thirimon Moe-Byrne, Dave Fox, Helena Marzo-Ortega, Lesley Kay, Nerys Woolacott and Stephen Palmer. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2016;20(9).
 36. Kairos. 2017: <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-cosentyx-25240>. Accessed 09 13 2017.
 37. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 400/2016. Argentina. . 2016: <https://www.boletinoficial.gob.ar/-!DetalleNorma/152932/nul>. Accessed 08 25 2017.
 38. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Argentina. 2004: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=pmoprincipa>. Accessed 04 22 2017.
 39. CONITEC. Secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante. 2017: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Secuquinumabe_EA_CP.pdf.
 40. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Psoriaca. 2017: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relat%C3%B3rio_PCDT_Artrite_Psor%C3%ADaca_n%C2%BA277.pdf. Accessed 09 13 2017.
 41. Garantías Explícitas en Salud. Chile. 2016: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/572/w3-propertyvalue-3130.html>. Accessed 09 10 2017.
 42. Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia. Resolución 6408 2016: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>. Accessed 09 13 2017.
 43. Consejo de Salubridad General, México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. 2016: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed 09 10 2017.
 44. Tratamiento de espondiloartritis. Terapias con biológicos. Anti – Factor de Necrosis Tumoral. Fondo Nacional de Recursos Uruguay 2016: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_espondilo_v2016_1.pdf. Accessed 09 10 2017.
 45. IQWiG. Secukinumab (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 2015: https://www.iqwig.de/download/A15-53_Secukinumab-new-therapeutic-indication_Extract-of-dossier-assessment.pdf. Accessed 09 10 2017.

46. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10137M-10238W-10892G-10896L-10897M-10904X-10905Y-10909E-3425G>. Accessed 09 13 2017.
47. CADTH. Infiximab. 2014: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SE0384_Inflectra_Dec-23-14.pdf. Accessed 09 13 2017.
48. CADTH. Golimumab. Indication: Ankylosing Spondylitis. 2010: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-AS_March-17-2010_e.pdf. Accessed 09 11 2017.
49. CADTH. Golimumab. Indication: Psoriatic Arthritis. 2010: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-PsA_March-17-2010_e.pdf. Accessed 09 11 2017.
50. CADTH. Certolizumab Pegol. Indication: Ankylosing Spondylitis. 2015: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0385_Cimzia-AS_Apr-21-15.pdf. Accessed 09 11 2017.
51. CADTH. Certolizumab Pegol. Indication: Psoriatic Arthritis. 2015: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0394_Cimzia-PsA_Apr-21-15.pdf. Accessed 09 11 2017.
52. CADTH. Adalimumab. Indication: Psoriatic Arthritis. 2006: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira_Resubmission_Nov29-06.pdf. Accessed 09 11 2017.
53. CADTH. Adalimumab for Ankylosing Spondylitis. 2007: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira_Resubmission_June-27-2007.pdf. Accessed 09 13 2017.
54. CADTH. Subsequent Entry Biologics — Emerging Trends in Regulatory and Health Technology Assessment Frameworks. 2014: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/ES0284_SEBs_es_e.pdf. Accessed 09 14 2017.
55. CADTH. Secukinumab. Indication: Ankylosing Spondylitis. 2016: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0475_complete_Cosentyx_AS_Aug-25-16.pdf. Accessed 09 12 2017.
56. CADTH. Secukinumab. Psoriatic Arthritis. 2016: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf. Accessed 09 12 2017.
57. CADTH. Ustekinumab. Indication: Psoriatic Arthritis 2014: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf. Accessed 09 12 2017.
58. HAS. CIMZIA (certolizumab pegol), anti-TNFα. Psoriatic Arthritis. 2016: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/cimzia_rpsa_summary_ct14421.pdf. Accessed 09 13 2017.
59. HAS. Cimzia. 2014: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/cimzia_en_ct13542_val.pdf. Accessed 09 13 2017.
60. HAS. Transparency Committee. Simponi. 2014: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/simponi_ct13310.pdf. Accessed 09 13 2017.
61. HAS. Transparency Committee. Golimumab 2014: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/simponi_ct13310.pdf. Accessed 09 13 2017.
62. HAS. Brief Summary of the Transparency Committee Opinion. Simponi, (golimumab), TNF inhibitor. 2016: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/simponi_summary_spanr_ct14930.pdf. Accessed 09 13 2017.
63. HAS. Brief Summary of the Transparency Committee Opinion. Enbrel (etanercept), TNF inhibitor. 2015: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/enbrel_summary_ct14217.pdf. Accessed 09 13 2017.
64. HAS. Transparency Committee. Remicade. 2013: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/remicade_ct_12600.pdf. Accessed 09 13 2017.
65. HAS. Brief Summary of the Transparency Committee Opinion. Humira (adalimumab), anti-TNFα. 2016: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/humira_summary_ct14753.pdf. Accessed 09 13 2017.
66. HAS. Brief Summary of the Transparency Committee Opinion. Cosentyx (secukinumab), anti-interleukin-17A immunosuppressant. 2016: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/cosentyx_summary_ct14979.pdf. Accessed 09 13 2017.
67. CMS.gov. https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html. Accessed 09 13 2017.

68. Aetna. Number: 0658. 2017: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0658.html. Accessed 09 13 2017.
69. Aetna. <https://www.aetna.com/health-care-professionals.html>. Accessed 09 13 2017.
70. Anthem. Tumor Necrosis Factor Antagonists. 2017: https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050290.htm. Accessed 09 13 2017.
71. Anthem. Monoclonal Antibodies to Interleukin-17A. 2017: Policy #: DRUG.00077. Accessed 09 13 2017.
72. Anthem. Ustekinumab (Stelara®). Policy #: DRUG.00042. 2017: https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_c120021.htm. Accessed 09 13 2017.
73. Cigna. Anti Tumor Necrosis Factor Therapy. 2017: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_9014_pharmacycoverageposition_TNF.pdf. Accessed 09 13 2017.
74. Cigna. Interleukin-12/23 and 17 Antagonists. 2017: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1017_coveragepositioncriteria_interleukin_12_23_and_17.pdf. Accessed 09 13 2017.
75. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(5):1060-1071.
76. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;0:1- 12.
77. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis care & research*. 2016;68(2):151-166.
78. Désirée van der Heijde, Sofia Ramiro, Robert Landewé, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;6:978-991.
79. Louise Hamilton, Nick Barkham, Ashok Bhalla, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology*. 2017;56:313-316.
80. NICE. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. 2017: [nice.org.uk/guidance/ng65](https://www.nice.org.uk/guidance/ng65). Accessed 09 14 2017.